

MEDICAMENTS ORPHELINS : DE LA VISÉE ETHIQUE A LA REALISATION PRATIQUE

**Catherine FARGEOT - Pharmacien Hospitalier - Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris
Travail réalisé dans le cadre du DEA d'Éthique Biomédicale - Necker - 1994**

Les médicaments orphelins, terme apparu dans les années quatre-vingts aux Etats-Unis (Orphan Drugs) représentent un ensemble de médicaments dépourvus de " parents " industriels, car ne possédant pas d'intérêt commercial dans le cadre d'une économie de marché libérale. Par extension, ils sont considérés comme destinés au traitement de pathologies rares, dès lors elles-mêmes orphelines, lorsque la molécule présentant une action thérapeutique n'est pas disponible sur le marché commercial.

Longtemps ignorés en France, ils sont aujourd'hui l'objet d'un relatif intérêt malgré l'absence d'une définition claire permettant de les identifier et d'un statut autorisant leur existence.

Au travers d'entretiens réalisés auprès de différents acteurs du médicament, il s'agira de cerner si les médicaments orphelins apparaissent comme une véritable préoccupation éthique, s'il existe une prise en charge possible par la société, et comment celle-ci peut s'inscrire au coeur des données économiques et réglementaires actuelles.

L'analyse fine du discours permettra de rechercher le degré d'implication des intervenants, les contradictions ou l'adéquation des propos aux actions, et de dégager une éventuelle proposition de solutions à notre problématique.

Première partie

Les médicaments orphelins en France et à l'étranger : situation économique et réglementaire.

L'ensemble des définitions retrouvées dans la littérature médicale fait référence à la notion de non rentabilité du médicament orphelin ou plus exactement à la non profitabilité pour une entreprise pharmaceutique de ces médicaments destinés aux traitements de pathologies rares.

Le terme d'orphelin a été fréquemment utilisé, parfois abusivement pour différentes catégories de produits difficiles à situer et est parfois élargi aux dosages ou aux présentations galéniques de médicaments non disponibles pour la pédiatrie (2).

LECHAT (11) en 1987, a tenté de dégager la classification suivante :

- Médicaments utilisés dans la prévention, le diagnostic ou le traitement d'une maladie rare.
- Médicaments retirés du marché en raison de leur faible profitabilité, de leur toxicité, d'une suppression de remboursement par la Sécurité Sociale.
- Médicaments non brevetables de par leur origine biologique.

Il n'existe à l'heure actuelle qu'une seule définition des médicaments orphelins servant de référence mondiale, elle est donnée par l'Orphan Drug Act américain dont nous allons étudier les grandes lignes.

Les Etats-Unis ont depuis plusieurs années adopté une politique de développement des "orphan drugs", sous la pression consumériste.

Les produits clairement identifiés ont été regroupés au sein d'une liste publiée par la Food and Drug Administration (FDA) régulièrement remise à jour (20).

L'Orphan Drug Act (6, 7), érigé en loi en janvier 1983, définit les médicaments orphelins (Art. 526) comme étant " des médicaments ou des produits biologiques pour le diagnostic, le traitement ou la prévention de maladies (ou de situations) rares". Dans un second temps, en octobre 1984, cet article de la loi a été complété pour quantifier la maladie rare.

Il s'agit de maladies ou de situations "affectant moins de 200.000 personnes aux Etats-Unis, ou bien touchant plus de 200.000 personnes aux Etats-Unis pour lesquelles il est supposé que le coût du développement et la mise en oeuvre du médicament orphelin ne seront pas couverts par les ventes".

Plusieurs notions se dégagent de cette définition : la législation américaine se positionne par rapport à la maladie rare qu'elle quantifie. Rapportée au nombre d'individus aux USA, la limite se situe à 1%0 de la population, ce qui équivaut en France à 50 000 patients.

La notion d'orphelin s'est centrée plus sur la maladie, et donc l'indication du médicament que sur le produit lui-même. Le médicament orphelin peut donc être soit une molécule originale, soit une molécule déjà commercialisée mais dont l'indication est orpheline de traitement.

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

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

La FDA a mis en place, pour répondre aux demandes des industriels le " National Information Center for Orphan Drugs and Rare Diseases" (NICODARD). La Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA) regroupant des firmes pharmaceutiques américaines a instauré une "Commission on Drugs for Rare Diseases" pour identifier les médicaments orphelins (17). De même la Generic Pharmaceutical Industry Association (GPIA) a créé "l'Institute for Orphan Drugs". Enfin, la National Organisation for Rare Disorders (NORD) regroupe des représentants de diverses associations de malades atteints de maladies rares.

Ces différents éléments rendent compte de l'organisation très avancée du système américain sur cet aspect de la Santé Publique.

En plus des incitations au développement des médicaments orphelins, l'Etat fédéral s'est penché sur l'identification et le recensement des maladies orphelines, et a investi dans la recherche fondamentale.

Cependant, l'Orphan Drug Act génère des critiques et se trouve notamment accusé d'augmenter le profit de certaines firmes et de bloquer la compétition, notamment dans le cas de l'AZT, de l'hormone de croissance, ou de l'érythropoïétine.

Abbey MEYERS, directrice de NORD, indiquait ainsi que plusieurs médicaments orphelins font partie de la liste des produits pharmaceutiques représentant les chiffres d'affaire les plus élevés au monde.

Au Japon, la Pharmaceutical Affairs Law, votée en 1959, a subi récemment (Octobre 1993) des modifications importantes en ce qui concerne la recherche et le développement des médicaments orphelins (18) :

- . Le système mis en place, très encadré, centralisé et dirigiste, permet à un médicament d'accéder au statut d'orphelin à condition que la maladie qu'il est destiné à traiter touche moins de 50 000 patients, et que ce médicament possède une très grande valeur d'utilisation.

Plusieurs mesures accompagnent ce statut :

- . Promotion de la recherche par le biais d'un fond, le " Drug Fund for Side Effects Relief and Research Promotion "
- . Dégrèvement fiscal.
- . Procédure accélérée d'autorisation de mise sur le marché (ou "fast track") (17).
- . Réexamen du statut de Médicaments Orphelins tous les 10 ans au lieu de 6 (ou 4 ans).

Le ministère de la Santé japonais envisage cependant en parallèle de prélever un pourcentage de 3 % sur les ventes des firmes pharmaceutiques, lorsque celles-ci seraient supérieures à un million de yen, afin d'alimenter le Drug Fund.

Ainsi, le système japonais apparaît relativement similaire au système américain, mais a bénéficié du recul de dix années par rapport au modèle mis en place, notamment en ce qui concerne les dérives financières.

A l'heure actuelle, en France, la notion de "médicament orphelin" est fréquemment évoquée sans qu'un consensus n'existe autour d'une définition unique, à caractère réglementaire.

L'article L 511 du Code de la Santé Publique définit le médicament. La loi 92-1279 du 08 décembre 1992 modifiant le livre V du CSP précise les différentes catégories de médicaments au sein de l'article L 511-1 et explicite les termes de "préparation magistrale", de "préparation hospitalière", de "préparation officinale", de "produit officinal divisé" et de "spécialité pharmaceutique". A aucun moment n'est utilisé le terme de médicament orphelin.

Cependant, l'article L 601-2, complétant l'article L 601-1 rendant obligatoire l'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) pour toute spécialité pharmaceutique, mentionne que cette obligation (d'A.M.M.) ne doit pas faire obstacle à l'utilisation à titre exceptionnel de certains médicaments lorsque ceux-ci sont destinés :

- à traiter des pathologies graves, alors qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, dès lors que leur efficacité est fortement présumée au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue du dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché,
- à des patients atteints de maladies rares et dès lors qu'il n'existe aucun médicament déjà autorisé au sens de l'article L. 601 et susceptible de se substituer à eux.

L'utilisation de ces médicaments est autorisée, pour une durée limitée.

Le texte législatif introduit ainsi, pour la première fois la notion de maladie rare, sans la définir plus précisément ni quantifier la notion de rareté. De plus, il mentionne l'existence d'une possibilité d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) permettant de mettre à disposition transitoirement (à l'inverse des législations américaines et japonaises) un médicament non commercialisé. Le décret d'application concernant cette mesure vient de paraître (décret 94-568 du 8 Juillet 1994).

Cependant, ce caractère exceptionnel n'est pas réservé au seul médicament orphelin puisqu'il peut englober les médicaments donnés à titre compassionnel, ou les produits importés, un chapitre de cet article L601 traitant aussi des médicaments importés. Ceci constitue un mélange des finalités qui ne facilite pas l'émergence du concept de médicament orphelin.

Sur le plan européen, deux directives apparaissent importantes : La directive 75/318/CEE (19), indique que "les médicaments destinés à des indications thérapeutiques rares" peuvent obtenir une AMM même si les données suffisantes ne sont pas encore disponibles, et la directive 91/507/CEE précise cette autorisation et les conditions qui s'y rapportent.

Sur le plan économique, plusieurs notions doivent être prises en compte (5). La recherche coûte cher: investissement en temps (il faut dix ans environ pour développer un médicament et seule une molécule sur 10 000 sera commercialisée), investissement en moyens (chercheurs, mise au point galénique, essais cliniques nécessitant environ 1000 patients auxquels le médicament est fourni gratuitement sur plusieurs mois, dépôt d'AMM, demande de prix, études marketing et publicité). On estime à plus d'un milliard de francs la somme mise en oeuvre (12).

L'investissement énorme que représentent la recherche et le développement de nouveaux médicaments ne peut être financé que par des recettes équivalentes (10). La France ne s'est pas dotée d'une politique d'avantages financiers pour stimuler la recherche sur les médicaments et les médicaments orphelins en particulier. Le système de crédit d'impôt existant, non spécifique et contraignant, n'incite pas particulièrement à développer un marché si étroit.

Les prix des médicaments en France sont administrés, donc non libres, et parmi les plus bas d'Europe. Il faut garder à l'esprit qu'aux Etats-Unis par contre, les prix sont libres et le profit réalisé par les firmes pharmaceutiques américaines s'avère bien supérieur à ceux des laboratoires français. B. MAJNONI d'INTIGNANO (13) écrivait en 1987 : " Les bénéfices dégagés par l'industrie pharmaceutique française sont ridicules : 3 %. Les industriels français dépensent en recherche plus de quatre fois leurs profits. Les laboratoires étrangers, eux, ont des marges bien plus élevées grâce à la liberté des prix "

L'Orphan Drug Act a ainsi probablement trouvé un écho beaucoup plus large en Amérique qu'il ne l'aurait eu en France, où les PME de l'industrie pharmaceutique ont beaucoup de mal à survivre.

De plus, la difficulté que rencontre les industriels pour la réalisation de petits lots de médicaments destinés aux essais cliniques laisse présager une certaine réticence à la fabrication de médicaments en petite série conditionnés, identifiés, avec notice, comme pour tout autre médicament.

Il est clair que la Santé n'est plus considérée comme la priorité qu'elle représentait après guerre avec la grande idée qui a présidé à la mise en place du système de Sécurité Sociale. L'ensemble de la population devait être couvert par le régime d'Assurance Maladie et le préambule de la constitution proclamait en 1946 le droit à la Santé pour tous.

Aujourd'hui, de nouvelles priorités ont été redéfinies : chômage, retraite, enseignement

L'aide financière des Etats devant être dégagée pour favoriser le développement des médicaments orphelins pourra-t-elle être mise en place dans ce contexte ?

C'est l'une des grandes interrogations auxquelles devront répondre les autorités politiques des ministères concernés en tenant compte du fait que de nombreux médicaments efficaces ont par leur découverte nettement diminué les hospitalisations lourdes et les coûts qui s'y rattachaient, ainsi que le coût social de certains handicaps et dépendances.

Deuxième partie Problématique éthique :

Aux Etats-Unis, lorsque le débat sur le statut des médicaments orphelins a été évoqué, l'Etat n'était pas à la source de la demande. La pression consumériste très importante a très rapidement fait évoluer la situation. A l'origine Mme Abbey MEYERS (mère de 3 enfants atteints du syndrome de Gilles de la TOURETTE) a réussi, par des efforts constants, à mobiliser l'opinion (14).

L'Orphan Drug Act a été rédigé grâce à l'action conjointe d'associations de malades, de l'industrie pharmaceutique et de l'administration fédérale (17).

Le contexte apparaît différent en Europe et notamment en France où la prise de conscience des associations de malades n'a pas eu lieu.

Il existerait dans le monde 5000 maladies rares dont 1000 sont bien répertoriées. Cette notion pose le problème de la limite. A partir de quel nombre de malades considère-t-on que la maladie est rare et est-ce la rareté qui réellement inhibe la recherche industrielle ? De plus, certaines maladies très médiatiques malgré leur faible prévalence intéresseront plus le chercheur que les millions d'africains atteints d'une même pathologie.

N'y-a-t-il que des exigences économiques qui président aux actions ou existe-t-il des exigences morales qui prévalent ? (15,16). Le poids des contraintes réglementaires, pour assurer la sécurité de chacun, n'est-il pas aussi un frein à d'autres valeurs éthiques ?

Nombreux sont ceux qui, aujourd'hui, parlent du médicament orphelin. Ce terme résonne en un écho historique réveillant le Don Quichotte qui sommeille en chacun. Il faut prendre la défense de la veuve et de l'orphelin, de ce médicament abandonné, sans parent, qui émeut par l'imaginaire qui l'entoure. Le mot orphelin apparaît très médiatique à l'opposé du produit lui-même. Il évoque un contrat nécessaire, une juste cause à défendre.

Mais quel est donc cet orphelin ? Qui se soucie vraiment de son existence et de son devenir ?

Comment s'inscrit-il dans le débat social et à quelles valeurs éthiques renvoie-t-il réellement ?

Notre problématique éthique est la suivante : existe-t-il une volonté à l'heure actuelle, en France ou en Europe, de développement des médicaments orphelins, et cette nécessité éthique peut-elle s'accorder aux contraintes économiques et réglementaires actuelles ?

Méthodologie :

Si la recherche documentaire pose les bases de la réflexion et rend compte des actions menées à l'étranger en nous proposant un modèle, elle ne permet pas de percevoir clairement les volontés d'action autour des médicaments orphelins en France ou en Europe.

L'évolution de la situation française doit être faite au cœur d'un débat social auquel participent différents acteurs.

La méthode de l'entretien direct à l'aide de questions semi-ouvertes nous paraît la meilleure pour analyser la situation française et répondre à notre problématique, afin de connaître la logique des actions si elles existent. L'entretien constitue ainsi une source d'informations nouvelles, originales par rapport au support bibliographique.

Les intervenants appartiennent à différentes catégories d'acteurs impliqués dans la politique du médicament ou dans la réflexion éthique et philosophique. Ils ont été choisis soit en fonction de leur capacité décisionnelle en rapport avec notre problématique, soit pour leur compétence ou leur implication dans ce domaine, soit enfin pour le rôle qu'ils seraient susceptibles de jouer, ou la pression qu'ils pourraient exercer en tant que membre de la Société : Représentants de l'Etat (Sénat, Agence du médicament), économistes de la Santé, médecins et pharmaciens hospitaliers, représentants de l'industrie privée et publique, philosophes, représentants d'instances professionnelles et d'associations de malades.

Cinq questions étaient posées :

Question n° 1

Quelle est votre définition du médicament et quels sont, selon vous, les principaux acteurs du médicament ?

Question n° 2

Que représente pour vous un médicament orphelin ? Pouvez-vous en donner une définition ?

Question n° 3

Je viens vous voir en tant que décideur de santé (ou acteur suivant le cas). Pensez-vous avoir une mission de Santé publique ? Vous sentez-vous concerné par les médicaments orphelins ?

Question n° 4

Quelles actions avez-vous été amené à faire ou quelles réflexions avez-vous suscité dans ce domaine ?

Question n° 5

Voici 4 exemples de médicaments orphelins. Que vous évoquent-ils ?

- Thalidomide et lèpre
- Citrate de caféine et apnée du nourrisson
- Méthadone et toxicomanie
- Allopurinol et maladie de Chagas

L'entretien a duré de 30 minutes à 2 heures. Les 20 personnes interrogées se sont prêtées avec beaucoup de bonne volonté à la discussion. Les réponses étaient enregistrées avec l'accord de chaque intervenant.

Le questionnaire n'a jamais été envoyé par avance permettant ainsi une réponse plus spontanée, notamment intéressante pour les questions n°3 et 4.

La première question est destinée à percevoir le niveau de connaissance du médicament de l'interlocuteur et de cibler sa problématique. Les personnes interviewées proviennent de différents horizons et ne sont pas forcément spécialisées sur le médicament.

La question n°2 demande une réflexion personnelle de l'intéressé. En l'absence de définition officielle en France, elle peut apporter une nouvelle approche du médicament orphelin et élargir la réflexion.

La troisième question cherche à cerner le degré d'implication de la personne interrogée et de percevoir son rôle dans le débat social. Afin de ne pas fermer la discussion et d'apprécier la réelle volonté d'investissement, cette question est complétée et croisée avec la question n°4 en recherchant la concrétisation de l'action.

Enfin, la dernière question comporte des exemples concrets de médicaments pouvant être considérés comme orphelins en France. De par l'incertitude liée à l'absence de définition, il s'agit de vérifier s'il existe un certain consensus autour de la notion de médicament orphelin. Les exemples n'ont pas été pris au hasard et se réfèrent à des secteurs particuliers : pédiatrie, toxicomanie, pays en voie de développement .

Il s'agira de dégager dans l'analyse ultérieure du discours la perception réelle du rôle et de la mission de santé publique de chacun des participants de la chaîne conduisant à la mise à disposition d'un médicament.

Il nous faudra déterminer quels sont les décideurs et les personnes réellement concernées par le médicament orphelin, qui est responsable, et si la responsabilité peut être partagée.

Synthèse des entretiens et analyse du discours

La première question peut paraître a priori banale et simpliste. Elle a pourtant généré des réponses surprenantes .

Elle révèle immédiatement les domaines d'actions privilégiés de chaque intervenant qui peut occulter tout une partie des acteurs de la chaîne du médicament.

Le fait que l'ensemble de nos interlocuteurs ait fait référence à la définition légale du médicament, montre à quel point la référence, le cadre de la définition permet de se situer et rend d'autant plus flagrant le manque lié à l'absence de définition reconnue, identifiable par tous, du médicament orphelin.

En ce qui concerne la mise à jour des acteurs du médicament, les interviewés ont eu deux attitudes opposées : soit ils les ont très brièvement évoqués, soit l'ensemble de la chaîne est décrite de façon extrêmement détaillée.

A l'origine du médicament est le chercheur. Celui-ci, pour s'investir, doit être porté par le sentiment qu'il doit trouver et doit avoir l'impression que ce qu'il cherche a un sens. Aujourd'hui, le chercheur possède une dimension scientifique et moins humaine, il se détourne de certains types de stratégie, en terme de sensibilité.

Parmi les différents acteurs du médicament, un seul apparaît clairement et systématiquement identifié : l'industriel. Sans lui le médicament n'existe pas. C'est lui qui donne à la molécule chimique découverte par le chercheur, son sens et sa valeur. Il l'identifie en tant que médicament, le transforme et le teste. Il apparaît comme le véritable père.

Ensuite, intervient le médecin, soumis à des obligations de moyens qu'il ne possède pas toujours. Bien que les deux rôles se trouvent parfois confondus, il est tout d'abord clinicien participant aux essais, puis thérapeute prescripteur.

Le pharmacien, "gardien du poison" est le garant de la qualité du produit et de sa bonne dispensation. Et enfin, le malade ; celui-ci n'apparaît pas toujours, à l'écoute du discours, comme un acteur majeur de la politique du médicament.

Bien qu'il soit cité dans tous les cas, il reste encore très effacé du débat public. Malgré la révolution sociale que représente l'apparition du SIDA et le bouleversement des mentalités que cette maladie a généré, la France semble bien éloignée de la pression consumériste existant aux USA.

Cependant, selon un intervenant, la pression des malades va s'amplifier considérablement dans les années à venir, et une meilleure structuration des associations aura une véritable influence sur les Pouvoirs Publics et le monde politique.

Enfin, à l'occasion de cette première question, les pouvoirs publics sont généralement peu cités, sinon comme "casse de résonance" des autres acteurs. Pourtant, ils apparaissent systématiquement dans la suite de la discussion comme des acteurs majeurs et seuls véritables responsables de la mise en oeuvre d'un statut incitatif au développement des médicaments orphelins. L'Agence du médicament, la Direction générale de la Santé, le ministère de l'Industrie et le ministère des Finances sont les plus fréquemment nommés. La Sécurité Sociale joue un rôle au sens où le déremboursement d'un médicament peut contribuer à sa transformation en orphelin par abandon du laboratoire fabricant, ou bien encore le non remboursement d'un produit peut empêcher son arrivée sur le marché.

Pour le représentant de l'Agence de médicament, c'est la collectivité dans son ensemble qui est impliquée.

A la question n°2, si la majorité des intervenants se réfère à la définition de l'Orphan Drug Act américain, il existe quelques variations dans les discours.

Le médicament orphelin est un médicament "qui n'a pas d'autorisation" d'existence ou bien encore un médicament "sans domicile fixe" que personne ne veut assumer ni domicilier chez lui car cela l'engagerait dans une vie antagoniste avec sa pratique.

Pour tous, il s'agit d'un médicament destiné au traitement d'une pathologie rare, qui ne trouve pas de rentabilité dans les conditions actuelles du marché.

Chacun ressent le besoin d'une définition claire du médicament orphelin, car l'absence de statut crée le "bâtard", celui qui n'est pas reconnu et qui finalement n'existe pas.

Il existe pour l'un des interlocuteurs deux entrées à la définition du Médicament orphelin :

* soit une approche économique liée à la non rentabilité d'un médicament du fait de l'étroitesse d'un marché. Cette notion de rentabilité apparaît pour un médicament vendu à un prix "normal" sachant qu'il faudrait bien sûr fixer les limites de la normalité.

* soit une approche thérapeutique renvoyant à la notion de maladie rare. Cependant, sur le plan économique, la maladie rare n'existe pas, et il faudrait analyser si la maladie est rare par nature ou rare par non diagnostic.

Comme le rappelle le représentant de l'Agence du médicament, toute la difficulté consiste à définir la rareté. La maladie rare peut toucher deux patients dans le monde, quelques centaines, voire quelques milliers et cette notion est évolutive (ex: maladie virale). Ce chiffre de 200 000 malades en deçà duquel la maladie est considérée comme rare USA paraît trop élevé à certains, car source de profits trop importants pour les firmes pharmaceutiques au départ subventionnées par l'Etat.

La notion de non rentabilité n'intervient qu'au second plan mais la non rentabilité du médicament fait que la tutelle publique est obligée d'intervenir pour inciter les promoteurs et aider les industriels à étudier les médicaments orphelins selon les mêmes critères que tout autre médicament.

Dans la question n°3, tous les intervenants sauf un, se déclarent concernés par les médicaments orphelins. Cependant, cette position unique ne doit pas paraître singulière car il s'agit là simplement de reconnaître que même si le sujet évoqué sensibilise notre interlocuteur, il n'a pas pris de position particulière, ni suscité d'action dans ce domaine.

L'ensemble des personnes interrogées estime avoir une mission de Santé Publique. Il est frappant de constater la prise de conscience éthique des firmes industrielles, même si le discours peut malgré tout avoir un caractère médiatique destiné à améliorer l'image de l'industrie pharmaceutique.

Pour les représentants hospitaliers, l'hôpital est décrit comme un "laboratoire d'idées pharmacologiques" et, le lieu privilégié de développement des médicaments. Ceci est particulièrement vrai dans le cas des maladies rares, la plupart du temps prises en charge dans un contexte hospitalier.

Les pharmaciens hospitaliers sont directement concernés par les médicaments orphelins car de nombreuses préparations magistrales sont demandées pour pallier une carence. Ces préparations

hospitalières utilisables pour subvenir au manque et reconnues par la loi, posent cependant un problème de responsabilité selon le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens. Elles engagent totalement la responsabilité de celui qui prépare et ces préparations devraient être évaluées, soumises à l'approbation d'un comité d'éthique.

Les médicaments orphelins sont parmi les médicaments les plus intéressants à l'heure actuelle ; antiviraux, anti sida. Un des intervenants reconnaît le désintérêt des pouvoirs publics jusqu'à ce jour, pour ces produits qui ne pourront être développés sans une aide financière de l'État. Selon un autre intervenant, le nombre de médicaments orphelins va probablement augmenter, notamment par la meilleure connaissance des maladies génétiques qui ne seront pas toutes traitées par la thérapie génique.

La question n°4 évoquait les actions réalisées. La réponse à cette interrogation a été plus ou moins directe et parfois éludée.

Diverses réflexions ont été menées depuis 1987, date marquant les premières prises de conscience importantes concernant les médicaments orphelins en France.

Elles ont abouti à la rédaction d'articles, de courriers, ou à l'organisation de colloques destinés à sensibiliser la communauté scientifique, l'administration ou l'opinion publique et susciter l'intérêt. L'un de ces articles fait un point très précis de la réglementation actuelle environnant le médicament orphelin (17) et positionne le problème face à la situation européenne. Pour tous les intervenants qui se sont exprimés sur ce thème, la politique en matière de médicament orphelin ne peut se régler qu'au niveau européen, la France devant jouer cependant un rôle moteur.

Certaines initiatives ont été abandonnées, notamment celles proposant le financement d'un institut des médicaments orphelins par des dons émanant de pharmaciens d'officine. Cette opération à caractère humanitaire était destinée à améliorer l'image de la pharmacie d'officine. Le projet a avorté car il arrivait dans un contexte économique difficile et n'a pas été repris par les instances dirigeantes, syndicales ou ordinaires. De plus, il envisageait le principe d'A.M.M. allégées qui n'a pas été retenu.

Pour tous les acteurs du Service Public, les médicaments orphelins représentent avant tout une mission de Service Public. Déjà, dans le début des années quatre-vingts, une réflexion des pharmaciens hospitaliers concluait à la nécessité de prise en charge des médicaments orphelins par un organisme public à mode de fonctionnement industriel. Celui-ci aurait été chargé du recensement des besoins à partir des données de la pharmacoépidémiologie, et de l'étude de faisabilité technique, tout en envisageant la production dans le cadre d'un partenariat industriel/service public. Ce projet n'a pas eu de suite à ce jour.

Le SNIP, Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique, évoque l'existence d'un groupe de travail interne, qui a rédigé un rapport encore confidentiel comportant des propositions concrètes et notamment la mise en place d'un dispositif financier pour favoriser le développement des médicaments orphelins.

Une autre initiative, individuelle, s'est concrétisée par la création d'une firme spécialisée dans la commercialisation de médicaments orphelins. Le Président de cette société explique qu'il est possible, dès aujourd'hui et même sans subvention, de commercialiser des médicaments orphelins, en réalisant un profit certes, mais modéré... Il cite l'exemple d'un nouveau produit non encore commercialisé, destiné à traiter le déficit en Adénosine Désaminase, maladie qui ne comporte que 40 cas à travers le monde. Le coût du traitement s'élève à près de 160 000 dollars par an.

Dans ce cas, le médicament existe mais la non prise en charge par la Sécurité Sociale risque de conduire à une impossibilité de traitement.

Les médias dès lors, pourrait mettre en avant ce problème car, s'ils focalisent trop leurs feux sur quelques pathologies, ils peuvent aussi rétablir les équilibres et donner la parole aux oubliés.

Cependant, à la visibilité créée ponctuellement par ces médias, s'oppose l'invisibilité des malades en trop petit nombre et de certaines maladies. Et s'il existe de plus en plus de "laissés pour compte" en matière de santé, il y a à l'opposé les "maladies" trop encadrées, les enfants gâtés de la santé,

comme les Procréations Médicalement Assistées (PMA). Cet exemple est cité par deux fois et rend compte de la nécessité de se réinterroger sur nos devoirs et nos priorités.

Un des chercheurs ne se sent pas suffisamment reconnu comme acteur de santé et vit difficilement les problèmes de transfert de technologie entre recherche et clinique. De plus, le dialogue avec les industriels en France lui paraît très difficile. Les politiques de développement sont généralement décidées au niveau des maisons mères, à l'étranger. Il faut favoriser absolument une politique européenne de service public.

Le représentant de l'Agence du Médicament, parmi les actions entreprises à l'heure actuelle, cite principalement une aide technique aux industriels pour la mise en place de protocoles et essais afin de tester le médicament dans les meilleures conditions possibles.

Les mesures initiales les plus importantes à mettre en place seront l'exclusivité et la protection de la molécule, bien qu'il existe déjà au niveau européen des clauses d'exclusivité de dix ans.

Pour développer les médicaments orphelins, il faut dégager des fonds et cela ne peut se faire sans une volonté politique et une action interministérielle (recherche, industrie, santé...). Le problème ne peut se régler qu'au niveau européen et sera considéré comme un des sujets prioritaires en matière de Santé, lorsque la France sera présidente du Conseil Européen en 1995.

Parmi les autres actions mises en place à l'heure actuelle, l'article R5126 du CSP permet la mise à disposition de médicaments encore en essai, destinés au traitement de pathologies rares et graves, et pour lesquelles il n'existe pas d'autre thérapeutique. Il s'agit d'un pendant du traitement IND (Investigation New Drugs) (1) américain dans le cadre duquel la firme met à disposition le produit gratuitement ou de façon onéreuse mais sans possibilité de bénéfice, ni de promotion et avec un retour d'information, après responsabilisation des médecins utilisateurs et des malades par la signature d'un consentement éclairé.

Cependant, l'article 5126 a été classé à tort "ESSAI", il y a eu confusion, et il a été institué un passage du protocole devant les CCPRB. Ceci est une erreur, car l'objectif n'était pas d'essayer un médicament par ailleurs en investigation, mais de mettre à disposition, selon un protocole d'utilisation et à des fins thérapeutiques, un produit qui n'a pas encore l'AMM.

L'article L601-2, de la loi n°92-1279 du 8 décembre 1992, permet la délivrance d'autorisation temporaire d'utilisation. Il correspond au Name Patient Basis anglais.

La qualité des dossiers de mise sur le marché doit être du même niveau pour les médicaments orphelins que pour tout autre médicament. Cette opinion est partagée par tous, et le statut de médicament orphelin ne doit en aucun cas être considéré comme un système permettant le contournement de la procédure d'A.M.M.

Trop de gens croient qu'il s'agit, en collant le nom d'orphelin sur un produit, d'en faire un médicament à part, immédiatement disponible en se dispensant de la réglementation en vigueur.

Parmi les freins au développement des médicaments orphelins, il faut citer les essais thérapeutiques. Leur mise en oeuvre coûte cher et repose le problème de la rentabilité ultérieure du médicament. Au cours de l'entretien, le sénateur interrogé a été clair, il n'est pas envisageable de déroger à la loi et une loi qui a une portée générale ne peut traiter de situation particulière. De plus, il apparaît impossible de brader la sécurité au profit d'un bénéfice hypothétique et ce malgré la pression des malades en attente.

La question n°5, par l'utilisation d'exemples pouvait éclairer le débat mais n'a pas forcément répondu à l'attente.

Soit les intervenants se positionnaient en "technicien" en s'attardant sur l'utilisation thérapeutique du produit, soit ils semblaient rebutés justement par le caractère concret. Tous n'identifient pas ces quatre médicaments comme orphelins, ce qui nous renvoie à la nécessité d'une définition précise.

Le thalidomide évoque pour tous l'affaire des enfants phocomèles, c'est l'exemple même du médicament abandonné par son laboratoire fabricant en raison d'une trop grande toxicité. Après son abandon, les autorités se sont trouvés confrontés à une demande pressante du corps médical pour des indications non précisées au départ dans l'autorisation de mise sur le marché, et liées à l'activité immuno-suppressive de ce médicament.

Il s'agit d'un médicament pour lequel la prescription est très encadrée, et le produit distribué après établissement d'un dossier nominatif, suivi d'accord de délivrance.

Tous les intervenants sauf un s'accordent à reconnaître à ce médicament irremplaçable un caractère orphelin.

La caféine injectable est utilisée en pédiatrie dans le traitement de l'apnée du nourrisson ; l'utilisation du sel sous forme de citrate évite la toxicité liée à l'utilisation auparavant classique de benzoate de caféine présentant une hépatotoxicité. Pour tous ceux qui se sont positionnés sur le produit, il s'agit bien d'un médicament orphelin.

Un de nos intervenants pédiatre s'est particulièrement manifesté pour que des dosages et les formes particulières nécessaires en pédiatrie soit pris en compte dans le cadre d'un statut de médicament orphelins, afin de favoriser leur développement.

L'absence d'étude clinique chez l'enfant et le nouveau-né laisse le médecin démuni quant aux effets pharmacologiques et aux posologies à utiliser. Il se retrouve seul face à ses responsabilités : Ne pas soigner et risquer une non assistance à personne en danger ou traiter dans la limite de l'état actuel des connaissances.

La méthadone, là encore est considérée comme médicament orphelin. Sujet d'actualité, c'est l'exemple même du médicament dont le marché est évolutif en raison d'une volonté de l'état de prendre en charge les traitements de substitution des toxicomanes. Les pouvoirs publics possèdent une grande latitude sur ce médicament en autorisant ou non l'ouverture des centres de traitement. Ils pourraient offrir un marché défini à l'avance, avec un niveau de vente préalablement fixé, à un industriel. Mais il existe une nécessité très stricte de contrôle de la distribution de ce produit. De plus, la réglementation en France en matière de stupéfiants est tellement lourde qu'elle est un frein à la production, à la détention et la dispensation de ces produits.

L'exemple de l'allopurinol et de la maladie de Chagas (Trypanosomose américaine) soulevait la question du devoir moral des pays industrialisés par rapport aux pays en voie de développement. Il a parfois provoqué une certaine gêne sans doute liée à la complexité du problème (4) et à un certain sentiment de culpabilité.

La lèpre, la filariose, le paludisme en France sont des pathologies rares et leur traitement renvoie à la notion de médicament orphelin. Ces mêmes pathologies dans les pays en voie de développement, sont réduites à des marchés non solvables et par là même écartées de la problématique du médicament orphelin.

Cette distinction, si elle est faite, laissera de côté des millions de malades orphelins. Le sujet est toujours recentré sur le besoin d'un statut national ou plutôt Européen, mais surtout pas mondial. Selon un des intervenants, l'industriel a fait le choix des pays riches et le problème devient forcément politique. Pour tous, c'est l'OMS qui devrait prendre en charge les médicaments orphelins des pays sous-développés. Pourtant la part consacrée à la recherche par l'OMS est de plus en plus faible, par rapport à la prévention et à l'éducation. Le problème des maladies parasitaires s'éloigne de nos préoccupations.

Discussion et étude de solutions

Des contradictions sont apparues dans les discours sur le rôle des acteurs, entre les définitions et les exemples concrets, dans l'intérêt suscité par les pays en voie de développement, ainsi que dans les modalités de prise en charge des médicaments orphelins.

Pourtant, on assiste à l'émergence d'une réflexion commune et des prises de position qui devraient pouvoir trouver un terrain d'entente au nom de la Santé Publique et dans l'intérêt de l'individu.

L'Etat a notamment deux rôles :

- la protection de l'individu et en ce sens il doit réglementer et s'engager pour ne pas laisser faire. Le "laisser-faire" rappelle trop le scandale du sang contaminé renvoyant les représentants de l'État à leurs responsabilités,
- une mission de Santé publique pour favoriser l'action, dans un contexte sécuritaire et encadré, en évitant que seul le contexte économique ne préside aux actes.

La situation d'urgence à laquelle est confronté l'État le plus souvent en matière de Santé, crée une politique du moindre de mal plus que la recherche du bien. Le manque de volontarisme entraîne la prise de décision par rapport à une situation qui, fragile, peut être facilement remise en question sous la pression.

L'état devrait se réinvestir en terme de service public dans le financement de la recherche par rapport à une analyse globale des besoins.

Tout le monde s'accorde sur la nécessité d'une prudence et d'une réflexion en ce qui concerne le médicament orphelin à condition que ce ne soit pas synonyme de blocage.

Les médicaments orphelins nous renvoient aux interrogations fondamentales en matière de Santé : existe-t-il un droit à la Santé et ce droit est-il partagé par tous ?

La réponse apparaît clairement négative. Certains malades sont délibérément abandonnés.

Le contrat social, dans l'esprit Rousseauiste du terme, et de faire partager le bénéfice de la meilleure société au plus grand nombre.

Au nom de quelle légitimité, au nom de quelle égalité ou de quelle démocratie peut-on hiérarchiser les priorités en matière de santé et selon quel plan ?

Il faut une structure ou un système capable d'arbitrer au nom de l'intérêt de tous.

Le succès de "l'Orphan Drug Act" aux États-Unis ne doit pas faire oublier que plusieurs millions d'Américains sont sans couverture sociale et qu'en France, la protection très importante se traduit par un déficit budgétaire marqué, avec de plus en plus d'exclus du système de soin.

Cependant, l'exemple américain, complété par la récente expérience Japonaise, doit permettre à la France, et plus largement à l'Europe (3,9), de s'aventurer vers un statut spécifique du médicament orphelin. Ce recul de dix ans devrait permettre d'éviter les erreurs tout en adaptant la réglementation aux particularités européennes.

Il semble que la volonté française de légiférer lors de sa présidence au Conseil des Communautés Européennes soit réelle.

La France, à l'heure actuelle, possède un ensemble de textes permettant de trouver des solutions ponctuelles pour la mise à disposition de médicaments orphelins. Mais ces textes de lois ne représentent qu'un ensemble éparé et sujet à interprétation. Ceci démontre que les solutions proposées actuellement sont des réponses à l'urgence sans véritable construction d'un système global de prise en charge de médicament orphelin.

Il faut impérativement aujourd'hui trouver un consensus autour d'une définition officielle de la pathologie rare et du médicament destiné à la traiter. Cette définition ne devra pas être trop large pour éviter les débordement ni trop restrictive pour ne rien résoudre et les laisser en suspens les interrogations éthiques auxquelles nous devons répondre.

A partir de la définition, le statut proposé devra être issu d'un débat entre industriels, médecins, pharmaciens, représentants des malades et l'Etat, qui n'a pas à notre avis encore eu lieu. Les groupes de travail n'ont été qu'internes au sein de certains corps ou bien entre deux catégories d'acteurs (industriels, Agence du Médicament) et doivent être élargis à l'ensemble des acteurs de Santé.

Un point délicat et important est celui des essais cliniques :

La loi HURIET a modifié, et officialisé les règles d'essais des médicaments. Les essais cliniques des médicaments orphelins devront suivre ces mêmes règles. Les différents scandales médiatiques qu'a connu le monde de la Santé ont exacerbé le sens des responsabilités, mais aussi ont créé un réflexe de prudence, parfois inhibiteur.

Ce qui était possible il y a quelques années pour répondre aux besoins, et notamment la mise à disposition de médicaments en dehors du circuit de l'AMM, ne l'est plus aujourd'hui. La pression exercée sur les laboratoires fabricants des produits SLF (selon la formule), le contrôle très strict des préparations hospitalières va forcément mettre à nu les carences du système ; la pression consumériste, demandant à la fois le soin et la sécurité, sera confrontée à une possible contradiction entre nécessité d'une innovation thérapeutique et réflexe sécuritaire qui n'ira pas dans le sens d'une démarche vers les malades oubliés du système (21).

Mais que deviennent ces exigences lorsque le nombre total de patients à traiter ne dépasse pas 100 ou 1000, soit à peine le nombre de malades nécessaire à la simple réalisation des essais cliniques ?

Ainsi, outre le coût engendré par les essais, la difficulté de leur mise en place et de la validation des résultats du fait d'un nombre restreint de patients, rend d'autant plus complexe la mise sur le marché du médicament orphelin.

Le faible nombre de malades rend souhaitable l'internationalisation des essais avec protocoles en ouvert, s'il n'est pas possible de mettre au point d'autres protocoles.

Les critères d'évaluation peuvent être revus car dans le cas de pathologies graves où le pronostic vital, l'existence d'un "mieux", d'un retardement de l'évolution sont des notions à prendre en compte. De plus, il existe des méthodes autres d'acquisitions de connaissances thérapeutiques : observations isolées, études rétrospectives...

Il semble donc tout à fait compatible de concilier essais cliniques et études pré-AMM rigoureuses d'un médicament orphelin, afin de satisfaire aux exigences réglementaires et sécuritaires, tout en mettant à disposition un traitement nécessaire aux patients.

L'exigence de règles rigides dans l'élaboration d'un traitement expérimenté peut être déraisonnable et irréaliste. "La sagesse réside dans le fait d'accepter un certain degré d'incertitude, ce qui est le prix à payer pour ne pas sacrifier des valeurs éthiques importantes" (8).

Un suivi de phase IV très étroit, avec encadrement de la prescription et de la délivrance, complété par une pharmacovigilance rigoureuse, permettrait de compléter les éventuelles données manquantes et de surveiller.

Ceci ne semble envisageable que dans le cadre d'une réserve hospitalière avec centralisation de la disposition, soit sur la pharmacie d'un centre spécialisé, soit un organisme public national ou européen équipé pour ce suivi.

Un point très important a été évoqué au cours des entretiens et mérite absolument d'être souligné : celui de l'information.

Tout d'abord, il existe une nécessité d'information du médecin (et des malades?) sur les molécules existantes, même non disponibles. En dehors de la liste parue dans l'USP-DI et éditée par la FDA, il n'existe pas de recensement spécifique en France ou en Europe. Cette information doit être étendue à la valeur thérapeutique réelle ou présumée des médicaments, et aux effets individuels s'ils sont connus.

Il faut recenser les maladies orphelines afin d'orienter la recherche, et sur ce point les américains ont beaucoup évolué, grâce aux banques de données, notamment celle de NORD.

L'utilisation d'un réseau informatique spécifique permettrait un suivi des patients disséminés sur le territoire national et européen, un suivi de la distribution et de la traçabilité des produits.

Parmi les solutions envisageables, l'une d'elles pourraient être la création d'un Institut Européen des médicaments orphelins définissant la politique en matière de recherche et développement et gérant les subventions indispensables qui lui serait affectées.

Il faut inciter le plus possible la production de médicaments orphelins par les professionnels de santé que sont les industriels, tout en gardant à l'esprit que leur savoir faire est plus tourné vers les fabrications de grandes séries peu compatibles avec les petits lots probablement nécessaires. Aussi,

un relais par une structure publique de production travaillant en collaboration étroite avec les organismes publics de recherche sera certainement à envisager dans le cadre d'une politique commune cohérente.

Au niveau de la France, la formidable puissance que représente l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris ne peut être laissée de côté et doit faire bénéficier de son expérience en matière d'essais cliniques, de production et de distribution des médicaments, et de recueil d'informations, la prise en charge de médicaments orphelins.

CONCLUSION

Le médicament institue le patient comme malade, et par delà l'abandon du médicament, il y a non reconnaissance de la Personne et sa condamnation à une mort sociale.

Le débat éthique s'inscrit dans un contexte dans lequel s'imbriquent des données économiques complexes et réglementaires nécessairement lourdes.

Favoriser le développement des médicaments orphelins par des mesures incitatives financières et protectrices, en imposant les mêmes règles de sécurité qu'aux autres médicaments apparaît aujourd'hui nécessaire et envisageable.

Lors de la première rencontre annuelle d'éthique du Sénat consacrée à l'industrie pharmaceutique, le directeur général du Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique expliquait que "dans les années à venir, l'industrie pharmaceutique sera un élément primordial dans la promotion d'une solidarité internationale". Il précisait que " cette mission ne pouvait être menée à bien sans une nécessaire coopération avec les pouvoirs publics ".

Le cas des médicaments orphelins est un exemple concret de ce type de collaboration à mettre en oeuvre, au sein de laquelle des établissements publics organisationnels et fonctionnels se chargeraient, de la dispensation contrôlée de ces produits et de leur suivi.

A la question ainsi posée de savoir qui de l'Etat, du corps médical, de l'Industrie pharmaceutique, du consommateur, doit prendre en charge ces médicaments, seule une réponse collective et organisée paraît envisageable.

La réflexion autour des médicaments orphelins nous ramène peut être à la nécessité de trouver un nouveau mode de pensée, une nouvelle cohérence. Il nous faut reconceptualiser nos responsabilités et nos pratiques, repenser les priorités.

"Il suffit parfois de peu et surtout de volonté pour faire de grandes choses " (Proust).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ALEXANDRE JM. - Le médecin en état de manque, le "Treatment IND" est-il une des solutions ? PROSPECTIVE ET SANTE - les orphelins de santé, 1998, 45, 11-13.
- 2 AUJARD Y. - Les médicaments orphelins en pédiatrie - PRESS MED. - 1989, 18/40, 1949-1951.
- 3 CHIRAC P. - Médicament orphelins : Un enjeu européen - PRESCRIRE - 1992, 12, 121, 399.
- 4 FINKEL M. - Les médicaments orphelins : Nécessité de coopération internationale pour le développement et la commercialisation - INDUSTRIE SANTE, 1985, 101, 12-13.
- 5 GUITTON H. - Les exclus - Réflexion d'un économiste. PROSPECTIVE ET SANTE - Les orphelins de la Santé, 1988, 45, 10-13.

- 6 HAFFNER M. - L'orphan Drug Act - PROSPECTIVE ET SANTE - Les orphelins de la Santé - 1988, 45, 43-47
 - 7 HAFFNER M. - Orphan Products : Origins, Progress and Prospects.
ANN. REV. PHARMACOL. TOXICOL. 1991, 31, 603-620.
 - 8 HECHT - Le consentement aux essais thérapeutiques - CAH. ONCOL, 1994, 3, 21-30
 - 9 HUSSON C., BERTHET F., HAZEBROUCQ G. - Médicaments orphelins : de l'expérience américaine vers une solution européenne - REV. PRAT., 1992, 66, 167, 389-391.
 - 10 JUILLET Y : Le médicament : le désaveu économique - LA REVUE AGORA, Hiver 1991 ; n°20.
 - 11 LECHAT P. - Les médicaments orphelins : Qui sont-ils et pourquoi ne trouvent-ils pas de parents adoptifs ?
THERAPIE - 1987, 42, 33-36.
 - 12 LECOMTE Y - Lumières et ombres du marketing - LA REVUE AGORA, Hiver 1991-92, 20, 87 - 90.
 - 13 MAJNONI d'INTIGNANO B. - Santé, mon cher souci - Edition JC. LATTES Economica - 1989.
 - 14 MEYERS A. Le consumérisme médical aux Etats-Unis - PROSPECTIVE ET SANTE
Les orphelins de la Santé, 1988, 45, 49-56.
 - 15 MICHEL J. - Y-a-t-il une éthique du médicament - LA REVUE AGORA, Hiver 1991-92, 20, 35-39.
 - 16 TISSEYRE M., ; CAMPION M.D - Un statut des produits orphelins pour l'Europe ? Une question d'éthique.
Bulletin de l'ordre des pharmaciens, 1988 , 311, Juil-Août.
 - 17 TISSEYRE-BERRY ; M, CAMPION M.D - Les orphelins de Santé : vers une adoption internationale
Bulletin de l'ordre des pharmaciens - Avril 1994
-
- 18 Circulaire n° 93-0602 du SNIP - "Japon : révision de la loi pharmaceutique portant essentiellement sur les médicaments orphelins ".
 - 19 Directive 75/318/CEE du Conseil du 20 Mai 1975 (JOCE 147 du 9 Juin 1975)
 - 20 Orphan Drug and Biological listing - Appendix VII USP DI - 1994.
 - 21 " Quand soigner n'est pas rentable " Revue çA M'INTERESSE - Mai 1993
-