



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2019

Thèse N°: 33

LE COÛT DE LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES ORPHELINES EN PEDIATRIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2019

PAR

Madame Chaimae RHAYMI

Née le 04 Octobre 1992 à Rabat

Pharmacienne Interne du CHU Ibn Sina Rabat

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Maladies orphelines; Médicaments orphelins; Coûts; Pédiatrie

Membres du Jury :

Monsieur Abdelkader LAATIRIS

Professeur de Pharmacie Galénique

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur_Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1-ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – *Clinique Royale*
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation –*Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique *Méd Chef Maternité des Orangers*
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV Rabat*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du*
CEDOC+Directeur du Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale *Doyen de FMPT*
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS -Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie Directeur Hôpital My Ismail Meknès
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur du Service de Santé des FAR
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hôp. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie ***Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat***
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie ***Directeur Hôpital Ibn Sina***
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*

Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie

Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Decembre 2006

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale Dir. Hôp.Av.Marrakech

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation Directeur ERSSM

Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussein*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie biologique
Anatomie pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

**Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie

Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Géynecologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI Nezha
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

* *Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI Katim	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines



Dédicaces

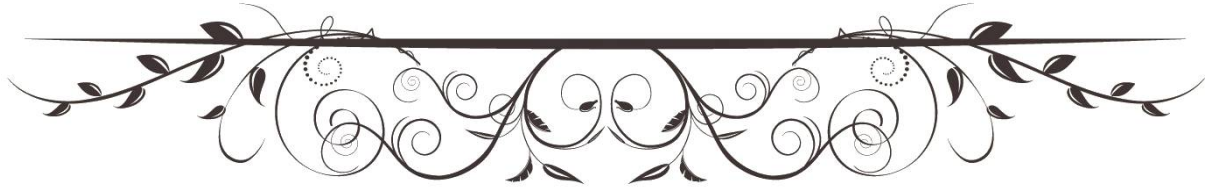


Je dédie cette thèse à





Mes chers parents, mon frère, ma sœur et toute ma Famille



Sources d'inspiration.

Qui m'ont offert plus que tout ce que je pouvais désirer et mériter,

Qui m'ont appris le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

*Qui m'ont toujours soutenus et supportés durant ces longues années d'études
et qui m'ont accompagné par leurs prières.*

*Très heureuse d'avoir pu partager avec vous les joies d'un parcours réussi
grâce à ALLAH et à vous.*

*Je souhaite que cette thèse vous apporte la joie et j'espère avoir
été digne de votre confiance.*

Merci pour votre affection et votre appui.

Que Dieu vous protègent tous.



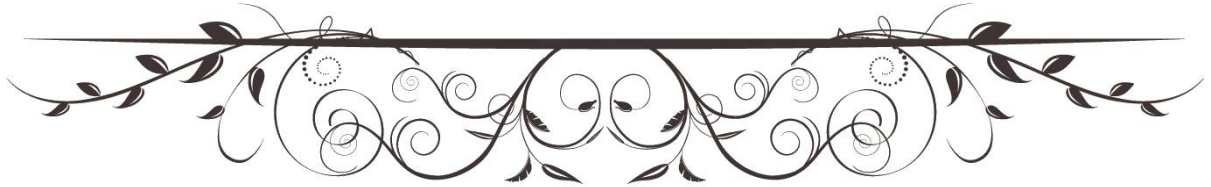
Tous mes Professeurs



*J'espère que ce travail sera le témoignage de mon respect, ma considération et
ma reconnaissance.*



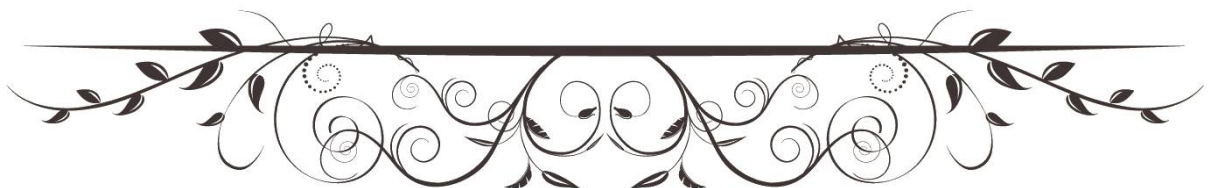
Mes Amies



*En souvenir des moments inoubliables que nous avons passés ensemble.
Je vous souhaite, à travers ce travail et en témoignage de ma profonde
affection, tout le bonheur et la réussite que vous méritez*



A mes chers ami(e)s d'internat



*Que ce travail soit le témoignage de nos beaux souvenirs, vous avez su me
soutenir et témoigner amour et amitié en toute circonstance.*



Remerciements

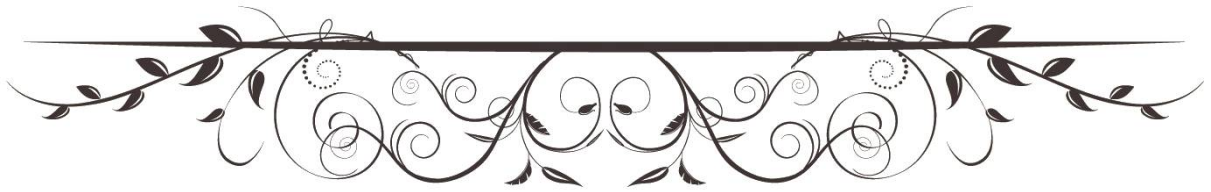




A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur Abdelkader LAATIRIS

Professeur de pharmacie galénique



En présidant ce jury, vous me faites un grand honneur.

*Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines
exemplaires, ont toujours suscité mon admiration.*

*J'étais touché par la gentillesse avec laquelle vous m'avez
toujours reçu et l'intérêt que vous avez donné à ce travail.*

*Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail,
l'expression de ma très haute considération et ma profonde
gratitude.*



A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Monsieur BOUATIA Mustapha

Professeur de chimie analytique



Je suis impressionné par vos grandes qualités humaines et le meilleur accueil que vous m'avez toujours réservé malgré vos obligations professionnelles.

Vous êtes l'un des professeurs qui m'ont marqué avec votre personnalité exceptionnelle et impressionnante et votre haute compétence.

Votre dévouement au travail et votre dynamisme demeureront pour moi le meilleur exemple.

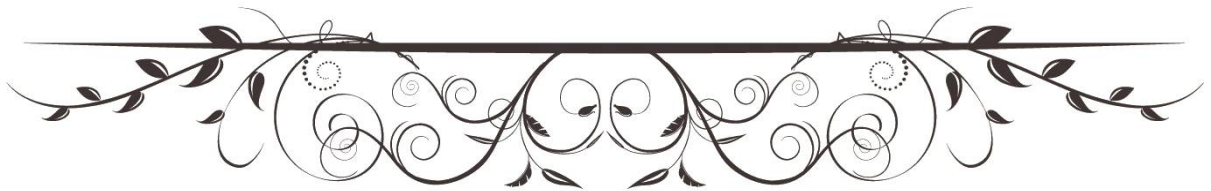
Je tiens à vous déclarer le grand plaisir de travailler sous votre direction, et l'honneur que vous m'avez fait de me confier ce travail qui est pour moi l'occasion de vous témoigner ma profonde gratitude et qu'il puisse être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.



A Notre Maître et juge de Thèse

Madame Saida Tellal

Professeur de biochimie



*Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant
de juger cette thèse.*

*Je tiens à vous dire que vous m'avez toujours impressionné par la clarté et
l'aisance avec laquelle vous transmettez votre savoir.*

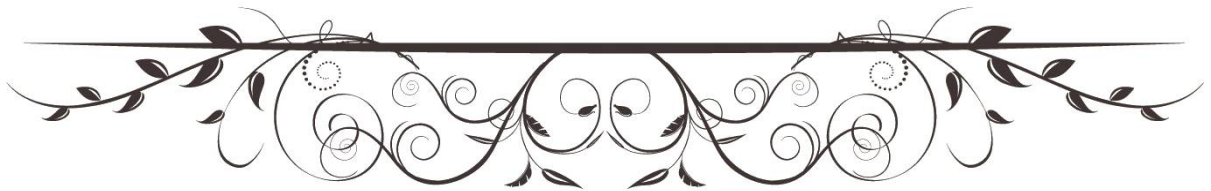
*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer ma gratitude, de respect et
d'admiration les plus sincères*



A Notre Maître et juge de Thèse

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de chimie thérapeutique



Je suis très reconnaissant de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail ainsi que pour l'intérêt que vous avez manifesté à son égard.

Il est particulièrement agréable de vous exprimer tout mon respect, ma reconnaissance sincère et ma profonde gratitude.

Je garderai toujours de vous un souvenir d'un enseignant remarquable par sa modestie, sa rigueur et son sérieux dans l'exercice de sa profession.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect.



Liste des abréviations



Abréviations

ADP	: Adénopathie
AJI	: Arthrite Juvénile Idiopathique
ATP	: Adenosine Triphosphate
CBS	: Cystathionine Bêta-Synthase
CHO	: Cellules ovariennes hamsters
CINCA	: Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome
FAA	: Fumarylacetoacetate
FAH	: Fumarylacetoacetate hydrolase
FAPA	: Fièvre Aptose Pharyngite Adénopathies
FR	: Facteur Rhumatoïde
GAA	: Acid Alpha-Glucosidase
GBA1	: Glucosylcéramides beta
HLA	: Human Leukocyte Antigen
IL	: Interleukine
m IL-6R	: membrane Interleukin-6 Receptor
MAA	: Maleylacetoacetate
MAT	: Méthionine AdénosylTransférase
MR	: Maladie rare
MS	: Méthionine-Synthase
MTHFR	: 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase
PA	: Polyarthrite Rhumatoïde
PBG synthétase	: Porphobilinogène- Synthétase
PHPPD	: Para HydroxyPhenylPyruvique Dioxygénase

RH GAA	: Alpha Glucosidase Acid humaine recombinante
s IL -6R	: Soluble IL-6 receptor
SAA	: Succinylacetoacetate
SAM	: S-Adénosyl Méthionine
TNF	: Tumor Necrosis Factor
δ ALA	: Acide δ-Aminolévulinique



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: Sujet atteint de la maladie de Wilson : élimination réduite et accumulation du cuivre	7
Figure 2: Comparaison d'un lysosome dans une cellule (macrophage) saine et dans une cellule dite de Gaucher.....	9
Figure 3: A gauche, une cellule malade dont les lysosomes sont chargés de glycogène accumulé. A droite, une cellule normale au sein de laquelle la dégradation et l'évacuation du glycogène se fait correctement.....	11
Figure 4: La pathogénèse de la TH1.....	15
Figure 5: Action de la NTBC sur le métabolisme de la Tyrosine	17
Figure 6: Métabolisme de l'homocystéine.....	19
Figure 7: Mécanisme d'action du CYSTADANE®.....	20
Figure 8: Le mécanisme d'action d'Adalimumab.....	31
Figure 9 : Répartition des patients selon le sexe	43
Figure 10: Répartition des malades selon la tranche d'âge.....	44
Figure 11: Répartition des patients selon l'origine géographique.....	44
Figure 12: Type de couverture sociale dont bénéficient les malades	45
Figure 13: Distribution de la population de l'étude en fonction du niveau scolaire des patients à partir de l'âge de 7ans.	46
Figure 14: Nombre de consultations annuelles par patient.....	49

Liste des tableaux

Tableau I : Les effets indésirables de MYOZYME®	13
Tableau II :Principaux effets secondaires de la NTBC (MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities).....	18
Tableau III : Les effets indésirables de CYSTADANE®.....	21
Tableau IV : Les effets indésirables de VEDROP ®.....	23
Tableau V : Classification de « Durban » des AJI.	25
Tableau VI : Classification d'« Edmonton» des AJI.	26
Tableau VII : Les effets indésirables liés à ACTEMRA®.....	29
Tableau VIII : Les effets indésirables liés à KINERET®	34
Tableau IX : Les effets indésirables liés à REMICADE ®.....	35
Tableau X : Le coût moyen pour chaque maladie.....	47
Tableau XI : Répartition des patients en fonction du délai d'hospitalisation.....	48
Tableau XII : Tableau récapitulatif du coût direct.....	51
Tableau XIII : Âge de la maladie de Wilson.....	55
Tableau XIV :Pourcentage des cas selon le sexe pour la maladie de Pompe.....	56
Tableau XV :Nombre des cas selon le sexe pour la Tyrosinémie	57
Tableau XVI :Variation du prix des médicaments orphelins en MAD.....	59
Tableau XVII : Comparaison de l'évolution des séries néerlandaise, anglaise et française....	63



Sommaire



Introduction	1
Partie théorique	3
Chapitre I : Généralités sur les médicaments orphelins et les maladies orphelines	4
I. Médicament orphelin	4
II. Maladies rares	5
III. Principales maladies rares	6
1. Maladie de Wilson	6
1.1. Physiopathologie	6
1.2. Epidémiologie	7
1.3. Traitement	8
• Zinc : WILZIN®	8
2. Maladie de gaucher	9
2.1 Physiopathologie	9
2.2 Epidémiologie	10
2.3 Traitement	10
• Imiglucérase : CEREZYME ®	10
3. Maladie de Pompe	11
3.1 Physiopathologie	11
3.2 Epidémiologie	12
3.3 Traitement	12
• Alpha alglucosidase : MYOZYME ®.....	12
4. Tyrosinémie héréditaire	14
4.1 Physiopathologie	14
4.2 Epidémiologie	16
4.3 Traitement	16
• Nitisinone : ORFADIN ®.....	16

5. Homocystinurie	18
5.1 Physiopathologie	19
5.2 Epidémiologie	20
5.3 Traitement	20
• Bétaine anhydre : CYSTADANE ®	20
6. Cholestase	22
6.1 Physiopathologie	22
6.2 Epidémiologie	22
6.3 Traitement	23
• D-alpha-tocophérol : VEDROP®	23
7. Arthrites Juvéniles Idiopathiques	24
7.1 Physiopathologie	27
7.2 Epidémiologie	27
7.3 Traitements	28
• Tocilizumab : ACTEMRA ®.....	28
• Etanercept : ENBREL ®	29
• Adalimumab : HUMIRA ®	31
• Anakinra : KINERET ®	33
• Infliximab : REMICADE ®.....	34
8. Autres maladies	36
Chapitre II :Généralité sur la pharmaco-économie	37
1. Méthodologie de l'analyse pharmaco-économique	37
a) Coûts directs	37
b) Coûts indirects	38
c) Coûts intangibles	38
2. Les différents types d'études en pharmaco-économie	38

2.1 Étude coût-coût ou minimisation des coûts	38
2.2 Études coût-bénéfice	39
2.3 Études coût-utilité	39
2.4 Études coût-efficacité	39
Partie Pratique	40
I. Introduction	41
II. Matériels et méthodes	42
1. Matériel	42
1.1. Patients	42
1.2. Critères d'inclusion	42
2. Méthode	42
III. Résultats	43
1. Caractéristiques socio-démographiques des patients	43
a) Sexe des patients	43
b) Age des patients	44
c) Lieu de résidence	44
d) Couverture sociale	45
e) Niveau d'étude	45
2. Calcul du coût médical direct	46
2.1 Coût direct	47
a) Coût direct médical	47
a)-1 Coût des médicaments	47
b)-1 Coût d'hospitalisation	47
c)-1 Coût de consultation	48
d)-1 Coût des dispositifs médicaux	49
e)-1 Tableaux récapitulatifs	50
3. Evolution des patients	51

Discussion	52
1. La fréquence	53
2. L'âge	55
3. Le sexe	56
4. Le niveau socio-économique et lieu de résidence	58
5. Evaluation du coût médical direct	58
a) Le coût des médicaments	58
b) Le coût des dispositifs médicaux	61
c) Le coût des consultations	61
6. Evolution	61
Conclusion	64
Résumés	66
Annexe	70
Références	73



Introduction



Les maladies rares font l'objet d'une reconnaissance croissante par le corps médical depuis plusieurs années. Les progrès récents notamment dans le domaine de la génétique ont contribué à ce que les professionnels de la santé s'y intéressent davantage. L'engagement des associations de malades a beaucoup apporté à la médiatisation de ces maladies et à leur reconnaissance par le grand public et le monde politique. [1]

En Europe une maladie est considérée comme rare si elle touche moins d'une personne sur 2000. Cette définition est sensiblement différente aux Etats-Unis, où l'on retient une prévalence de moins de 200.000 personnes atteintes dans la population générale [2, 3].

Les maladies rares ont de nombreux points en commun : la difficulté de leur diagnostic, la complexité de leur atteinte organique, leur évolution chronique, leur caractère souvent congénital ainsi que leur prise en charge difficile et coûteuse. Au Maroc, 1,5 million de personnes sont atteintes d'une maladie rare, soit près de 5% de la population. Tandis que sa prévalence en France se situent entre 5-10% de la population et autant en Amérique du nord. [4]

Depuis quelques années, on a assisté à l'avènement de nouvelles molécules innovantes, les biothérapies, dont l'efficacité est certes meilleure mais dont les prix sont souvent onéreux.

Ce prix élevé est justifié par leur valeur thérapeutique et par le faible nombre de patients au regard des investissements énormes et souvent aléatoires.

Le développement de nouveaux traitements est un enjeu crucial pour les maladies rares. En 1983, les USA ont adopté une loi destinée à favoriser le développement de médicaments orphelins, des règlements similaires ont ensuite été adoptés dans l'Europe et d'autre pays. Pour inciter l'industrie pharmaceutique à de tels développement, ces lois ont accordé diverses incitations financières ainsi qu'une exclusivité commerciale de sept à dix ans permettant un retour sur investissement. Ces règlements ont permis des progrès majeurs.

Nous aborderons dans la partie théorique un premier chapitre définissant les maladies rares et les médicaments orphelins ainsi que les différentes maladies rares qu'on a pu recenser à l'Hôpital d'Enfants de Rabat et leurs traitements, puis un second chapitre définira les différentes approches de l'analyse pharmaco-économique. Ensuite, nous détaillerons dans la partie pratique la méthodologie, les résultats et discussion de notre étude.



Partie théorique

Chapitre I : Généralités sur les médicaments orphelins et les maladies orphelines :

I. Médicament orphelin :

Selon le règlement européen N°141/2000, un médicament est désigné comme orphelin s'il répond aux critères suivants [5] :

- Il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au 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 ;

- Il est destiné au traitement d'une maladie grave ou invalidante et qu'il est peu probable qu'en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire en raison du faible nombre de personnes malades concernées ;

- 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.

Le règlement communautaire européen a donné aux médicaments orphelins, une exclusivité commerciale de dix ans et autorisé des aides financières et des avantages fiscaux aux industriels travaillant dans le champ des maladies rares. Depuis son adoption, plus de 1000 demandes de désignation orpheline ont été examinées et le nombre de nouvelles demandes augmente chaque année. En dix ans, 728 médicaments orphelins ont été répertoriés, 60 ont reçu une autorisation de mise sur le marché.

Les médicaments orphelins ont obtenu des prix élevés, justifiés d'une part par la valeur thérapeutique de la molécule, et d'autre part par le faible nombre de patients au regard de l'investissement nécessaire pour le développement de la molécule.

Le système d'établissement du prix des médicaments orphelins suit la même logique économique pour les autres médicaments. Le prix est fixé par le fabricant dans le but de compenser les coûts de recherche et de développement et de dégager une certaine marge de profit. Le prix tient également compte de la valeur du produit pour le patient, du marché mais aussi du risque pris lors du développement du produit ainsi que de l'environnement réglementaire du pays en matière de prix et de remboursement.

60% des médicaments orphelins sont produits en Europe. La commercialisation des médicaments orphelins nécessite l'obtention d'une désignation orpheline puis d'une autorisation de mise sur le marché. Suite à ces deux étapes qui lui ouvrent le marché européen, le promoteur doit encore, dans chaque pays où il souhaite commercialiser son produit, négocier le prix et les modalités de remboursement avec les autorités nationales en respectant les législations locales. Cela peut induire certaines disparités d'accès et de prix.

Le prix des médicaments orphelins est sensible à la rareté de la maladie. En effet les médicaments orphelins destinés aux maladies les plus rares sont en moyenne plus chers, mais produisent un chiffre d'affaire total plus faible. La hausse des prix des médicaments orphelins pour les maladies de plus faibles prévalences ne démontre aucun excès.

Par ailleurs, les médicaments orphelins pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique sont 6 fois plus chers que ceux pour lesquels il existe une concurrence.

II. Maladies rares :

Les maladies rares (MR) sont des maladies dont la prévalence est particulièrement faible. L'Union Européenne considère qu'une maladie est rare lorsqu'elle ne touche pas plus de 5 personnes sur 10 000 au sein de la communauté européenne, soit moins d'une personne sur 2 000. [6]

Près de 8000 pathologies sont recensées et 200 à 300 nouvelles sont décrites chaque année. Bien que chacune ne touche que peu d'individus, leur grande variété fait que le nombre total de personnes atteintes dépasse le nombre de malades du cancer : 1 personne sur 20 est concernée, soit 5% de la population mondiale, soit environ 30 millions en Europe, plus de

trois millions en France ou encore 1,5 million de patients marocains. Statistiquement, un médecin rencontre plus dans sa pratique quotidienne ce type de pathologies que de cas de cancer ou de diabète.

Elles sont souvent chroniques, évolutives et en général graves. Le pronostic vital est fréquemment mis en jeu : 80% ont un retentissement sur l'espérance de vie. Une gêne notable et des incapacités à la vie quotidienne sont présentes dans plus de 65% des cas et une perte complète d'autonomie dans 9% des cas.

La plupart des maladies rares sont des maladies génétiques, les autres des maladies auto-immunes, des malformations congénitales ou des maladies infectieuses... Ainsi, 80% de ces MR ont une origine génétique, affectant entre 3% et 4% des naissances [7]. Les deux tiers environ des maladies rares sont graves et invalidantes. Le pronostic vital est engagé dans presque la moitié des cas. La survenue d'un déficit moteur, sensoriel ou intellectuel est constatée pour la moitié d'entre elles. Cependant, certaines maladies rares sont compatibles avec une vie normale si elles sont diagnostiquées précocement et correctement suivies.

III.Principales maladies rares :

1. Maladie de Wilson :

La maladie de Wilson ou « dégénérescence hépato-lenticulaire » est une affection génétique de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une toxicose cuprique caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre libre : essentiellement hépatique, cérébrale et péricornéenne .[8]

1.1. Physiopathologie :

Le cuivre est un micronutriment faisant partie des douze métaux lourds indispensables aux fonctions biologiques normales [9]. Il est nécessaire au niveau du site actif de nombreux enzymes en agissant comme cofacteur dans la catalyse de réactions d'oxydoréduction [10]

Le déficit fonctionnel de l'ATP7B, qui est une protéine de transport et d'excrétion du cuivre dans les entérocytes, caractérise la maladie de Wilson, entraînant une surcharge en

civre que l'hépatocyte ne peut pas évacuer vers la bile. (Figure 1) Ce cuivre excédentaire s'accumule dans le foie, lié à la métallothionéine (protéine de stockage), et sous forme libre. Il n'est plus incorporé dans l'apocéruloplasmine, ce qui entraîne une diminution de la concentration de la céruléoplasmine. La surcharge en cuivre peut se poursuivre de nombreuses années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. [10] Cette accumulation intéresse initialement le foie.

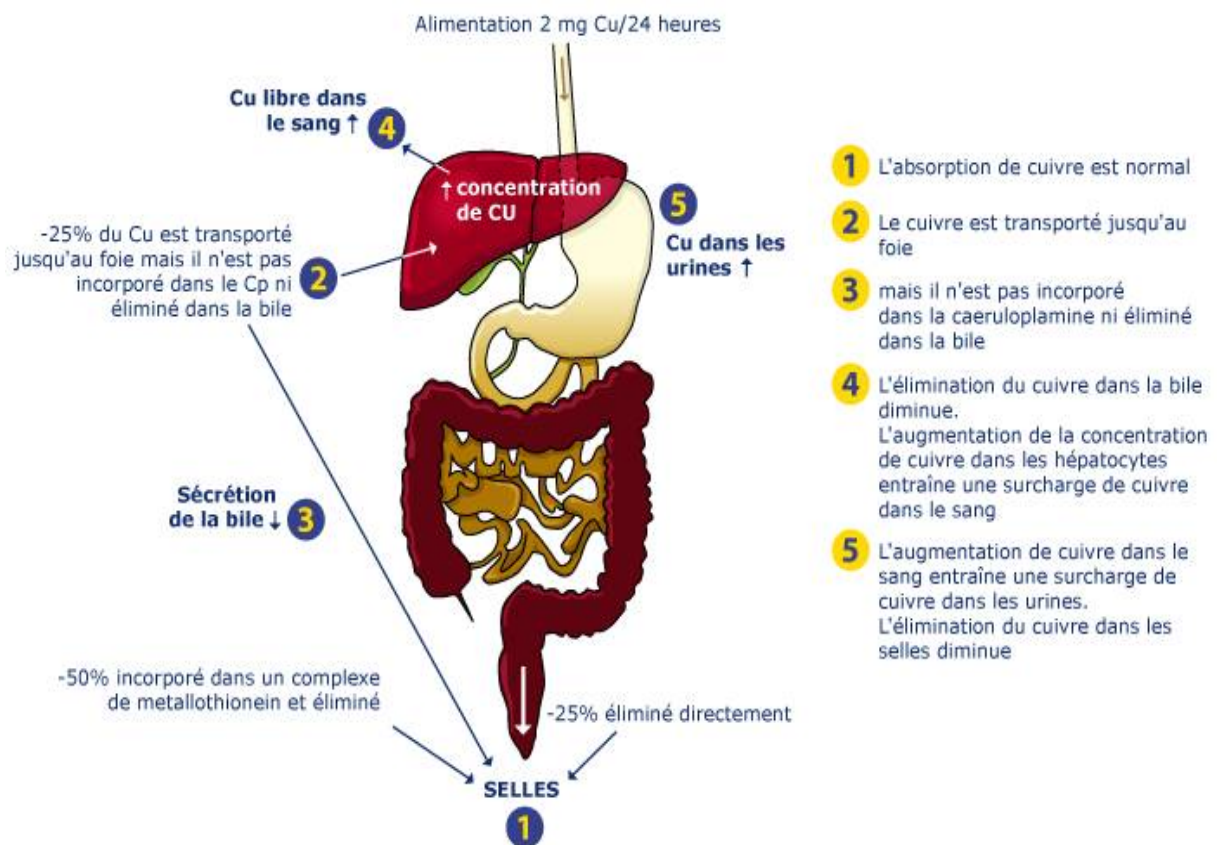


Figure 1: Sujet atteint de la maladie de Wilson : élimination réduite et accumulation du cuivre

1.2. Epidémiologie :

La maladie de Wilson est une affection métabolique héréditaire, de transmission autosomique récessive. Elle survient dans des populations de toutes origines ethniques et géographiques avec une incidence mondiale d'environ 1/30.000 naissances vivantes [11]

La prévalence de la maladie de Wilson a probablement été sous-estimée jusqu'à présent. Une étude récente suggère qu'une personne sur 40 serait hétérozygote pour le gène ATP7B [12].

L'incidence de la maladie augmente considérablement avec la consanguinité, de ce fait elle sera théoriquement fréquente dans les pays du Maghreb vue la fréquence des mariages consanguins [13]

1.3. Traitement :

- **Zinc : WILZIN®**

- **Mécanisme d'action :**

L'utilisation des sels de zinc dans la maladie de Wilson est une approche thérapeutique différente. Celui-ci n'est pas un chélateur. En effet, le zinc bloque l'absorption intestinale du cuivre en induisant la synthèse d'une métallothionéine intestinale qui a plus d'affinité pour le cuivre que pour le zinc. [10] [14] Cette protéine empêche donc le transport du cuivre à travers l'entérocyte. Il augmente ainsi l'excrétion fécale du cuivre. De plus, au niveau hépatique, il provoque la synthèse d'une métallothionéine hépatique qui fixe le cuivre, empêche son passage dans le sang et diminue ainsi le pool de cuivre toxique et mobilisable. [15]

- **Posologie :**

Chez l'enfant, les posologies suivantes sont recommandées :

- De 1 à 6 ans, 25 mg deux fois par jour.
- De 6 à 16 ans, en dessous de 57 kg, 25 mg trois fois par jour.
- Au-dessus de 16 ans, 50 mg trois fois par jour.

- **Effets indésirables :**

Ils sont mineurs : une irritation gastrique avec nausées et épigastralgies en début de traitement [16], des aggravations du tableau clinique hépatique et neurologique sont décrites mais de façon moins fréquente [17], une pancréatite biologique avec augmentation des amylases et lipases [11] et des céphalées.

2. Maladie de Gaucher :

La maladie de Gaucher est une sphingolipidose de surcharge lysosomale. C'est une maladie génétique à transmission autosomique récessive. Elle présente une grande hétérogénéité phénotypique. Elle est subdivisée en trois types selon l'absence ou la présence de manifestations neurologiques. [18] Le type 1 est le plus fréquent, caractérisé par l'absence des manifestations neurologiques, alors que les types 2 et 3 sont caractérisés par une atteinte neurologique. [19]

2.1 Physiopathologie :

La Bêta-glucocérébrosidase permet habituellement d'hydrolyser le glucosylcéramide en céramide et glucose. Le glucosylcéramide est un glycolipide complexe dérivé de la dégradation des membranes cellulaires des globules rouges et des globules blancs.

Le déficit enzymatique en Bêta-glucocérébrosidase est due à une mutation autosomique récessive du gène GBA1. Le glucosylcéramide non dégradé s'accumule dans les lysosomes des cellules du système réticulo-endothélial (macrophages) induisant leurs transformations en cellules de Gaucher. (Figure 2) Ces cellules vont infiltrer la moelle osseuse, le foie et la rate aboutissant aux principaux signes cliniques de la maladie : hépatomégalie, splénomégalie et des complications osseuses. [20]



Figure 2: Comparaison d'un lysosome dans une cellule (macrophage) saine et dans une cellule dite de Gaucher

2.2 Epidémiologie :

L'incidence de la maladie de Gaucher est d'environ 1 personne sur 40 000 à 60 000 de la population générale. Le type 1 (non neuropathique) constitue la forme la plus fréquente de la maladie de Gaucher. Sa prévalence serait de 1/800 chez les juifs ashkénazes. [21][22] En France, en 2010, plus de 500 patients porteurs de la maladie de Gaucher ont été recensés.

2.3 Traitement :

- **Imiglucérase : CERZYME®**

- **Mécanisme d'action :**

L'Imiglucérase est une forme modifiée de la β -glucosidase acide humaine ; c'est une protéine recombinante obtenue à partir d'une culture de cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO), avec modification du mannose afin de cibler les macrophages. Il remplace l'activité de l'enzyme déficiente en hydrolysant le glucosylcéramide, corrigeant ainsi la physiopathologie initiale et prévenant l'apparition d'une pathologie secondaire.

- **Posologie :**

CERZYME® est administré en perfusion intraveineuse durant 1 à 2 heures. Le débit de perfusion maximum recommandé est de 1 U/kg/min.

La posologie doit être individualisée. Pour les enfants et les adultes à risque, une dose initiale de 60 U / kg toutes les deux semaines a été recommandée. [23]

- **Effets indésirables :**

Des symptômes évocateurs d'une hypersensibilité ont été observés chez environ 6,6 % des patients. Ces symptômes, qui sont apparus durant ou peu de temps après les perfusions, comprennent le prurit, les bouffées vasomotrices, les éruptions cutanées, l'urticaire, l'œdème angioneurotique, la gêne thoracique, la tachycardie, la dyspnée, la toux, la cyanose, la paresthésie et la dorsalgie. Une hypotension associée à une hypersensibilité a également été rarement rapportée.

3. Maladie de Pompe :

La maladie de Pompe est une maladie de surcharge lysosomale de transmission autosomique récessive liée au déficit génétique en alpha glucosidase acide ou maltase acide. Elle touche principalement le cœur et les muscles squelettiques. [24]

3.1 Physiopathologie :

La maladie de Pompe est d'origine génétique. Elle est due à des anomalies du gène GAA localisé sur le chromosome 17, qui code une enzyme : l'Alpha glucosidase acide ou maltase acide. Cette enzyme est responsable de la dégradation du glycogène en glucose dans le lysosome.

Les mutations du gène GAA provoquent l'absence ou le fonctionnement anormal de l'alphaglucosidase acide. Le glycogène n'est plus transformé et il en résulte une accumulation de ce dernier dans les lysosomes des cellules de différents organes (cœur, foie, muscles...) (figure 3). [25]

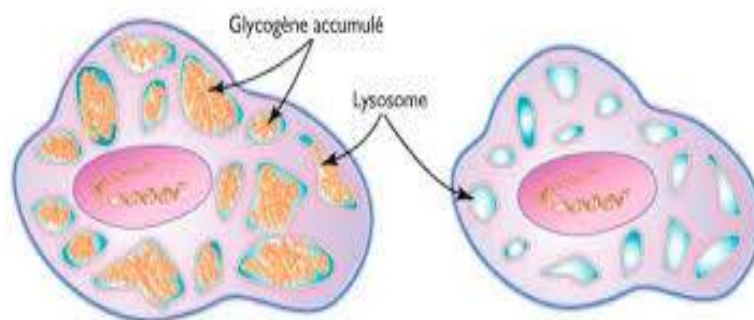


Figure 3: A gauche, une cellule malade dont les lysosomes sont chargés de glycogène accumulé. A droite, une cellule normale au sein de laquelle la dégradation et l'évacuation du glycogène se fait correctement.

La maladie de Pompe présente un spectre clinique large:

- Forme infantile se caractérise par une cardiomyopathie précoce, une macroglossie, une hépatomégalie, et une hypotonie. Le décès par insuffisance cardiorespiratoire survient avant l'âge de 2 ans.

- Forme juvénile et forme adulte se caractérisent par un déficit musculaire proximal et axial, avec ou sans atteinte diaphragmatique [26]

3.2 Epidémiologie :

L'incidence moyenne est évaluée à 1/40 000 naissances. Elle va de 1/14 000 à 1/300 000 selon les pays. Les formes infantiles sont plus fréquentes dans les populations chinoises et afro-américaines alors que les formes tardives ont une incidence plus élevée aux Pays-Bas. [27] La prévalence des formes infantiles est estimée à 1 sur 138000. [28]

Au Maroc, en l'absence d'un registre national, l'incidence de la maladie est non calculée.

La maladie touche aussi bien les filles que les garçons. Elle peut se révéler à tout âge. [25]

3.3 Traitement :

- **Alpha aglucosidase : MYOZYME ®**

- **Mécanisme d'action :**

L'Alpha-glucosidase acide humaine (rhGAA) est produite par la technologie de l'ADN recombinant à partir de culture de cellules d'ovaire de Hamster chinois (CHO).

MYOZYME ® restaure l'activité de la GAA lysosomale pour stabiliser ou restaurer les fonctions musculaires cardiaques et squelettiques (y compris les muscles respiratoires). En raison de l'effet de la barrière hémato-méningée et de la taille de l'enzyme, le passage de l'Alpha aglucosidase dans le système nerveux central est peu probable. [29]

- **Posologie :**

La posologie recommandée pour l'Alpha aglucosidase est de 20 mg/kg de poids corporel administrés toutes les deux semaines par perfusion intraveineuse.

Il est recommandé de commencer la perfusion par un débit de 1mg/kg/h et d'augmenter graduellement de 2mg/kg/h toutes les 30 minutes en l'absence de réaction associée à la perfusion jusqu'à un débit maximal de 7 mg/kg/h.

➤ **Effets indésirables :**

Tableau I : Les effets indésirables de MYOZYME®

	Forme infantile de la maladie de Pompe	Forme tardive de la maladie de Pompe
Très fréquent (≥1/10)	<ul style="list-style-type: none"> -Tachycardie -Bouffées congestives -Tachypnée, Toux - Vomissements -Urticaire, éruption -Pyrexie -Saturation en oxygène diminuée 	-----
Fréquent (≥1/100, <1/10)	<ul style="list-style-type: none"> -Agitation -Tremblement -Cyanose -Hypertension, pâleur -Efforts de vomissement, nausées -Erythème, éruptions maculopapuleuses, -Eruption maculaire -éruptions papuleuses, prurit - Irritabilité, frissons - Fréquence cardiaque augmentée, -Pression artérielle augmentée, température augmentée 	<ul style="list-style-type: none"> -Hypersensibilité -Sensations vertigineuses , céphalées -Bouffées congestives -Sensation gorge serrée -Diarrhée, vomissement, nausées -Urticaires, éruptions papuleuses, prurit -Spasmes musculaires , contractions fasciculaires, myalgie -Pression artérielle augmentée

4. Tyrosinémie héréditaire

La Tyrosinémie héréditaire type 1 est une maladie métabolique due à un défaut de dégradation des acides aminés, la tyrosine, responsable d'une atteinte hépatorénale. Il s'agit d'une affection métabolique héréditaire rare, à transmission autosomique récessive [30]. Elle résulte d'un déficit de la fumarylacétoacétate hydrolase (FAH), le dernier enzyme impliqué dans la voie catabolique de la tyrosine [31] dont le gène est localisé sur le bras court du chromosome 15 dans la région q23-q25[32]

4.1 Physiopathologie :

La Tyrosinémie héréditaire de type 1 est causée par une déficience en FAH. Cette déficience provoque l'accumulation, dans le foie, de différents acides aminés (phénylalanine, tyrosine et méthionine) ainsi que des produits de dégradation de la voie métabolique (MAA, FAA, SAA) responsables des atteintes hépatiques et rénales caractéristiques de la maladie. [33]

Le FAA est le précurseur immédiat qui s'accumule dans les hépatocytes provoquant des dommages cellulaires et l'apoptose [34,35]. Le FAA inhibe la méthionine adénosyl transférase (MAT), ce qui peut entraîner une augmentation considérable de la méthionine [36,37]. De même, il est réduit en succinylacétoacétate et en succinylacétone. La succinylacétone interfère avec l'activité des enzymes hépatiques suivantes :

- Para HydroxyPhenylPyruvique Dioxygénase (PHPPD), ayant pour résultat l'élévation de la concentration de la tyrosine plasmatique.

- Porphobilinogène- synthétase (PBG-synthétase) entraînant : une réduction de l'activité de l'enzyme δ -ALA déshydratase dans le foie et dans les globules rouges circulant donc l'augmentation de l'acide δ -aminolévulinique (δ -ALA) pouvant induire des épisodes neurologiques aigus ; une augmentation de l'excrétion urinaire de δ -ALA [34] et une réduction de la synthèse de l'hème.

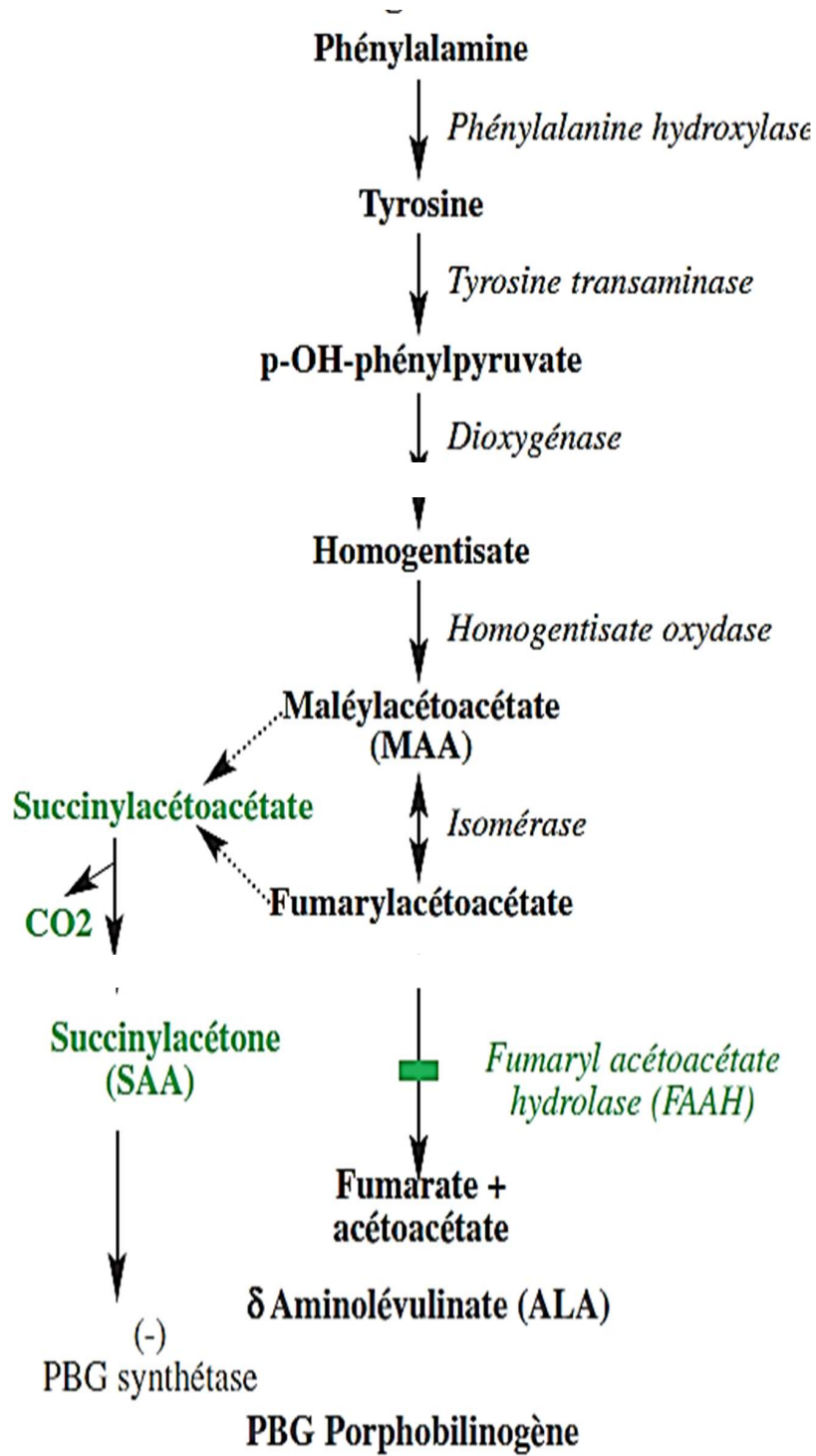


Figure 4: La pathogénèse de la TH1

4.2 Epidémiologie :

La Tyrosinémie type 1 touche environ 1/100.000 à 120.000 naissances sur le plan mondial. [34,38]

C'est au Québec que l'on retrouve l'incidence mondiale la plus élevée, soit 1/16000 naissances, principalement dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ) affectant 1/1846 naissances vivantes d'où l'instauration d'un dépistage néonatal systématique. [39]

Au Maroc, l'incidence de la Tyrosinémie type 1 reste encore inconnue car on ne dispose pas de registre national. Elle est considérée comme étant la deuxième aminoacidopathie après la phénylcétonurie.

4.3 Traitement :

- **Nitisinone : ORFADIN ®**

- **Mécanisme d'action :**

Le NTBC ou le Nitisinone est un inhibiteur compétitif de la 4-hydroxyphényl-pyruvate di-oxygénase, une enzyme en amont de la fumaryl acétoacétate hydrolase sur la voie catabolique de la tyrosine.[40,41] Il forme un complexe avec cette enzyme ce qui va empêcher la transformation de le 4-hydroxyphényl-pyruvate et donc l'accumulation des produits intermédiaires toxiques, le maléyl acétoacétate et le fumaryl acétoacétate.

➤ **Effets indésirables :**

Les effets secondaires sont résumés dans le tableau suivant :[43]

Tableau II : Principaux effets secondaires de la NTBC (MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Classes de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombocytopénie, Leucopénie, Granulocytopénie
	Peu Fréquent	Leucocytose
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite, opacité Cornéenne, kératite, Photophobie, douleur oculaire
	Peu Fréquent	Blépharite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu Fréquent	Dermatite exfoliative, Rash érythémateux, Prurit

5. Homocystinurie :

L'Homocystinurie est une aminoacidopathie constitutionnelle caractérisée par une augmentation majeure de l'homocystéine plasmatique. C'est la deuxième encéphalopathie métabolique par ordre de fréquence, après la phénylcétonurie. Décrite pour la première fois par Carson et Neil. [44] Il s'agit d'une maladie autosomique récessive rare qui peut conduire à une altération grave de l'état clinique du patient si un traitement et/ou un régime alimentaire ne sont pas rapidement mis en œuvre. Elle est classiquement détectée dans l'enfance par la présence de signes cliniques caractéristiques tels qu'une ectopie du cristallin, un syndrome marfanoïde, des manifestations thromboemboliques précoces et quelques fois un retard mental. [45,46]

5.1 Physiopathologie :

L'homocystéine est un acide aminé non protéique qui apparaît comme intermédiaire dans le métabolisme des acides aminés soufrés. C'est le produit de déméthylation de la méthionine. Il peut soit donner de la cystéine dans la voie de la trans-sulfuration, soit redonner de la méthionine dans la voie de la reméthylation. [47]

L'enzyme CBS convertit l'homocystéine en cystathionine par la voie de Trans-sulfuration du cycle de la méthionine, à l'aide du cofacteur Pyridoxal 5-Phosphate. Le déficit dans cet enzyme va provoquer l'accumulation (thésaurisose) dans l'organisme de produits toxiques que sont l'homocystéine et la méthionine. Il s'agit de la forme classique qui représente 80% de la maladie.[48] Ces deux acides aminés sont normalement éliminés par voie urinaire. Il existe d'autres causes d'Homocystinurie, tels les troubles de reméthylation de l'homocystéine. Ces déficits incluent le déficit en méthionine synthase (MS), le déficit en 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR), et les carences en vitamines B6 ,B12 et B9.il représente 20% des cas.

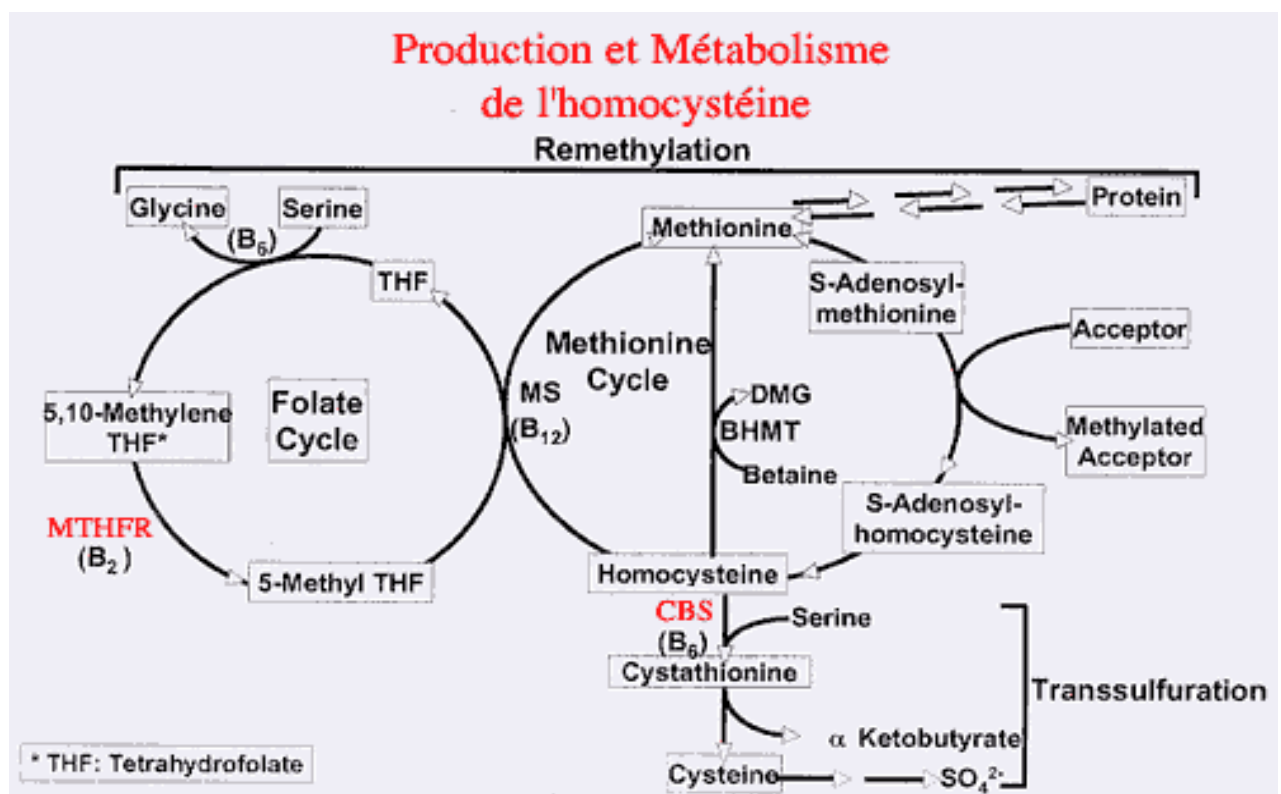


Figure 6: Métabolisme de l'homocystéine

5.2 Epidémiologie :

La fréquence réelle de la population est inconnue avec des estimations allant de 1/ 1800 à 1/900 000 sur la base de l'incidence à la naissance des patients détectés par le dépistage néonatal et / ou des estimations provenant de patients cliniquement vérifiés [49]

Sa prévalence est de 1/50000 en Irlande et de 1/1000000 au Japon. Au Maroc, l'incidence reste encore inconnue car on ne dispose pas de registre national.

5.3 Traitement :

- **Bétaïne anhydre : CYSTADANE ®**

- **Mécanisme d'action :**

La bétaïne anhydre agit comme donneur de groupe méthyle dans la reméthylation de l'homocystéine en méthionine chez les patients atteints d'Homocystinurie. Il en résulte que les concentrations plasmatiques de l'homocystéine devraient diminuer de 20 à 30 % chez ces patients, comparativement aux concentrations prétraitement. Il augmente les concentrations plasmatiques de la méthionine et de la S-adenosyl méthionine (SAM) chez les patients ayant un déficit en MTHFR.

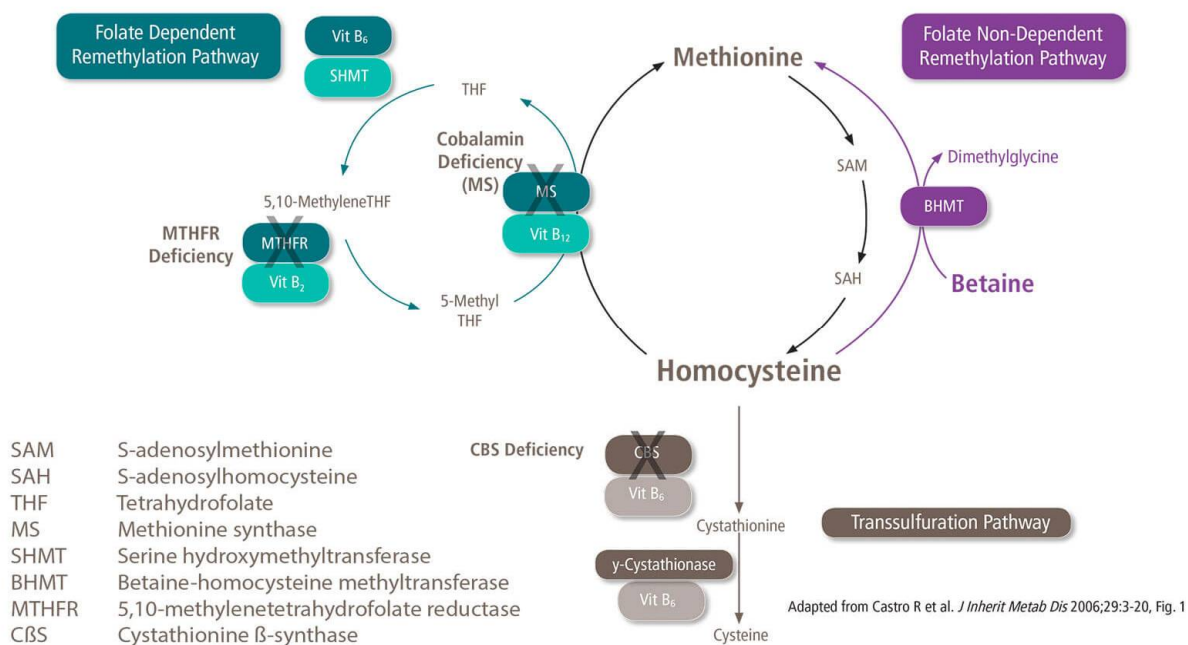


Figure 7: Mécanisme d'action du CYSTADANE®

➤ **Posologie :**

La dose journalière totale recommandée chez les enfants de moins de 1 ans est de 100 mg/kg/jour répartis en 2 prises quotidiennes.

La dose journalière totale recommandée chez les adultes et enfants de plus de 10 ans est de 6 g par jour, administrés par voie orale et répartis en deux prises de 3 g par jour.

L'objectif du traitement est de maintenir les concentrations plasmatiques de l'homocystéine totale à un niveau inférieur à 15 µM ou aussi bas que possible. L'équilibre est généralement obtenu en un mois.

➤ **Effets indésirables :**

Les effets indésirables signalés sont énumérés ci-après par classe de système /organe et par fréquence :

Tableau III: Les effets indésirables de CYSTADANE®

Investigations	Très fréquente : élévation de la méthionine sanguine
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquentes : incontinence urinaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquentes : alopecie, urticaire, odeur corporelle désagréable
Affections gastro-intestinales	Peu fréquentes : affections dentaires, diarrhée, glossite, nausées, inconfort gastrique, vomissements
Affections du système nerveux	Peu fréquente : œdème cérébral
Affections psychiatriques	Peu fréquentes : agitation, dépression, irritabilité, troubles de la personnalité, troubles du sommeil
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent : anorexie

6. Cholestase :

La Cholestase se définit comme l'ensemble des manifestations dues à la diminution ou l'arrêt du flux biliaire ou à une anomalie de formation de la bile. [50] Les Cholestases du nourrisson sont particulières par la grande variété de leurs causes et la gravité du pronostic d'un grand nombre d'entre elles qui nécessiteront ultérieurement une transplantation hépatique. L'identification de la cause d'une cholestase est très importante car la plus fréquente est une atrésie des voies biliaires qui doit être corrigée par une intervention chirurgicale avant le 45 -ème jour de la vie. [51]

6.1 Physiopathologie :

La Cholestase peut être secondaire à des lésions des voies biliaires extra hépatiques et/ou intrahépatiques, à des anomalies métaboliques d'origine hépatocytaire ou à des facteurs externes comme une infection bactérienne ou une nutrition parentérale. [52]

Parmi les principales causes de Cholestase néonatale : L'atrésie des voies biliaires est la plus fréquente (1/10 000 naissances) et en représente à elle seule 50 %. Elle résulte d'une oblitération acquise de la voie biliaire principale extra hépatique, associée à une atteinte constante des voies biliaires intrahépatiques.

La manifestation la plus précoce du Cholestase est l'augmentation des concentrations sanguines d'acides biliaires, de la bilirubine conjuguée et du cholestérol ainsi qu'une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline et gamma-glutamyl transpeptidase. [53]

6.2 Epidémiologie :

Les Cholestases du nouveau-né et du nourrisson constituent la principale cause d'hospitalisation dans les services d'hépatologie pédiatrique ; leur incidence est estimée à 1/2500 naissances. [56] Une Cholestase apparaît souvent au cours des premières semaines de la vie car le nouveau-né y est particulièrement prédisposé par l'immaturation de la sécrétion biliaire. [54,55]

6.3 Traitement :

- **D-alpha-tocophérol : VEDROP®**

- **Mécanisme d'action :**

Le Tocofersolan, ou vitamine E, est le principal antioxydant liposoluble dans l'organisme. Son action correspond à celle d'une molécule qui brise les chaînes de radicaux libres, arrête la peroxydation des acides gras polyinsaturés. Elle contribue au maintien de la stabilité et de l'intégrité des membranes cellulaires

- **Posologie :**

La dose journalière totale recommandée dans la population pédiatrique atteinte de cholestase chronique congénitale ou de cholestase chronique héréditaire est de 0,34 ml/kg/jour (17 mg/kg de d-alpha-tocophérol sous forme de Tocofersolan).

Le taux plasmatique de la vitamine E doit être surveillé chaque mois pendant les premiers mois de traitement, puis à intervalles réguliers.

- **Effets indésirables :**

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté au cours du traitement est la diarrhée.

Ils sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant :

Tableau IV: Les effets indésirables de VEDROP ®

Classes de Systèmes d'Organes	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	Fréquent : diarrhée Fréquence indéterminée : douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Peu fréquent : alopecie, prurits, éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent : asthénie, maux de tête
Investigations	Peu fréquent : concentration sérique en sodium anormale, concentration sérique en potassium anormale, augmentation des transaminases

7. Arthrites Juvéniles Idiopathiques :

L'Arthrite Juvénile Idiopathique est une maladie rare, représente un ensemble hétérogène d'affections dont les caractéristiques communes sont un début de la maladie avant l'âge de 16 ans (juvénile), une évolution sur plus de 6 mois et l'existence d'une arthrite d'une durée d'au moins 6 semaines sans étiologie reconnue (idiopathique). [56]

La classification la plus récente des arthrites juvéniles idiopathiques est celle proposée à Durban en 1997, et révisée en Edmonton en 2001. Elle permet de distinguer entre 7 différentes formes :

- ✓ Arthrite systémique.
- ✓ Oligoarthrite.
- ✓ Polyarthrite avec facteurs rhumatoïdes.
- ✓ Polyarthrite sans facteurs rhumatoïdes.
- ✓ Arthrite psoriasique.
- ✓ Enthésite en rapport avec une arthrite.
- ✓ Arthrite n'entrant dans aucune des catégories ci-dessus ou entrant dans au moins 2.

Tableau V: Classification de « Durban » des AJI. [57]

Formes Cliniques	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Arthrite systémique	Arthrite précédée ou accompagnant une fièvre quotidienne d'une durée d'au moins 2 semaines avec au moins un des signes suivants : éruption fugace, ADP, hépatosplénomégalie, atteinte séreuse.	-CINCA - Autres maladies inflammatoires récurrentes (maladie périodique, syndrome avec hyper-IgD, FAPA...)
Oligoarthritis	Arthrite touchant 1 à 4 articulations pendant les 6 premiers mois.	- Psoriasis dans la famille. - Spondylarthropathie dans la famille. - Présence de FR. - Garçon âgé de plus de 8 ans HLA B27. - Arthrite systémique.
Polyarthrite sans FR	Arthrite touchante > 5 articulations pendant les 6 premiers mois	-Présence de Fr. - Arthrite systémique.
Polyarthrite avec FR	- Arthrite touchant > 5 articulations pendant les 6 premiers mois. - Présence de FR.	- Absence de FR. - Arthrite systémique.
Arthrite en rapport avec une enthésite	Arthrite et enthésite, ou enthésite ou arthrite et au moins 2 des critères suivants : - Sensibilité des sacro-iliaques. - Douleur rachidienne inflammatoire. - HLA B27. - Histoire familiale d'au moins une des pathologies suivantes : uvéite antérieure avec douleur rougeur ou photophobie, spondylarthropathie confirmée par un rhumatologue, colopathie inflammatoire. - Uvéite antérieure avec douleur, rougeur ou photophobie. - Garçon âgé de plus de 8 ans.	- Psoriasis dans la famille. - Arthrite systémique.
Arthrite psoriasique	Arthrite et psoriasis, ou en l'absence de psoriasis, arthrite avec au moins 2 critères suivants : - Dactylite chez le patient - Piqueté unguéal ou onycholyse chez le patient. - Psoriasis dans la famille.	- Présence de FR. - Arthrite systémique.

Tableau VI: Classification d'« Edmonton» des AJI.[58]

Formes cliniques	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Arthrite systémique	Arthrite(s) précédée(s) ou accompagnée(s) d'une fièvre quotidienne d'une durée d'au moins 2 semaines avec au moins un des signes suivants : <ul style="list-style-type: none"> · Eruption fugace. · Adénopathie. · Hépatosplénomégalie. · Epanchements séreux. 	<ul style="list-style-type: none"> - Psoriasis ou antécédent de psoriasis chez un parent du 1^{er} degré. - Arthrite chez un garçon HLA B27 débutant après l'âge de 6 ans. - Spondylarthrite ankylosante, arthrite et enthésite, sacro-iliite avec entéropathie inflammatoire, ou uvéite antérieure aigue, ou antécédent de l'une de ces affections chez un parent de 1^{er} degré. - Présence de FR IgM à 2 reprises à 3 mois d'intervalle.
Oligoarthritis	Arthrite touchant 1 à 4 articulations pendant les 6 premiers mois de la maladie. Deux sous groupes sont identifiés : <ul style="list-style-type: none"> · Oligoarthritis persistante. · Oligoarthritis extensive à 5 articulations et plus après 6 mois 	<ul style="list-style-type: none"> - Psoriasis ou antécédent de psoriasis chez un parent du 1^{er} degré. - Arthrite chez un garçon HLA B27 débutant après l'âge de 6 ans. - Spondylarthrite ankylosante, arthrite et enthésite, sacro-iliite avec entéropathie inflammatoire, ou uvéite antérieure aigue, ou antécédent de l'une de ces affections chez un parent de 1^{er} degré. - Présence de FR IgM à 2 reprises à 3 mois d'intervalle. - Présence d'une arthrite systémique chez le patient.
Polyarthrite sans FR	<ul style="list-style-type: none"> - Arthrite touchant 5 articulations ou plus dès le début. - Absence de facteur rhumatoïde. 	<ul style="list-style-type: none"> - Psoriasis ou antécédent de psoriasis chez un parent du 1^{er} degré. - Arthrite chez un garçon HLA B27 débutant après l'âge de 6 ans. - Spondylarthrite ankylosante, arthrite et enthésite, sacro-iliite avec entéropathie inflammatoire, ou uvéite antérieure aigue, ou antécédent de l'une de ces affections chez un parent de 1^{er} degré. - Présence de FR IgM à 2 reprises à 3 mois d'intervalle. - Présence d'une arthrite systémique chez le patient
Polyarthrite avec FR	<ul style="list-style-type: none"> - Arthrite touchant 5 articulations ou plus dès le début. - Présence de facteurs rhumatoïdes à 2 tests effectués durant les 6 premiers mois. 	<ul style="list-style-type: none"> - Psoriasis ou antécédent de psoriasis chez un parent du 1^{er} Degré - Arthrite chez un garçon HLA B27 débutant après l'âge de 6 ans. - Spondylarthrite ankylosante, arthrite et enthésite, sacro-illite avec entéropathie inflammatoire, ou uvéite antérieure aigue, ou antécédent de l'une de ces affections chez un parent de 1^{er} degré. - Présence d'une arthrite systémique chez le patient.
Arthrite en rapport avec une enthésite	Arthrite et enthésite, ou arthrite et au mois 2 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> · Douleur sacro-iliaques et /ou rachialgie inflammatoire. · Uvéite antérieure aigue. · Présence de l'antigène HLA B27. · Antécédents familiaux d'uvéite, Spondylarthropathie, sacro-iliite avec entéropathie inflammatoire chez un parent de premier degré. 	<ul style="list-style-type: none"> - Psoriasis ou antécédent de psoriasis chez un parent du 1^{er} degré. - Présence de FR IgM à 2 reprises à 3 mois d'intervalle. - Présence d'une arthrite systémique chez le patient.
Arthrite psoriasique	Arthrite et psoriasis, ou arthrite et 2 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> · Dactylite. · Piqueté unguéal. · Onicolyse. · Antécédent familial de psoriasis chez un parent de 1^{er} degré. 	<ul style="list-style-type: none"> - Arthrite chez un garçon HLA B27 débutant après l'âge de 6 ans. - Spondylarthrite ankylosante, arthrite et enthésite, sacro-iliite avec entéropathie inflammatoire, ou uvéite antérieure aigue, ou antécédent de l'une de ces affections chez un parent de 1^{er} degré. - Présence de FR IgM à 2 reprises à 3 mois d'intervalle. - Présence d'une arthrite systémique chez le patient.

7.1 Physiopathologie :

L'AJI est caractérisée par une inflammation chronique de la synoviale par prolifération de la couche superficielle des synoviocytes et une néovascularisation avec infiltrats périvasculaires de cellules lymphoplasmocytaire et macrophagiques. [59 ;60]

Les cellules TCD4 jouent un rôle pathogénique important au début de la maladie et les monocytes sont impliqués dans son évolution. [61]

L'antigène atteignant l'articulation entraîne l'activation de la cellule T qui réagit de façon réciproque avec les synoviocytes et les monocytes, entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires et la destruction des chondrocytes par l'action de métalloprotéinases secrétées par les synoviocytes. [62]

7.2 Epidémiologie :

L'Arthrite Juvénile Idiopathique (AJI) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent chez l'enfant. [63] Son incidence est estimée entre 0,8 et 22,6 pour 100000 enfants de moins de 16 ans, et sa prévalence est estimée entre 7 et 401 pour 100 000 enfants d'après une méta-analyse de 34 études épidémiologiques publiées entre 1966 et 2001. [64]

✓ La forme systémique de l'AJI représente 17% de l'ensemble des cas d'AJI. L'âge de début se situe souvent entre 2 et 7 ans, affectant de façon équivalente les 2 sexes. [56]

✓ L'Oligoarthritis représente 35% de l'ensemble des AJI. Elles débutent le plus souvent chez l'enfant jeune, de moins de 5 ans, et atteignent alors neuf filles pour un garçon. [56]

✓ La PA avec FR représente 2% de l'ensemble des AJI. Elle débute entre 4 et 16 ans, avec un pic de fréquence vers 10 à 12 ans, et touche le plus souvent la fille (80% des cas). Cette forme constitue la forme à début pédiatrique de la Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte. [65]

✓ La PA sans FR débute précocement autour de l'âge de 3 ans, avec une prédominance féminine [66]. Elle représente 15% de l'ensemble des AJI.[56]

✓ L'arthrite psoriasique représente 4% de l'ensemble des AJI.[67]L'âge moyen de début est de l'ordre de 6 ans avec une prédominance féminine. On observe en fait 2 pics de fréquence ; le premier de 3 à 4 ans avec prédominance féminine et le deuxième de 11 à 12 ans avec prédominance masculine. [68]

7.3 Traitements :

- **Tocilizumab : ACTEMRA ®**

- **Mécanisme d'action :**

Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'interleukine (IL)-6 (sIL-6R et mL-6R). Il a été démontré que le Tocilizumab inhibe la transmission du signal médié par les récepteurs sIL-6R et mL-6R. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope produite par un grand nombre de types cellulaires notamment les lymphocytes T et B, les monocytes et les fibroblastes.

L'IL-6 participe à différents processus physiologiques, tels que l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, l'induction de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation et la stimulation de l'hématopoïèse.

Le rôle de l'IL-6 a été mis en évidence dans la pathogenèse d'un certain nombre de maladies, notamment les affections inflammatoires, l'ostéoporose et les néoplasies.

- **Posologie :**

Chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, La dose d'ACTEMRA® recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel et est administrée une fois toutes les quatre semaines en perfusion intraveineuse d'une heure.

Chez les patients atteints d'Arthrite Juvénile Idiopathique systémique, la dose recommandée est de 12 mg/kg chez les patients de moins de 30 kg de poids corporel et 8 mg/kg pour les patients ≥ 30 kg de poids corporel une fois toutes les deux semaines (perfusion intraveineuse pendant une heure).

➤ **Effets indésirables :**

Tableau VII: Les effets indésirables liés à ACTEMRA®

Classes de Systèmes d'Organes	Effets indésirables
Système immunitaire	Fréquent : réactions d'hypersensibilité Occasionnels : Réactions anaphylactiques
Infections et infestations	Très fréquent : infections des voies respiratoires supérieures Fréquent : Herpès simplex bucco-labial, zona
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	Fréquent : Leucopénie, neutropénie Occasionnels : thrombopénie
Troubles endocriniens	Occasionnels : Hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent : Hypercholestérolémie Occasionnels : Hypertriglycémie
Troubles du système nerveux	Fréquent : Céphalées, vertiges.
Troubles oculaires	Fréquent : Conjonctivite
Troubles fonctionnels vasculaires	Fréquent : Hypertension artérielle.
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent : stomatite, gastrite, douleurs abdominales Occasionnels : Diverticulite, perforation gastro-intestinale, ulcère gastrique

• **Etanercept : ENBREL ®**

➤ **Mécanisme D'action :**

L'Etanercept est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface, inhibant ainsi l'activité biologique du TNF. Le facteur nécrosant des tumeurs (TNF) est une cytokine dominante dans le processus inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde.

Le mécanisme d'action supposé d'Etanercept consiste en une inhibition compétitive de la liaison du TNF aux TNFR de la surface cellulaire : les réponses cellulaires médiées par le TNF sont bloquées en rendant le TNF biologiquement inactif. Etanercept pourrait également moduler les réponses biologiques contrôlées par d'autres molécules agissant en aval (par exemple : cytokines, adhésines ou protéinases) dont l'activité est induite ou régulée par le TNF.

➤ **Posologie :**

En cas de Polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique, la dose recommandée est de 25 mg administré deux fois par semaine.

Pour la population pédiatrique, La dose d'ENBREL® dépend du poids des patients pédiatriques. Les patients pesant moins de 62,5 kg doivent recevoir une dose exacte calculée en mg/kg en utilisant les présentations poudre et solvant pour solution injectable ou les présentations poudre pour solution injectable. Les patients pesant 62,5 kg ou plus peuvent recevoir une dose fixe en utilisant la seringue préremplie ou le stylo prérempli (50 mg/semaine).

Pour les enfants souffrant d'AJI, La dose recommandée est de 0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection) administrée deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3-4 jours entre deux injections ou de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) administrée une fois par semaine. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients non répondeurs après 4 mois.

Le dosage 10 mg est plus approprié à l'administration aux enfants souffrant d'AJI ayant un poids inférieur à 25 kg.

➤ **Effets indésirables :**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaison, rougeur et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections respiratoires hautes, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont aussi été rapportés avec ENBREL®. Les anti-TNF, comme ENBREL®, affectent le système immunitaire et leur utilisation peut affecter les défenses de l'organisme contre l'infection et le cancer. Les infections graves touchent moins de 1 patient sur 100 traités par ENBREL®. Les cas rapportés incluaient des infections fatales, des infections mettant en jeu le pronostic vital et des septicémies. Diverses tumeurs malignes ont aussi été rapportées avec l'utilisation d'ENBREL®, incluant des cancers du sein, du poumon, de la peau et des ganglions lymphatiques (lymphome).

Des effets indésirables hématologiques, neurologiques et auto-immuns graves ont également été rapportés. Ceux-ci incluaient de rares cas de pancytopenie et de très rares cas d'aplasie médullaire. Des épisodes de démyélinisation, centrale et périphérique, ont été observés, respectivement rarement et très rarement, au cours de l'utilisation d'ENBREL®. De cas rares de lupus, de syndrome lupique et de vascularite ont été observés.

- **Adalimumab : HUMIRA ®**

- **Mécanisme d'action :**

L'Adalimumab se lie spécifiquement au TNF (Tumor Necrosis Factor) dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75 situés à la surface cellulaire.

L'Adalimumab module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1, et ICAM-1 avec une CI50 de 0,1-0,2 nM).

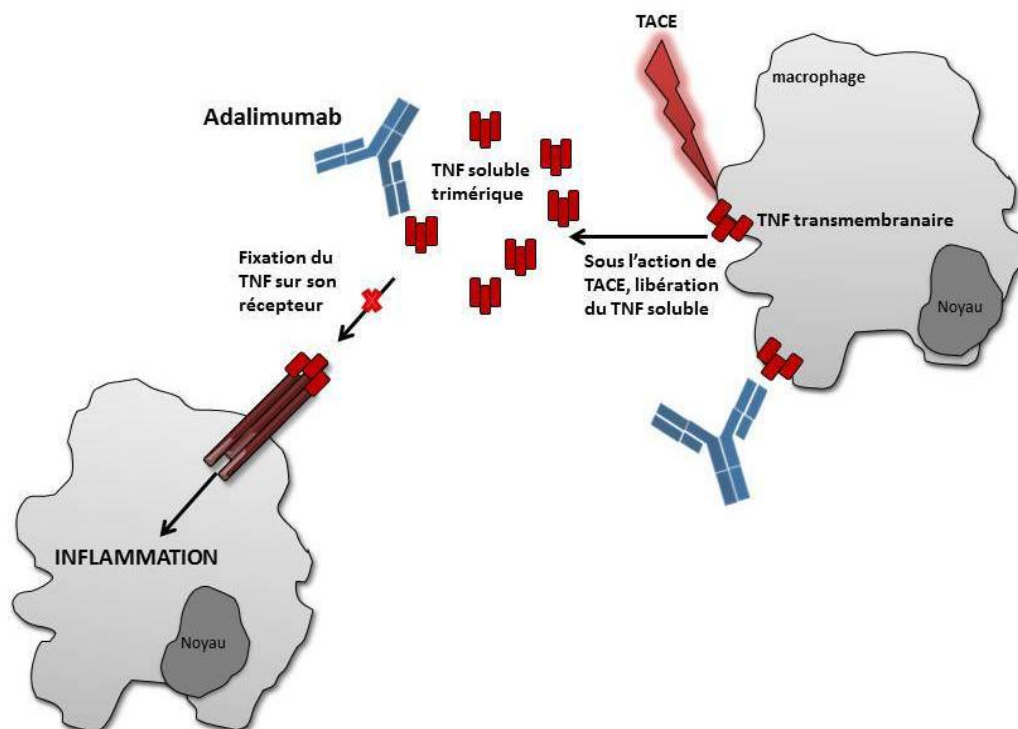


Figure 8: Le mécanisme d'action d'Adalimumab

➤ **Posologie :**

La posologie recommandée d'HUMIRA ® pour les patients âgés de 2 à 12 ans atteints d'Arthrite Juvénile Idiopathique polyarticulaire est de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 20 mg d'Adalimumab (pour les patients de 2 à 4 ans) et jusqu'à une dose unique maximale de 40 mg d'Adalimumab (pour les patients de 4 à 12 ans) toutes les deux semaines, en injection sous- cutanée.

Le volume d'injection est déterminé en fonction de la taille et du poids du patient. Un flacon pédiatrique de 40 mg/0,8 ml est disponible pour les patients qui ont besoin d'une dose inférieure à une dose entière de 40 mg.

Pour les patients à partir de 13 ans, une dose de 40 mg est administrée toutes les 2 semaines, quelle que soit la surface corporelle.

Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

➤ **Effets indésirables :**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections (telles que les rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires hautes et les sinusites), les réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculosquelettiques.

Les antagonistes du TNF, tels qu'HUMIRA ® affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer. Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation d'HUMIRA ®.

Des effets hématologiques, neurologiques et auto-immuns sévères ont été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopénie, d'anémie médullaire, des cas de démyélinisation centrale et périphérique et des cas de lupus, d'événements liés au lupus et de syndrome de Stevens-Johnson.

- **Anakinra : KINERET®**

- **Mécanisme d'action :**

L'Anakinra neutralise l'activité biologique de l'Interleukine-1alpha (IL-1alpha) et de l'Interleukine-1β (IL-1β) par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I (IL-1RI). L'Interleukine-1 (IL-1) est une cytokine pro-inflammatoire majeure intervenant dans la médiation de nombreuses réponses cellulaires, notamment celles jouant un rôle important dans l'inflammation synoviale.

L'IL-1 est présente dans le plasma et le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, et une corrélation a été rapportée entre les concentrations plasmatiques d'IL-1 et l'activité de la maladie.

L'Anakinra inhibe les réponses induites par l'IL-1 in vitro, y compris la production de monoxyde d'azote et de prostaglandine E2 et/ou celle de collagénase par les cellules synoviales, les fibroblastes et les chondrocytes.

- **Posologie :**

-La dose de départ recommandé est de 1-2 mg/kg/jour par injection sous-cutanée.

- **Effets indésirables :**

Tableau VIII: Les effets indésirables liés à KINERET®

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Infections graves
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Neutropénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Réactions allergiques comprenant réactions anaphylactiques, angioœdème, urticaire et prurit
Affections du système nerveux	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Céphalées
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Augmentation des enzymes hépatiques
	Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Hépatite non infectieuse
Affections de la peau et du tissu sous- cutané	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Réaction au site d'injection

• **Infliximab : REMICADE ®**

➤ **Mécanisme d'action :**

L'Infliximab se lie aux formes solubles et membranaires du TNF ce qui forme un complexe stable, qui inhibe l'activité du TNF (qui active la voie NF- κ B avec synthèse de cytokines pro-inflammatoires). La cascade inflammatoire est bloquée : diminution de l'expression de molécules d'adhésion diminuant le processus de diapédèse, et de recrutements de macrophages, lymphocytes et neutrophiles. Il s'agit du 1^{er} anti-TNF à avoir une autorisation de mise sur le marché dans la maladie de Crohn chez l'enfant.

➤ **Posologie :**

En cas de Polyarthrite Rhumatoïde ,3 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures suivis par des perfusions supplémentaires de 3 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.

Pour la Spondylarthrite Ankylosante, 5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 6 à 8 semaines. Si un patient ne répond pas à la semaine 6, aucun traitement supplémentaire par Infliximab ne doit être administré.

➤ **Effets indésirables :**

Tableau IX: Les effets indésirables liés à REMICADE ®

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection virale
	Fréquent	Infection bactérienne, tuberculose, Infections fongiques.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Neutropénie, leucopénie, anémie, lymphadénopathie. Thrombocytopénie, lymphopénie,
	Peu fréquent	Lymphocytose
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réactions allergiques du système respiratoire
	Peu fréquent	Réaction anaphylactique, syndrome lupique, maladie sérique
Affections du système nerveux	Très Fréquent	Céphalées
	Fréquent	Vertiges, étourdissement, hypoesthésie, paresthésie.
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite
	Peu Fréquent	Kératite, œdème périorbital, orgelet.
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie, palpitation.
	Peu Fréquent	Insuffisance cardiaque (apparition ou aggravation),arythmie,syncope,bradycardie.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très Fréquent	Infection des voies respiratoires hautes, sinusites.
	Fréquent	Infection des voies respiratoires basses (telle que bronchite, pneumonie), dyspnée, épistaxis.

8. Autres maladies :

Il existe autres maladies rares à l'Hôpital d'Enfants de Rabat qu'on n'a pas traité pour lesquelles on utilise des médicaments orphelins comme :

- L'Hémophilie : une maladie hémorragique génétique qui empêche la coagulation du sang, causant des saignements anormalement longs en cas de blessure et parfois en l'absence de blessure. On distingue deux types prédominants de la maladie : l'Hémophilie A et B.

Comme traitement, on utilise :

➤ Hémophilie A : OCTANATE ® (facteur VIII), KOGENAT ® (facteur VIII recombinant), REFACTO ® (facteur VIII recombinant), ELOCTATE ® (facteur VIII recombinant)

➤ Hémophilie B : BENEFIX ® (facteur IX recombinant), ALPROLIX ® (facteur IX recombinant)

-Thalassémie : une maladie génétique de l'hémoglobine, les chaînes bêta de l'hémoglobine sont produites en quantité insuffisante ou nulle, ce qui provoque une production insuffisante d'hémoglobine globale.

➤ FERRIPROX® (Défériprone), EXJAD ® (Déférasirox).

-L'Hyperammoniémie : se définit par l'augmentation de l'ammoniaque dans le sang :

taux > 100 µmol/l chez le nouveau-né et > 50 µmol/l chez l'enfant et l'adolescent.

➤ CARBAGLU® (Acide carglumique)

Pour la maladie de Gaucher, il existe autres traitements à l'Hôpital qu'on n'a pas traité à cause de leurs ruptures :

➤ VPRIV ® (Velagluçérase alfa), ELELYSO ® (Taliglucérase alpha)

Chapitre II : Généralité sur la pharmaco-économie :

La pharmaco-économie est une science descriptive et analytique qui consiste à identifier, mesurer, et comparer soit des coûts, soit des risques, soit des bénéfices de programmes thérapeutiques, traitements, techniques ou services 230 afin de déterminer la meilleure solution en matière de santé par rapport aux ressources financières allouées.

La pharmaco-économie correspond au bon usage du médicament, ou produit pharmaceutique ; elle va comparer des coûts exprimés en termes financiers, à des résultats qui, eux, seront traduits soit en valeur monétaire, soit en gain physique, soit en qualité d'environnement social, suivant la méthode d'évaluation économique retenue.

Ses principaux objectifs résident dans le fait d'améliorer l'action médicale et d'étudier les conditions optimales de répartition des ressources disponibles. C'est une démarche de plus en plus sollicitée dans une politique de santé, où la proportion des dépenses affectées aux médicaments est en augmentation constante

L'une des principales finalités des études de pharmaco-économie est d'aider les décideurs à faire des choix entre diverses stratégies. Par conséquent, les résultats de ces études doivent être formulés dans une perspective d'aide à la décision qui, en principe, est multifactorielle et non pas comme un critère unique et exclusif pour établir une stratégie meilleure.

1. Méthodologie de l'analyse pharmaco-économique :

La synthèse des ressources d'intervention est obtenue en sommant les différents coûts qu'elle entraîne. [69,70] On distingue classiquement les coûts directs, les coûts indirects et les coûts intangibles. [71]

a) Coûts directs :

Correspondent à la valeur de l'ensemble des ressources directement consommées à partir de la nomenclature générale des actes professionnels publiée par la sécurité sociale. On en distingue :

❖ *Les coûts directs médicaux* ; Il s'agit des coûts imputables à la pathologie. Ils incluent les coûts d'hospitalisation, soins médicaux et paramédicaux, tests diagnostiques, services de prévention et de rééducation, équipements spéciaux, médicaments (spécialités pharmaceutiques, mais aussi tout ce que comprennent la prévention et le traitement des effets indésirables, la préparation et l'administration des prises, la surveillance du patient...)

❖ *Les coûts directs non médicaux* ; recouvrant les frais de transport du patient vers les structures de soins, les dépenses liées aux soins fournissent par la famille, l'adaptation à domicile du patient...[71,72]

b) Coûts indirects :

Ils correspondent aux conséquences économiques d'une pathologie et/ou de son traitement : pertes de productivité liées aux arrêts de travail par exemple, ou coûts de substitution comme l'embauche d'une femme de ménage.

c) Coûts intangibles :

Les coûts intangibles représentent les conséquences sociales ou psychologiques induites par la pathologie et son traitement. Leur valorisation monétaire est difficile et aléatoire du fait de leur nature subjective. Ils correspondent également à la perte du bien-être du patient et de son entourage (douleur, souffrance, impact affectif) [71]

Tous ces coûts sont réels mais rarement pris en compte en raison de l'extrême difficulté de leur valorisation économique.

2. Les différents types d'études en pharmaco-économie :

Diverses études sont utilisées afin d'évaluer l'apport pharmaco-économique d'une stratégie thérapeutique. On en distingue classiquement 4 types :

2.1 Étude coût-coût ou minimisation des coûts :

L'analyse de minimisation des coûts (AMC) implique la détermination de l'alternative la moins coûteuse lors de la comparaison de deux alternatives thérapeutiques ou plus. L'utilisation de l'AMC suppose que les alternatives ont démontré une équivalence en termes de sécurité et efficacité, c'est-à-dire équivalentes d'un point de vue thérapeutique. Une fois

que cette équivalence est avérée, les coûts peuvent être identifiés, mesurés et comparés en unités monétaires.

Finalement, l'AMC montre uniquement une réduction de coût d'un traitement par rapport à un autre. [73]

2.2 Études coût-bénéfice :

Les avantages de ce type d'étude seront exprimés en unité de monnaie. Les bénéfices sont estimés soit par la méthode des « coûts évités », c'est-à-dire les coûts qui auraient été mobilisés si la stratégie médicale étudiée n'avait pas été appliquée (ex. : bilan évité) ; soit par la méthode de la « propension à payer »[71]

2.3 Études coût-utilité :

L'analyse coût-utilité (ACU), considérée comme une forme particulière d'analyse coût-efficacité où les résultats sont mesurés en années de vie pondérées par la qualité de vie : le QALY (Quality Adjusted Life Years). [74]

L'utilité d'un état de santé est habituellement exprimée sur une échelle allant de 0 à 1, où 0 est la mort et 1 est la bonne santé. [75]

2.4 Études coût-efficacité :

C'est une méthode d'examen de l'efficacité économique de différentes alternatives utilisant des ressources. [76] Elle permet de comparer différents programmes de santé sur la base des coûts imputés aux différents programmes et de leur efficacité respective. Les effets sur la santé sont alors exprimés en unités physiques permettant de répondre aux objectifs de l'analyse, par exemple le nombre de vies sauvées, d'années de vie gagnées, de rechutes évitées... ou encore des taux de guérison. [71]



Partie Pratique

I. Introduction :

Les maladies orphelines sont caractérisées par une faible prévalence, elles sont graves souvent mortelles ou invalidantes. Ce sont également des maladies complexes dont les mécanismes sont peu connus. Il existe entre 5000 et 8000 maladies orphelines, touchant 6 à 8% de la population mondiale. Elles sont devenues un problème de santé publique majeur.

Les enfants sont les plus touchés par ce fléau. Ces maladies peu fréquentes et complexes sont particulièrement difficiles à diagnostiquer. Bien que dans les deux dernières décennies, les recherches pour identifier les maladies et expliquer leurs causes aient fortement avancé, beaucoup de mécanismes restent encore inconnus.

Parmi les maladies rares présents à l'Hôpital d'Enfants de Rabat et qu'on a traité dans notre travail :

- ❖ La maladie de Gaucher
- ❖ La maladie de Pompe
- ❖ La maladie de Wilson
- ❖ La Tyrosinémie
- ❖ L'Homocystinurie
- ❖ L'Arthrite Juvénile Idiopathique
- ❖ La Cholestase

La prise en charge de ces maladies exige l'administration des médicaments orphelins que leur accessibilité financière reste une préoccupation.

Notre présente étude vise à évaluer le coût médical direct de la prise en charge de certaines maladies orphelines chez les enfants en milieu hospitalier pédiatrique.

II. Matériels et méthodes :

1. Matériel :

1.1. Patients :

Notre étude a porté sur une série de 118 patients atteints de maladies rares au sein de l'Hôpital d'Enfants Rabat sur une période de 12 mois, entre Janvier 2017 et Décembre 2017.

1.2. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude les patients suivis pour des maladies orphelines anciennement ou nouvellement diagnostiqués à l'Hôpital d'Enfants de Rabat et qui ont bénéficié d'un traitement médicamenteux onéreux.

2. Méthode :

Notre travail est une étude rétrospective de type pharmaco-économique basée sur les données recueillies à partir des dossiers cliniques des 118 patients retenus grâce à une fiche d'exploitation préétablie comprenant des éléments permettant d'évaluer le coût médical direct de la prise en charge des maladies orphelines des patients suivis à l'Hôpital d'Enfants de Rabat.

Le formulaire destiné à la collecte des données comprend plusieurs items qui se répartissent de la façon suivante :

-Une première partie, réservée aux caractéristiques socio-démographiques et cliniques du patient : nom, âge, sexe, nombre de consultation et d'hospitalisation, son niveau d'études, présence ou absence d'une assurance maladie.

-Une deuxième partie est réservée à tout ce qui concerne le calcul du coût médical direct.

L'exploitation et l'analyse des données ont été effectuées en utilisant le logiciel Microsoft Excel 2016 .

III. Résultats :

1. Caractéristiques socio-démographiques des patients :

a) Sexe des patients :

Dans notre échantillon, nous avons noté une prédominance féminine avec un pourcentage de 58% alors que le sexe masculin représente 42% avec un sexe ratio H/F à 0.72.

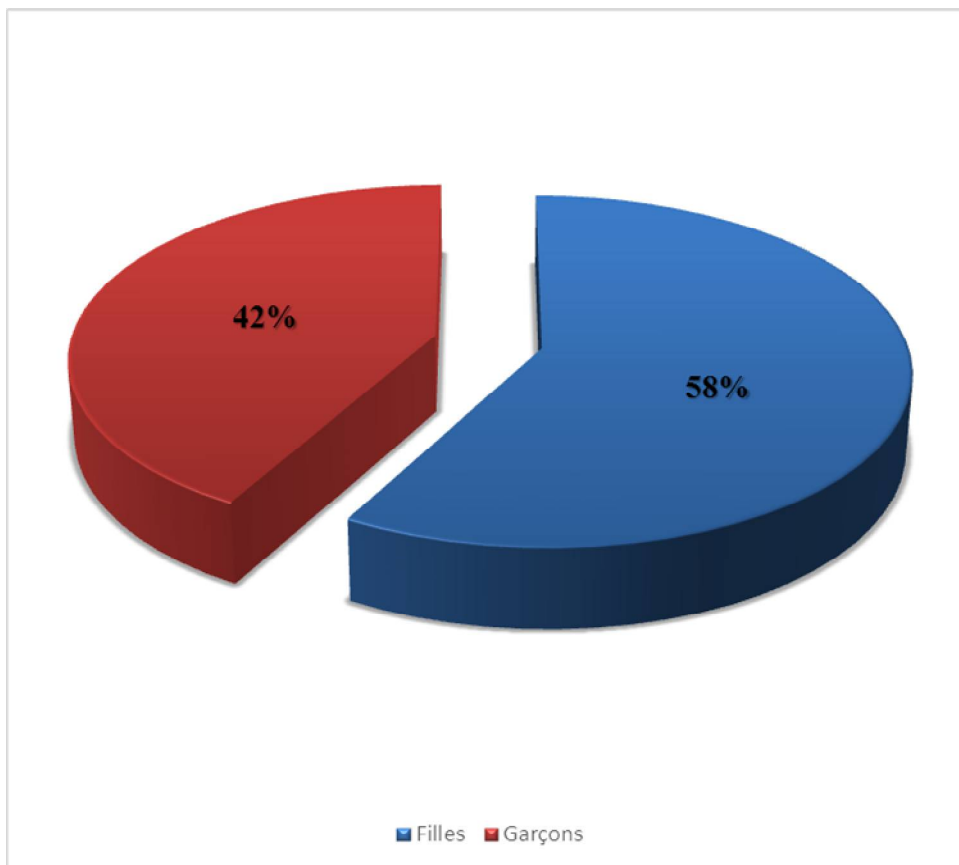


Figure 9 : Répartition des patients selon le sexe

b) Age des patients :

L'âge moyen de nos malades est de 9.2 ans avec un intervalle qui varie entre 2 mois et 25 ans.

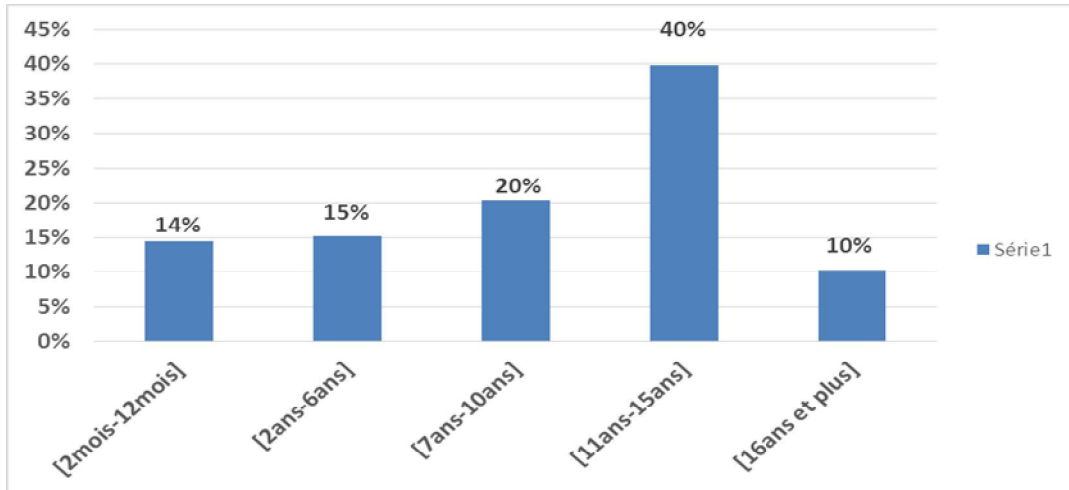


Figure 10: Répartition des malades selon la tranche d'âge

c) Lieu de résidence :

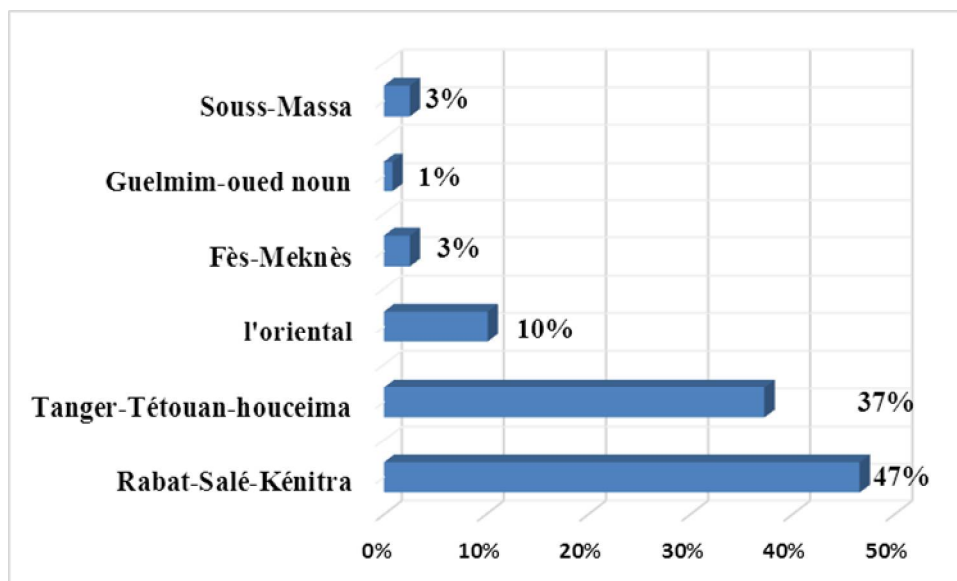


Figure 11: Répartition des patients selon l'origine géographique

47 % (n=55) des patients viennent de la ville de Rabat et voisinage mais également de la région du nord du Maroc.

d) Couverture sociale :

18 % (n= 21) de la population étudiée possède une couverture médicale affiliée au régime de l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO) qui est géré par deux caisses : La Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale (CNOPS) et la Caisse Nationale de Sécurité Sociale (CNSS).

76 % (n=90) de la population étudiée possède une couverture médicale affiliée au Régime d'Assistance Médicale (RAMED). 6% (n=7) n'ont pas de couverture médicale et supportent totalement les charges liées à leurs soins de santé.

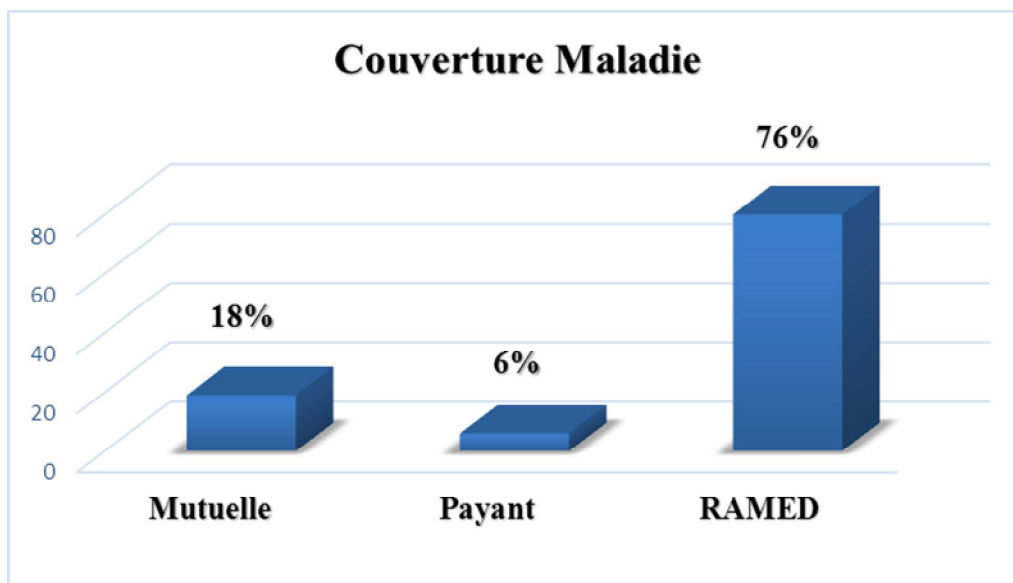


Figure 12: Type de couverture sociale dont bénéficient les malades

e) Niveau d'étude :

Pour ce qui concerne le niveau d'instruction des patients, à partir de l'âge de 7 ans, seulement 68 % d'entre eux ont poursuivi les études, tandis que 32 % d'entre eux n'ont jamais été à l'école. Le fait qu'ils soient malades a été responsable dans 10 % des cas de l'arrêt de leur scolarisation.

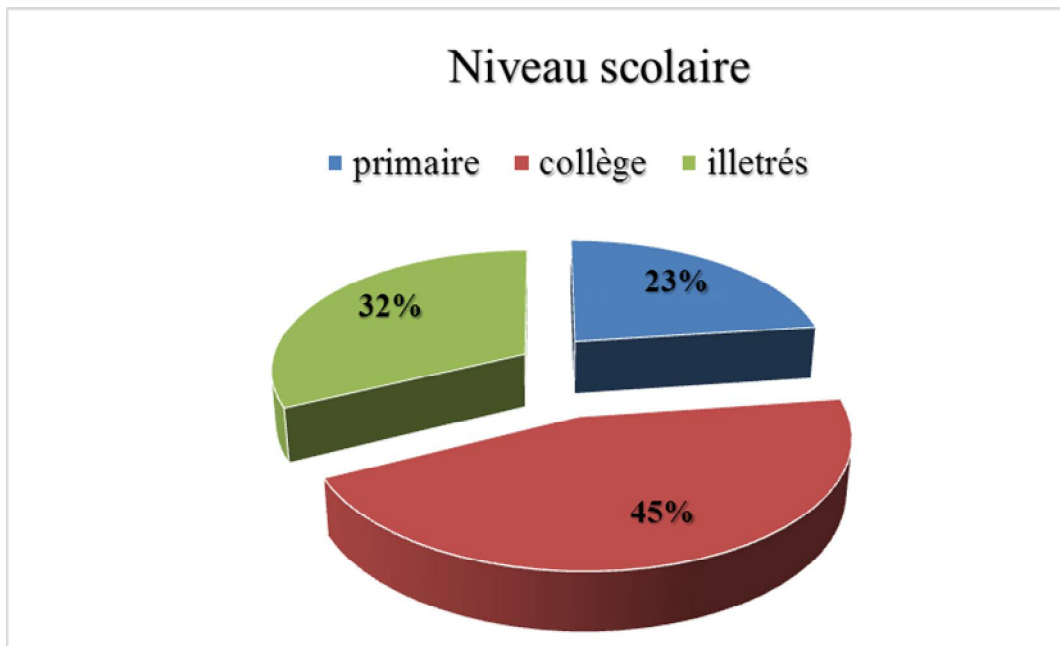


Figure 13: Distribution de la population de l'étude en fonction du niveau scolaire des patients à partir de l'âge de 7ans.

2. Calcul du coût médical direct :

L'étude des coûts d'une pathologie est une activité essentiellement descriptive. On distingue les coûts directs, les coûts indirects, et les coûts intangibles ou non marchands. Ce type d'étude est important pour démontrer que les dépenses de santé, si elles sont adéquates, ne constituent pas des dépenses à perte, pour la société mais peuvent être considérées comme un véritable investissement financier. Il est impossible de mesurer la somme des coûts réels de chaque cas de maladie. On se résout à calculer un coût moyen par maladie.

Concernant les médicaments que recevaient les patients, on a recensé l'ensemble des molécules qui ont été consommées par le patient durant toute la durée de sa maladie mais on n'a calculé que le coût médical direct durant les 12 mois et ceci pour faciliter l'étude dans le but d'avoir un coût médical direct annuel par patient peu importe la durée d'évolution de sa maladie.

2.1 Coût direct :

a) Coût direct médical :

a)-1 Coût des médicaments

Le coût moyen de chacune des maladies est cité dans le tableau suivant :

Tableau X: Le coût moyen pour chaque maladie

Maladie orpheline	Nombre de patients	Coût moyen (MAD)	Coût annuel (MAD)
Gaucher	1	265 080	265 080
Pompe	2	138 075	276 150
Wilson	4	6 900	27 600
AJI	65	56978,22	3 684 193,17
Tyrosénimie	6	155 037,6	930 225,6
Cholestase	20	21 750	435 000
Homocystinurie	4	50 076	200 304

Le coût moyen total par an du traitement est de 49 309,76 MAD.

b)-1 Coût d'hospitalisation :

42 % (n=49) patients parmi les 118 ont séjourné dans un service hospitalier au moins une fois durant les douze mois de traitement. La durée du séjour est comprise entre 1 et 5 jours.

La répartition des patients en fonction du délai d'hospitalisation est représentée dans le tableau :

Tableau XI: Répartition des patients en fonction du délai d'hospitalisation.

Délai (jours)	Cas	Pourcentage (%)	Frais du séjour (MAD)
0-1	91	77	2200
2-3	26	22	5400
4-5	1	1	500
Total	118	100	8100

Les frais d'hospitalisation dans les différents services ont été tirés de l'arrêté conjoint du ministre de la santé et du ministre des finances et de la privatisation fixant les tarifs et prestations rendues par les hôpitaux relevant du ministère de la santé.

Le coût annuel engendré par l'hospitalisation varie entre 100 et 500 MAD avec une moyenne de 68,644 MAD par patient et par an.

c)-1 Coût de consultation :

Le prix de consultation chez un pédiatre relevant du ministère de la santé publique a été fixé par un arrêté conjoint du ministre de la santé et du ministre des finances et de la privatisation à 100 MAD.

Les patients se présentent à la consultation médicale pour une surveillance de l'évolution de leur maladie, et également pour contrôler l'observance et l'apparition d'éventuels effets secondaires du traitement.

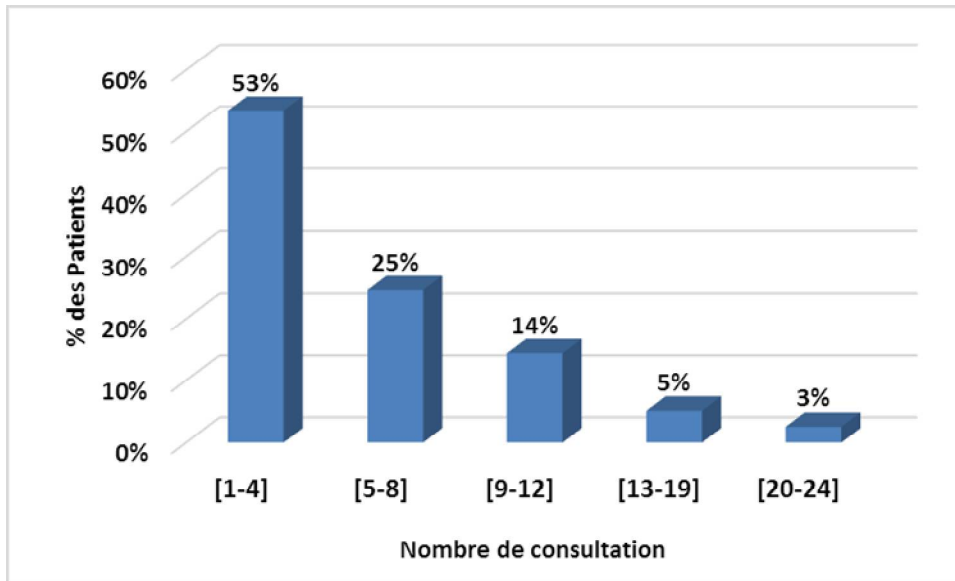


Figure 14: Nombre de consultations annuelles par patient

La majorité des patients se présentent 1 à 5 fois par an à la consultation médicale. Très rarement, les consultations deviennent de plus en plus rapprochées pour atteindre 13 à 24 fois par an.

Le coût de la consultation est alors compris entre 100 et 2400 MAD avec un coût annuel moyen de 575.423 MAD.

d)-1 Coût des dispositifs médicaux :

Un dispositif médical (DM) est un produit de santé, dont la définition s'établit par complémentarité à celle des médicaments et aux produits biologiques. Il est défini dans le Code de la Santé Publique comme « tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.»

D'un point de vue économique, les technologies médicales représentent en Europe 4,2% des dépenses totales de santé pour 95 milliards d'euros de ventes en 2009, dont 20% pour la France. [109] En 2008, la dépense moyenne de DM était d'environ 580 euros par assuré concerné en France [110]

Parmi les dispositifs médicaux à usage unique les plus consommées au cours du traitement sont :

- Les seringues 5 mL – 10 mL – 50 mL
- Le prolongateur
- Tubulure
- Intranule
- Gants stériles
- Filtre
- Sparadrap
- Compresses

Les patients qui prennent des médicaments injectables sont ceux qui consomment plus les dispositifs médicaux. Le coût annuel varie entre 24,08 MAD et 2 091,2 MAD avec un coût annuel moyen de **103,74 MAD**.

e)-1 Tableaux récapitulatifs :

Le coût médical direct moyen de la prise en charge hospitalière des patients a été estimé à **50057,57 MAD** dont les frais liés aux médicaments ont représenté plus de 90%.

Tableau XII: Tableau récapitulatif du coût direct

		Coût Total (MAD)	Coût Moyen (MAD)
	Traitement	5 818 552 ,77	49 309,76
	Hospitalisation	8100	68,64
Coût direct	Consultation	67 900	575, 42
	Dispositifs Médicaux	12 240,92	103,74
Total		5 906 793,69	50 057,55

3. Evolution des patients :

Nous avons enregistré 116 cas d'amélioration des manifestations cliniques et biologiques et 2 cas de décès durant l'année 2017 à l'Hôpital d'Enfants de Rabat.



Discussion



Du moment où l'amélioration des services de santé reste l'objectif primordial dans n'importe quel système de santé, il devient nécessaire d'identifier quelles prestations aboutissent à optimiser le profit avec un coût minimal ; et c'est la raison pour laquelle l'analyse économique est un outil indispensable à la promotion et la production de moyens préventifs et de stratégies thérapeutiques efficaces, et ce pour les différentes maladies et notamment celles à grande charge économique et sociale telles que les maladies orphelines.

Le présent travail vient mettre la lumière sur la consommation en médicament orphelin et en consommables au niveau de l'hôpital d'enfants de Rabat ainsi que le coût d'hospitalisation et de consultations, sans discuter les coûts indirects qui sont liés à la perte de productivité et sont en rapport avec le temps de travail perdu par le patient ou son entourage à cause de la maladie. Ces coûts indirects n'ont pas été évalué du fait de problèmes pratiques.

A notre connaissance aucune étude pareille n'a été faite au Maroc.

1. La fréquence :

➤ La maladie de Wilson survient dans des populations de toutes origines ethniques et géographiques avec une incidence mondiale d'environ 1/30000 naissances vivantes. [9] L'incidence augmente avec la consanguinité.

Au Maroc, à l'Hôpital d'Enfants de Rabat, BENKIRANE avait rapporté 3 cas de 1984 à 1987[77] et GAILAN avait rapporté 8 cas entre 1990 à 1998. [78] à l'Hôpital d'Enfants de Casablanca, BELAHMER avait rapporté 8 cas entre 1990 et 1997. [79]

Dans notre série, nous avons rapporté 4 cas sur une période de 1 an, ce chiffre est considéré comme faible et inférieur par rapport aux autres séries.

➤ La maladie de Gaucher a une incidence minimale calculée en population générale de 1/ 40 000 à 1/60 000 naissances vivantes.

Une étude faite entre 2002-2013 à l'Hôpital d'Enfant à Rabat a illustré 11 cas, 9 entre eux était de Type 1 et 2 cas était de type 2. [80] Dans notre série, nous avons rapporté 1 cas durant l'année 2017.

➤ Nous avons remarqué que la maladie de Pompe infantile est rare, 14 cas sur une période de 12 ans selon une étude faite par KAHOUJJI à l'Hôpital d'Enfants de Rabat. [81]

Dans notre étude, nous avons rapporté 2 cas sur une période de 12 mois ce qui est considéré comme faible et inférieur par rapport à la série de TARDIEU M où le nombre de cas est de 5 à 6 cas par an en France. [82] Ceci peut être expliqué par l'absence d'un registre national au Maroc.

➤ L'Homocystinurie est considérée comme étant la deuxième aminoacidopathie après la phénylcétonurie. Seules quelques études fragmentaires ont été réalisées ne permettant aucunement d'établir une prévalence.

Nous avons illustré 6 cas par an dans notre registre. Dans la série japonaise [83], le nombre de cas est de 4 cas par an. Dans la série marocaine [84], 14 cas ont été colligés au service de pédiatrie au CHU Hassan II de Fès sur une période s'étalant sur 5 ans du janvier 2010 au Décembre 2015.

➤ Les cholestases du nouveau-né et du nourrisson constituent la principale cause d'hospitalisation dans les services d'hépatologie pédiatrique.

Notre étude porte sur 20 patients dans une durée d'un an alors qu'une autre étude marocaine [85] menée à l'Hôpital d'Enfants de Rabat a illustré 9 cas colligés au sein du service de pédiatrie IV sur une période de 3 ans allant de janvier 2013 à décembre 2015.

➤ L'Arthrite Juvénile Idiopathique (AJI) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent chez l'enfant. Le nombre de cas annuel dans notre série est de 64 patients .1600 cas en France en 2010 et 42.000 en 2007 aux USA. [86] EL MOUSSAOUI durant son étude faite au sein du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès a trouvé, sur une période de 5 ans, 14 cas d'Arthrite Juvénile Idiopathique. [87]

2. L'âge :

Dans notre série l'âge moyen des maladies rares est de 9.2 ans. Concernant la maladie de Wilson, l'âge moyen est de 10.6 ans avec des extrêmes de 6 ans à 14 ans. Ces données sont superposables à celles de la littérature comme le montre le tableau suivant :

Tableau XIII: Âge de la maladie de Wilson

Auteurs	VALMARY [89]	ODIEVRE [88]	BELHAMER [79]	MAHFOUD [90]	NOTRE SERIE
Âge (années)	5-10	6-11	6-13	6-11	6-14
Âge moyen	7.5	8.5	9	8.5	10.6

L'âge moyen chez nos patients atteints par la maladie de Pompe est de 5 mois, ce qui est conforme à la plupart des séries de la littérature : 5.3 mois dans la série de Van Den Hout ,4.2 mois dans la série de TARDIEU [82],4.7 mois dans la série de Kishnani [27] Sauf dans la série de Linjiun Fu qui a illustré un âge moyen de 3.6 mois.

La TH1 se manifeste à tout âge de la vie, le plus souvent en période néonatale mais aussi dans l'enfance ou à l'âge adulte. [91] L'âge moyen de nos patients est de 2.5 ans avec des extrêmes allant de 1 an à 7 ans. La littérature rapporte un âge moyen un peu plus bas que celui de notre étude à l'échelle nationale et internationale. Une série Egyptienne avait un âge moyen de 4 mois. [92] Une autre série turque avait un âge moyen de 2 mois. [93]

En ce qui concerne l'AJI, l'âge moyen de notre série est de 10 .9 ans. Des résultats proches ont été notés dans la série de FELIHO [94] dont laquelle avait rapporté un âge moyen de 10 ans, et de EL MOUSSAOUI qui a rapporté un âge moyen de 7 ans. [87]

Concernant les patients atteints par la Cholestase, l'âge moyen de notre série est de 4,3 ans avec des extrêmes allant de 2 mois à 25 ans et celui des patients atteints par l'Homocystinurie est de 10 ans.

3. Le sexe :

Les maladies orphelines sont des atteintes qui ne semblent pas avoir une préférence de sexe. Cependant, certaines études montrent une prédominance féminine pour certaines maladies et une prédominance masculine pour d'autres.

Dans notre cas, les patients de notre série sont répartis en 61(58 %) filles et 44 (42 %) garçons avec un sexe ratio (H/F) de 0.72.

La maladie de Wilson a toujours été décrite comme légèrement plus fréquente chez le sexe masculin. [11] Dans notre étude, on a une prédominance masculine avec un sexe ratio de 3. L'étude qui concorde avec notre résultat est celle qui était menée par GHAILAN [78] et BELAHMAR [79].

Concernant la maladie de Pompe, Le sexe ratio est équilibré dans notre série alors que la littérature a montré une prédominance masculine :

Tableau XIV:Pourcentage des cas selon le sexe pour la maladie de Pompe.

	% Sexe Masculin	% Sexe Féminin	Sexe ratio
Notre série	50	50	1
Lijun Fu	55.5	44.5	1.24
Air Cmd Raju [95]	83	16	5.18
Kahouadji [81]	43	57	0.75

La **Tyrosinémie** est une affection autosomique récessive qui touche aussi bien les garçons que les filles ce qui concorde avec notre résultat et ceux d'une étude espagnole [96] où le sexe ratio est équilibré. Par contre, la série Hollandaise [97]a trouvé une prédominance masculine. Une étude marocaine faite par NDOUTOUME [98] a montré une prédominance féminine.

Tableau XV:Nombre des cas selon le sexe pour la Tyrosinémie

	Garçons	Filles
Notre série	3	3
Espagne [96]	17	17
Maroc[98]	1	3
Egypte[99]	4	8

Une prédominance féminine notée dans notre série de patients atteints par la **Cholestase** est peu décrite dans la littérature. Parmi les études qui concorde avec la nôtre est celle menée par CHARDOT [100] mais la majorité des études marocaines ont montré une prédominance masculine comme l'étude faite par ERROUDANI [85] à l'Hôpital d'Enfant de Rabat et par RACHIDI [101] au CHU HASSAN II de Fès.

Selon ANDRADE-CAMPOS et al, une prédominance masculine pour **la maladie de Gaucher** avait été observée avec un sexe ratio de 1.45.[102] Dans notre série, une prédominance féminine est de mise.

Dans un travail mené par MENGUEL et al., au sein d'un échantillon d'une population pédiatrique espagnole, une prédominance féminine était de mise dans les **AJI**. [103] Dans un autre travail mené par FELIHO [94], en 2004, ce même constat avait été fait, à savoir une prédominance féminine ce qui concorde avec notre résultat.

4. Le niveau socio-économique et lieu de résidence :

Le RAMED est un régime national mis en place par l'Etat et dispose donc d'une compétence administrative pour répondre aux difficultés rencontrées, il est fondé sur les principes de l'assistance sociale et de la solidarité nationale. Il est conçu pour assurer gratuitement des prestations de santé dans les hôpitaux et les services sanitaires du secteur public aux personnes démunies non couvertes par un régime d'assurance maladie. [104] Dans notre travail, 76% des patients sont bénéficiaires de ce régime ce qui montre que la majorité des patients ayant une maladie rare étaient plus issus d'un niveau socio-économique bas.

Dans notre étude, la majorité des patients étaient issus de la région Rabat-Salé-Kénitra. En effet, 47 % des patients venaient de ces zones. Nous devons noter que le CHU Ibn Sina dessert essentiellement la région de Rabat- Salé- Kénitra, ce qui peut expliquer cette observation.

5. Evaluation du Coût médical direct :

Il existe des coûts directs qu'on n'a pas inclus dans notre étude tels que les coûts des traitements à visée symptomatique et les coûts des bilans réalisés. De plus, en raison de notre perspective nous n'avons pas inclus les coûts indirects et intangibles liés à la maladie.

a) Le coût des médicaments :

La plupart des médicaments utilisés dans le traitement des maladies orphelines ont un coût élevé. Ses coûts liés au traitement s'accroissent avec la durée du traitement puisque la dose administrée dépend de la masse corporelle (en mg/kg). Le tableau illustre la variation du prix des médicaments utilisés à l'Hôpital d'Enfants de Rabat :

Tableau XVI: Variation du prix des médicaments orphelins en MAD

DCI	Nom commercial	Forme & Présentation	Prix hospitalier (MAD)
Tocilizumab	ACTEMRA®	200 mg Solution à diluer pour perfusion 1 flacon 10 ml	3 786 ,01
		400 mg solution à diluer pour perfusion 1 flacon de 20 ml	8 321.27
Imiglucérase	CEREZYME®	400 UI poudre pour solution à diluer pour perfusion 1 flacon de 20 ml	6 627,00
Bétaïne anhydre	CYSTADANE®	1 g poudre orale	7 704,00
Etanercept	ENBREL®	Solution injectable 1 coffret 4 seringues préremplies	1 261,98
Adalimumab	HUMIRA®	Solution injectable 1 boîte 2 seringues préremplies	5 716, 99
Anakinra	KINERET®	1 boîte de 7 injections SC	448,28
Infliximab	REMICADE®	Poudre pour perfusion 1 flacon 20 ml	4 125,81
Tocofersolan	VEDROP®	50 mg/ml solution buvable	2 900,00
Acétate de Zinc dihydrate	WILZIN®	25 mg gélules	2 760,00
Nitisinone	ORFADIN®	5 mg gélules	12 919,80
Alpha aglucosidase	MYOZYME®	50mg poudre pour solution à diluer pour perfusion	6 575 ,00

Un coût annuel par patient a été établi. À partir des coûts par patient, nous avons calculé les coûts annuels totaux pour chaque maladie. D'après notre étude, la plus grande part du coût direct était occupée par le coût des médicaments qui est de **5 818 552 ,77 MAD** (soit **608969,73 \$**) soit un coût moyen par patient par an de **49 309,76 MAD**, un coût relativement élevé.

Dans les pays développés, ce coût du traitement médical devient très développé. Aux Etats-Unis par exemple, ils ont estimé un coût supérieur à **100 000 \$** (soit **954 380,61 MAD** en valeur monétaire actuelle) et certaines maladies peuvent atteindre jusqu'à **300 .000 \$** par an et par patient (soit **2 863 141,82 MAD**). [105] On peut estimer que le coût annuel du traitement par patient que nous avons obtenu est nettement inférieur.

Dans notre série, la maladie d'Arthrite Juvénile Idiopathique, elle a un coût annuel de **3.684.193,17 MAD** soit un coût moyen de **56978,22 MAD**. Ceci est expliqué d'une part par la longue durée de traitement et d'autre part par le nombre élevé des patients.

La maladie la plus coûteuse est la maladie de Gaucher avec un coût moyen annuel de **265080 MAD**.

La deuxième maladie la plus coûteuse est la Tyrosémiemie qui représente un coût moyen de **155 037,6 MAD** à cause du prix élevé de l'ORFADIN® qui est de 12 919 ,80 MAD/ flacon. Selon une étude faite au Québec entre 1984 et 2009 par MARIEVE S. [106], le coût annuel lié au traitement était entre **51 493 \$** et **64 895 \$** par personne (soit **490 783,45 MAD** et **618 518,87 MAD**). Le coût global rapporté par MARIEVE est supérieur du nôtre. Cette supériorité pourrait s'expliquer d'une part par la rupture du médicament au niveau de l'Hôpital d'Enfants de Rabat et d'autres part par la perte de vue de certains patients.

Par ailleurs, la maladie de Wilson est considérée comme la maladie la moins coûteuse avec un coût moyen de **6 900 MAD** par an.

Le coût annuel moyen du traitement de la maladie de Pompe à l'Hôpital d'Enfants de Rabat en 2017 était de **138 075 MAD**. Selon une étude faite aux États-Unis, le coût de MYOZYME® est de **105 778 €** par patient par an (soit **171 986,05 MAD**), alors qu'il est de **60 000 \$** (soit **410 200,31 MAD**) en Australie et de 0. 2 millions £ (**229.418,00 €**) in Scotland. [107]

b) Le coût des dispositifs médicaux :

Après les médicaments, Le deuxième coût direct le plus important dans notre étude est le coût des dispositifs médicaux. On a que trois maladies qui utilisent les dispositifs médicaux au cours de leurs traitements. Ces maladies sont : les AJI, la maladie de Gaucher et enfin la Maladie de Pompe.

La maladie qui consomme plus de dispositifs médicaux est l'AJI avec un coût annuel de **8 956,56 MAD** ce qui est expliqué par la longue durée du traitement et le nombre élevé des patients.

Ensuite, vient le coût de la maladie de Gaucher avec une consommation annuelle de **2 091,2 MAD** par patient et finalement un coût de **1 553 MAD** par an pour la maladie de Pompe.

c) Le coût de Consultation :

Pour ce qui est du coût annuel des consultations, il représente 67 900 MAD soit un coût moyen de 575, 423 MAD, c'est un coût élevé car les patients atteints par les maladies orphelines consultent généralement chez les professeurs avec un prix de consultation de 100 MAD. Le coût élevé de la consultation se justifie par le nombre important des consultations pour une meilleure prise en charge des patients.

6. Evolution :

Dans notre série, les traitements ont entraîné une amélioration marquée des manifestations cliniques et biologiques chez la majorité des patients sauf une patiente qui était sous MYOZYME ® qui est décédée à l'âge de 7 mois dans un état septicémique et de détresse respiratoire. Nos patients ont montré une bonne tolérance aux traitements et aucun effet secondaire n'a été observé.

Selon l'étude faite au Québec par MARIEVE, le traitement par Nitisinone a amélioré grandement les résultats thérapeutiques des patients souffrant de Tyrosinémie de type I et a réduit également le recours aux ressources en santé et à la greffe hépatique et les coûts associés. [106] Dans la plupart des cas, une amélioration clinique rapide, dont l'amélioration de la fonction hépatique et de la coagulopathie, se fait généralement moins d'une semaine après la phase de traitement. On note également une baisse plus rapide de la concentration d'AFP, la normalisation du métabolisme et de la fonction tubulaire rénale. [91] Plusieurs études ont montré que le moment de l'initiation du Nitisinone est un facteur ayant un impact majeur sur la réponse thérapeutique.

NDOUTOUME [98] a montré que le traitement par Nitisinone chez les patients souffrant de la Tyrosinémie type I a présenté une évolution favorable chez 50% des cas, qui est observée par la régression des paramètres cliniques, biologiques et radiologiques.

Concernant les patients souffrant d'une Homocystinurie, ABDELMALEK [108] a montré une amélioration significative des taux sériques des aminotransférases des patients sous CYSTADANE ® et de même une amélioration marquée des signes cliniques. Ce qui concorde avec les résultats trouvés dans notre série.

Genzyme a commencé les essais cliniques relatifs à MYOZYME ® chez les patients atteints de la maladie de Pompe en 2003. Ces essais ont montré que l'effet de MYOZYME ® était favorable chez les patients souffrant de la maladie de Pompe, surtout lorsque le traitement était commencé au début de l'évolution de la maladie. Ils ont montré aussi que l'efficacité du médicament varie d'une personne à l'autre.

Tableau XVII: Comparaison de l'évolution des séries néerlandaise, anglaise et française

	Pays-Bas	Angleterre	France
Age de début de l'enzymothérapie	3	6,5	4,2
Survie	13/16	13/20	8/18
Age de décès(mois)	6-48	6-15	7,4-30,2
Age de enfants vivants (années)	0,8-14	9	4,7

La série néerlandaise a montré pour les patients sous MYOZYME ® ont une survie élevée de 81% par rapports aux autres séries qui est de 65% dans la série anglaise et 72% dans la série française. L'âge de décès varie entre 6 mois et 48 mois pour l'ensemble des séries. Les patients long-survivants, qui ont reçu le traitement enzymatique, ont atteint l'âge de 14 ans dans la série néerlandaise, 9 ans dans la série anglaise et 4,7 ans dans la série française. [82] Dans notre série, une patiente est décédée à l'âge de 7 mois dans état septicémique et de détresse respiratoire.



Conclusion



Les maladies rares sont caractérisées par une faible prévalence, elles sont grave souvent mortelles ou invalidantes. Ce sont également des maladies complexes dont les mécanismes sont peu connus. Il existe entre 5000 et 8000 maladies rares, touchant 6% à 8% de la population mondiale.

Les études pharmaco-économiques ont pour objectif de relier le coût de différentes interventions à leur résultats médicaux. Cependant, les décideurs nationaux en matière de santé ont besoin de connaître l'impact qu'aura un nouveau traitement sur leur budget annuel et sur la santé de leurs populations.

Notre étude porte sur la forme infantile des maladies orphelines colligés au niveau de l'Hôpital d'Enfants de Rabat ainsi d'estimer le coût direct médical. Cette étude permet d'acquérir une vision claire sur l'aspect économique de l'utilisation de ces traitements.

Nous constatons que le coût médical direct des maladies orphelines augmente suite aux prix élevés des médicaments.

Notre étude porte sur les coûts médicaux directs, qui ne constituent qu'une partie des coûts des maladies orphelines pour la société. Il y a aussi des coûts directs non médicaux, comme le transport des personnes. À cela il s'ajoute les coûts indirects, soit la perte de capacité de production.



Résumés



Résumé

Titre: Le coût de la prise en charge des maladies orphelines en pédiatrie

Auteur: Chaimaa RHAYMI

Rapporteur: Pr Mustapha BOUATIA

Mots-clés: Maladies orphelines-Médicaments orphelins-Coûts-Pédiatrie.

Introduction: Les maladies rares sont souvent des maladies sérieuses, chroniques, et qui peuvent entraîner un décès précoce chez les patients. Elles font l'objet d'une reconnaissance croissante par le corps médical depuis plusieurs années. Depuis quelques années, on a assisté à l'avènement de nouvelles molécules innovantes, les médicaments orphelins, dont l'efficacité est certes meilleure mais les prix sont souvent onéreux.

Objectif: Le but de cette étude est d'évaluer d'une part le coût médical direct de la prise en charge des maladies orphelines chez les patients sous traitement, et d'autre part l'efficacité de certains traitements

Matériel et méthode: il s'agit d'une étude rétrospective de type pharmaco-économique étalée sur une année entre janvier 2017 et décembre 2017. Elle a porté sur 118 cas de la forme infantile des maladies rares à l'Hôpital d'Enfants de Rabat. Les données sociodémographiques, thérapeutiques et économiques ont été collectées.

Résultats: 118 patients souffrants de maladie rare et sous traitement onéreux ont été inclus dans cette étude. L'âge moyen était de 9,2 ans et la prédominance était féminine avec rapport sex-ratio (H/F) de 0.72 dont 76% étaient Ramedistes.

Sur le plan économique, le coût médical direct moyen de la prise en charge était de 50057,57 MAD incluant un coût des traitements médicamenteux de 49309,76 MAD, des hospitalisations étaient de 68,64 MAD, des dispositifs médicaux de 103,73 MAD et des consultations de 575,42 MAD.

Conclusion: Au regard du niveau de pauvreté économique des familles, les patients ne peuvent supporter de telles dépenses pendant plusieurs années. L'évaluation des coûts fournit une information utile pour fixer les priorités de santé publique.

Abstract

Title: The cost of managing orphan diseases in pediatrics

Author: Chaimaa RHAYMI

Protractor: Pr Mustapha BOUATIA

Keywords: Orphan diseases – Orphan drugs – Costs – Pediatrics

Introduction: Rare diseases are often serious, chronic diseases that can lead to early death in patients. They have been the subject of increasing recognition by the medical profession for several years. In recent years, we have seen the advent of new and innovative drugs, orphan drugs, whose effectiveness is certainly better but prices are often expensive.

Objectives: The purpose of this study is to evaluate firstly the direct medical cost of the management of orphan diseases in patients under treatment, and secondly the effectiveness of certain treatments.

Material and methods: This is a retrospective study of the pharmaco-economic type spread over a year between January 2017 and December 2017. It focused on 118 cases of the infantile form of rare diseases at the Children's Hospital of Rabat. Sociodemographic, therapeutic and economic data were collected. The medical cost of hospital care was defined as the sum of drug costs, hospitalizations, consultations and medical devices.

Results: 118 patients with rare disease and under orphan drugs were included in this study. Mean age was 9.2 years and the predominance was feminine with a sex ratio (M / F) was 0.72 of which 76% were Ramedist.,

In economic terms, the average direct medical cost of care was 50057,57 MAD including a cost of drug treatment of 49309,76 MAD, hospitalizations were 68,64 MAD, medical devices 103.73 MAD, consultations from 575,42 MAD.

Conclusion: Given the level of economic poverty of families, patients can not afford such expenses for several years. Costing provides useful information for setting public health priorities.

ملخص

العنوان: تكلفة رعاية الأمراض اليتيمة في طب الأطفال

الكاتبة: شيما الرحيمي

المشرف: مصطفى بوعطية

الكلمات الأساسية: الأمراض اليتيمة - الأدوية اليتيمة - التكلفة - طب الأطفال

مقدمة:

الأمراض النادرة غالباً ما تكون خطيرة، ومزمنة، ويمكن أن تؤدي إلى الموت المبكر للمرضى. لقد كانوا موضع اعتراف متزايد من قبل مهنة الطب لعدة سنوات. في السنوات الأخيرة، شهدنا ظهور عقاقير جديدة ومبتكرة، الأدوية اليتيمة، التي تكون فعاليتها أفضل بالتأكيد، ولكن أسعارها عالية الثمن.

الوسائل:

هذه دراسة قبلية أجريت بين يناير 2017 وديسمبر 2017. ركزت الدراسة على 118 حالة من أمراض الأطفال النادرة في مستشفى الأطفال بالرباط. تم جمع المعطيات الاجتماعية والديموغرافية والعلاجية والاقتصادية الخاصة بهم. تم تحديد التكلفة الطبية لرعاية المرضى عن طريق حساب مجموع تكاليف الأدوية، تكاليف العلاج في المستشفى، تكاليف الأجهزة الطبية وتكاليف الاستشارات الطبية

النتائج:

شملت هذه الدراسة 118 مريضاً يعانون من مرض نادر وتلقون أدوية يتيمة. بلغ متوسط العمر 9.2 عاماً. بينما كانت فئة الإناث هي الأكثر إصابة مع نسبة ذكور إناث 0.72. في الجانب الاقتصادي، بلغ متوسط التكلفة الاجمالية 50057,57 درهماً، وتشمل حسب الاتي: تكاليف الادوية: 49309,76 درهماً، تكاليف العلاج في المستشفى: 68,64 درهماً، تكاليف الأجهزة الطبية: 103,73 درهماً وتكاليف الاستشارات الطبية: 575,42 درهماً

الخاتمة:

نظراً لمستوى الفقر الاقتصادي للأسر، لا يستطيع المرضى تحمل هذه النفقات لعدة سنوات. ان تقييم تكلفة الامراض النادرة يوفر معطيات تفيد في تحديد الصحة العامة



Annexe 1

FICHE D'EXPLOITATION

1-DESCRIPTIF PATIENT :

N° d'entrée :	Service d'hospitalisation :
Nom et prénom :	
Sexe: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Age:
Poids: kg	
Couverture sociale :	<input type="checkbox"/> Mutuelle <input type="checkbox"/> Ramed <input type="checkbox"/> payant
	<input type="checkbox"/> CNSS <input type="checkbox"/> Potentiel payant
Ville d'habitation :	
Milieu : <input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/> Urbain	
Niveau d'études :	<input type="checkbox"/> Poursuit ses études <input type="checkbox"/> Arrêt des études :
À cause de la maladie :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Maladie :	
Date de début du traitement :.....	

2-CONSULTATIONS ET HOSPITALISATIONS :

	Nombre	Prix (MAD)
Consultation		
Hospitalisation		

3-MEDICAMENTS ET DISPOSITIFS MEDICAUX :

	Posologie	Nbre unitaire	Prix (MAD)
Médicament :			
Dispositifs Médicaux :			



Références



- [1] AYMÉ, S. Rare diseases: a long ignored public health problem. *Revue d'épidémiologie et de sante publique*, 2001, vol. 49, no 4, p. 329.
- [2] Kaplan, W. and R. Laing, Priority medicines for Europe and the World, W.H.O.D.o.e.d.a.m. policy, Editor World Health Organisation Department of essential drugs and medicines policy: Geneva 2004. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_PAR_2004.7.pdf
- [3] GODET, V., HIRTZLIN, I., et COSTET, N. Diagnostic management of patients with rare genetic diseases: example of five pathologies. *Revue d'épidémiologie et de sante publique*, 2001, vol. 49, no 4, p. 357-366.
- [4] Hirtzlin, I., Les maladies orphelines: données de cadrage épidémiologique et économique. 2003. Available from: <http://www.maladies-orphelines.fr/TCH/doctch/doctch1.pdf>
- [5] Agency, E.M. Orphan designation. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce
- [6] Agency,E.M. Medicines for rare diseases. Available from : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp.
- [7] Plateforme Maladies Rares - Les maladies rares [Internet]. Available from: <http://www.plateforme-maladiesrares.org/presentation/les-maladies-rares.html>
- [8] MAK CM, LAM CW.Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2008; 45(3):263-90
- [9] COX D.W.Disorders of copper transport *Br. Med. Bull.*, 1999, 55 (3): 544-555
- [10] FERENCI P.Pathophysiology and clinical features of Wilson disease *Metab. Brain Dis.*, 2004, 19 (3-4):229-239

- [11] LABRUNE P. La maladie de Wilson Médecine thérapeutiqueIPédiatrie1999, 2,6 :461-465
- [12] BANDMANN O, WEISS KH, KALER SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders Lancet Neurol 2015 ; 14 : 103-13
- [13] AMRI F, HAPOUSSE MN GUEDDICHE. Les cirrhoses et les maladies cirrhogènes de l'enfant tunisien : 65 cas Pédiatrie 1992, 47, 473-47
- [14] LEGGIO L., FERRULLI A., MIRIJELLO A., et al.Penicillamine-related lichenoid dermatitis and utility of zinc acetate in a Wilson disease patient with hepatic presentation, anxiety and SPECT abnormalities.Int. J. Inrnunopathol. Pharmacol., 2007,20(1): 1 85-90
- [15] LAPEYRE, D., GOTTRAND, F., DEBRAY, D., *et al.* CL141-Traitement de la Maladie de Wilson par le zinc. *Archives de pédiatrie*, 2010, 17(6 Supp 1), 40
- [16] HOOGENRAAD T.U., VAN HATTUM J., VAN DEN HAMER C.J.Management of Wilson's disease with zinc sulphate. Experience in a series of 27 patients.J. Neurol.Sci., 1987,77(2-3):137-46
- [17] WOIMANT F., CHAINE P., FAVROLE P., et al.La maladie de Wilson.Rev. Neurol., 2006, 162(6-7):773-81
- [18] Beutler E. Gaucher disease. Blood Rev 1988 ; 2 : 59-70.
- [19] Sidransky, E. Gaucher disease: Insights from a rare Mendelian disorder. *Discov. Med.* 2012, 14, 273–281.
- [20] Mikosch, P.; Hughes, D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wiener Med. Wochenschr.* 2010, 160, 609–624.
- [21] Grabowski, G.A. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008, 372, 1263–1271

- [22] Stirnemann, J.; Vigan, M.; Hamroun, D.; Heraoui, D.; Rossi-Semerano, L.; et al. The French Gaucher's disease registry: Clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012, 7, 77
- [23] Andersson H.C., Charrow J., Kaplan P., Mistry P., Pastores G.M., Prakash-Cheng A., Rosenbloom B.E., Scott C.R., Wappner R.S., Weinreb N.J., et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet. Med.* 2005; 7:105–110.
- [24] Hirschhorn R, Reuser A. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3389-3420.
- [25] <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Pompe-FRfrPub14v01.pdf>
- [26] D. Lacombe, A. Verloes. Faut-il envisager le dépistage néonatal de la maladie de Pompe. *Archives de pédiatrie.* 2014 ; 21 :561-563.
- [27] Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006 ; 8 :267-88.
- [28] Ausems et al. Frequency of glycogen storage disease type II in the Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet.* 1999; 7:713-6.
- [29] <https://compendium.ch/mpro/mnr/23674/html/fr?Platform=Desktop&start=1>
- [30] LAROCHELLE J., PRIVE L., MAURICE BELAUGER : Tyrosinémie héréditaire Etude clinique et biologique de 62 cas. *Pédiatrie-T. XXVIII*, n°1973, p: 5-18
- [31] Saudubray J M. Déficits héréditaires du catabolisme des acides aminés: aminoacidopathies et aciduries organiques- in P. Godeau, S. Herson et JC Piette, *Traité de Médecine*, Flammarion Médecine-science, troisième édition, 1996, p 1526-1528

- [32] Phaneuf D, Labelle T, Berube D and al. Cloning and expression of the cDNA encoding human fumarylacetoactate hydrolase, the enzyme deficient in hereditary tyrosinemia: assignment of the gene to chromosome 15 *Am. J. Hum. Genet.* 1991; 4, p 525-535
- [33] FRANCE LEBEL. Evaluation de trois tests de dépistage de porteur et recherche d'un effet fondateur dans la tyrosinémie héréditaire de type I au SAGUENAY-LAC-ST-JEAN, Mémoire, janvier 1992, UNIVERSITÉ LAVAL.
- [34] KING, Lisa Sniderman, TRAHMS, Cristine, et SCOTT, C. Ronald. Tyrosinemia type I. In : GeneReviews@[Internet]. University of Washington, Seattle, 2017.
- [35] Endo F, Sun MS. Tyrosinaemia type I and apoptosis of hepatocytes and renal tubular cells. *J Inher Metab Dis.* 2002; 25:227–34.
- [36] JACQUES POUDRER Etude sur la tyrosinémie héréditaire au SAGUENAY-LAC-ST-JEAN: Fréquence et expression de la mutation de IVS12+5g+a, mémoire, 1997, FACULTÉ DE MÉDECINE UNIVERSITÉ LAVAL
- [37] Gaull G. E., Rassin D.K. , Solomon GE, Harris R. C, Saturman J. A. Biochemical observations on so-called hereditary tyrosinemia. *Pediatr Res* 1970; 4:337-344
- [38] Mitchell GA, Grompe M, Lambert M, et al. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1777–1805.
- [39] James N. Parker and Philip M. Parker. Tyrosinemia: A Bibliography and Dictionary for Physicians, Patients, and Genome Researchers, 2007
- [40] LOCK E., GUKIN P., and ELIS M.: Tissue distribution of NTBC: effect on enzymes involved in tyrosine catabolism and relevance to ocular toxicity in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996.

- [41] BURLINA A.B., PIOVAN S., GIORDANO G. et al.: Effect of intermittent NTBC therapy on a patient with tyrosinemia type I. *Enzyme & Protein*. 48: 120-134 – extract of 28th meeting of the European Metabolic Group. 1995: June: 21-4
- [42] SCHLUNE A., THIMM E., HEREBIAN D., SPIEKERKOETTER U.: Single dose NTBC-treatment of hereditary tyrosinemia type I *J Inher Metab Dis*. 2012
- [43] MCKIERNAN P.K.J: Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinemia type 1. *Drugs*. 2006; 66:743–50
- [44] Carson NAJ, Neill DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child* 1962 ; 37 : 505-13.
- [45] Cano A, Chabrol B. Homocystinurie : à propos d'un accident vasculaire cérébral chez un enfant : *Ann Biol Clin* 2007; 65.
- [46] Caruba C; Millasseau E; Candito M; Brustié C; Fuzibet JG. Découverte d'une homocystinurie chez des jumelles homozygotes : *Ann Biol Clin* 2007 ; 65(2)
- [47] Carmel R, Jakobsen DW Homocysteine in health and disease. Cambridge, Cambridge Univ. Press , 2001
- [48] MUDD S.H., LEVY H.L., SKOVBY F. Disorders of transsulfuration. In : *The metabolic and molecular bases of inherited disease / 7e ed.* New York : McGraw-Hill, 1995.-p.1279-1325.
- [49] Gan-Schreier H, Kebbewar M, Fang-Hoffmann J et al Newborn population screening for classic homocystinuria by determination of total homocysteine from Guthrie cards. *J Pediatr* , 2010, 156:427–432
- [50] A. HABZI, S. BENOMAR. Les cholestases néonatales: aspects diagnostiques, thérapeutiques et évolutives. *Espérance médicale* 2001 Avril tome 8 N° 71 p 187-192.

- [51] Bernard O: Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. Arch Pediatr 1998;5:1031–1035.
- [52] Mowat AP. Liver disorders in childhood. Newton : Butterworth-Heinemann Publishers 1994.
- [53] Cauduro SM. Extra hepatic biliary atresia : diagnostic methods. J Pediatr 2003; 79: 107-14.
- [54] Girard M., Lacaille f. Diagnostic de la cholestase néonatale. Ann Nestlé 2008; 66: 109–20.
- [55] Landing BH. Considerations of the pathogenesis of neonatal hepatitis, biliary atresia and choledochal cyst- The concept of infantile obstructive cholangiopathy. Prog Pediatr Surg 1974 ; 6 : 113-39.
- [56] P. Quartier, A.-M. Prieur. Arthrites juvéniles idiopathiques. EMC (ElsevierMasson SAS), AKOS (Traité de Médecine), 2004, 8-0451.
- [57] A.M. Prieur. Arthrite juvénile idiopathique : classification et nosologie. Revue du Rhumatisme June 2003 Volume 70, Issue 6, , Pages 482-487.
- [58] Chantal Job-Deslandre. Arthrite juvénile idiopathique : critères de classification. Revue du Rhumatisme Monographies. April 2010 ;77(2) : 93-95.
- [59] Prieur AM, Griscelli C. Maladies systémiques de l'enfant. In : Prieur AM, chap 25 :1-36.
- [60] Prieur AM, Job-Deslandre C. Les arthrites juvéniles idiopathiques: Aspects nosologiques actuels. Presse Med 2000 mars 11, 29 (9) : 499-501.
- [61] Jongen-Laurenvie M, Peetres HRM, Rozemuuller H et al. IL-6 induced anemia in rats: possible pathogenic, implication for anemia observed in chronic inflammation. Clin Exp Immunol 1996,103: 328-34.

- [62] Kummerle-Deschner JB, Hoffmann MK, Niethammer D et al. Pediatric rheumatology: auto immune mechanisms and therapeutic strategies. *Immunologie Today* 1998, 19 (6): 250-253.
- [63] Solau-Gervais E, Robin C, Gambert C, Troller S, Danner S, Gombert B, Debiais F, Hankard R. Prévalence et distribution des arthrites juvéniles idiopathiques dans une région de l'ouest de la France. *Revue du rhumatisme*. January 2010 ;77(1) : 55-58.
- [64] Manners P., Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis. Why does it vary so much *J. Rheumatol.* 2002 ; 29 : 1520-1530.
- [65] C. Job-Deslandre. Arthrites juvéniles idiopathiques. EMC (Elsevier Masson SAS), Appareil locomoteur, 2007 ;14-225-A-10.
- [66] A.M. Prieur, P. Quartier dit Maire. Arthrites juvéniles idiopathiques. EMC (Elsevier Masson SAS), Pédiatrie - Maladies infectieuses, 2009 ;4-025-D-10.
- [67] Chantal Job-Deslandre. Arthrite juvénile idiopathique : critères de classification. *Revue du Rhumatisme Monographies*. April 2010 ;77(2) : 93-95.
- [68] Chantal Job-Deslandre. Rhumatisme psoriasique de l'enfant. EMC (Elsevier SAS) *Revue du rhumatisme* 2002 ;69(6) : 657-660
- [69] Rascati, K.L., et al., *Education in pharmacoeconomics: an international multidisciplinary view*. *Pharmacoeconomics*, 2004. **22**(3): p. 139-47.
- [70] Emerman, C., *Treatment of the acute decompensation of heart failure: efficacy and pharmacoeconomics of early initiation of therapy in the emergency department*. *Reviews in cardiovascular medicine*, 2002. **4**: p. S13-20.
- [71] Beresniak, A., F. Taboulet, and S. Cros-Friedmann, *Comprendre la pharmacoeconomie*. 1996: John Libbey Eurotext.

- [72] Woronoff-Iemsi, M.-C., S. Limat, and M.-C. Husson, *Approche pharmaco-économique : évaluation pharmaco-médicoéconomique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie*, Dossier du CNHIM 2000
- [73] SANCHEZ TRASK, L., (2011). *Pharmacoeconomics: principles, methods, and applications*. The McGraw-Hill Companies, Inc., 15 pages.
- [74] Launois, R., et al., *A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer*. *Pharmacoeconomics*, 1996. **10**(5): p. 504-521.
- [75] Brown, G., Brown M., and Sharma S., *Cost-utility analysis*. *Ann Intern Med.*, 2001. **134**(7)(625-6).
- [76] Evans, D., *What is cost-effectiveness analysis?* . *The Medical Journal of Australia*, 1990. **153**: p. S7-S9.
- [77] BENKIRANE. A La maladie de Wilson chez l'enfant à propos de 12 cas. Thèse de médecine Casablanca 1987.
- [78] GHAILAN.M ; BENHAMMOU.B La maladie de Wilson chez l'enfant à propos de cinq familles. Thèse de médecine Rabat 1999.
- [79] BELAHMER; MIKOU.N; HADJ KHALIFA.H Maladie de Wilson chez l'enfant à propos de 8 cas Thèse de médecine Casablanca 1999.
- [80] Essabar, Laila, et al. "Gaucher's disease: report of 11 cases with review of literature." *Pan African Medical Journal* 20.1 (2015).
- [81] KAHOUADJI. F Forme infantile de la maladie de Pompe à l'hôpital d'enfants de Rabat. Thèse de Médecine Rabat 2017.
- [82] Tardieu Marine, *Etat des lieux des formes pédiatriques de maladie de Pompe en France en 2012*-Thèse de médecine- Université François-Rabelais. Faculté de médecine de Tours. 2012

- [83] Shah, I., & Shah, Tyrosinemia type I: Case series with response to treatment to NTBC. *Indian Journal of Gastroenterology*, 2016; 35(3), 229–231.
- [84] GHARNATI K. La tyrosinémie type I . Thèse de Médecine Fès 2016
- [85] ERROUDANI H. L'ictère cholestatique du nourrisson (à propos de 9 cas). thèse de médecine 2016.
- [86] Helmick CG et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008,58: 15-25.
- [87] EL MOUSSAOUI A. L'arthrite juvénile idiopathique (à propos de 14 cas).Thèse de Médecine (2012)
- [88] ODIEVRE. M ; VEDRENNE.Les formes hépatiques pure de la maladie de Wilson chez l'enfant : à propos de 10 observations *Arch. Fr Pédiatrique* 1974, 31,215-222
- [89] VALMARY.J, RICORDEL, MAZIEREB Les formes hépatiques de la maladie de Wilson *Annales gastro-entero-hépat* ; 1988 ; 24 ; n°4 ; 197-203
- [90] MAHFOUD.A ; SAHNOUN.S ; KARRAY.A La maladie de Wilson à propos de quatre observations *Maghreb médical* ; 1996 ;(307) ; 40-46
- [91] Lisníková Petra. Hereditary tyrosinemia type I, II, III - inborn errors of amino acid metabolism, Brno, May 2012.
- [92] El-Karaksy H, Fahmy M, El-Raziky M et al. Hereditary tyrosinemia type 1 from a single center in Egypt: clinical study of 22 cases, *World J Pediatr* 2011;7(3):224-231.
- [93] Zeybek AC, Kiykim E. et al. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: Twenty-year single-center experience, *Pediatrics International* (2014).
- [94] Feliho Joyce Laura Ablawa. L'arthrite chronique juvénile au Sénégal Profils épidémiologique clinique et aspects évolutifs. Thèse N°114/2004 :

- [95] Air Cmde U Raju et al. Pompe's disease in childhood: A metabolic myopathy. MJAFI. 2010; 66:32-36.
- [96] Couce M.L, Dalmau J, del Toro M et al. Tyrosinemia type 1 in Spain: Mutational analysis, treatment and long-term outcome, Pediatrics International 2011;53, 985–989.
- [97] Koelink CJ , van Hasselt P et al. Tyrosinemia type I treated by NTBC: How does AFP predict liver cancer?, Molecular Genetics and Metabolism 89 (2006) 310–315.
- [98] NDOUG NDOUTOUME S. La forme infantile precoce de la tyrosinémie type 1 . a propos de 4 cas. These de Medecine (2016)
- [99] El-Karaksy H, Fahmy M, El-Raziky M et al. Hereditary tyrosinemia type 1 from a single center in Egypt: clinical study of 22 cases, World J Pediatr 2011;7(3):224-231.
- [100] Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. Hepatology 1999;30(3):606-611.
- [101] RACHIDI I. L'ictère cholestatique du nourrisson (a propos de 27 cas) Thèse de Médecine .2010
- [102] Andrade-Campos, Marcio, et al. "Diagnosis features of pediatric Gaucher disease patients in the era of enzymatic therapy, a national-base study from the Spanish Registry of Gaucher Disease." Orphanet journal of rare diseases 12.1, 2017: 84.
- [103] Mengual ML , Menéndez F JM , Sánchez SG , Díaz MF , González FN ,Guerrero MS : Etude épidémiologique des arthrites juvéniles idiopathiques dans les seize dernières années dans les Asturies (Espagne). Service de pédiatrie, Hôpital de Cabueñas, Gijón, Espagne.

- [104] Tatouti R. La sécurité sociale au Maroc : défis, enjeux et mutations des valeurs. Mémoire Doctorant. Université Abdelmalek Saadi. ENCG. 2008.p25-70
- [105] B.O'Sullivan , D. Orenstein , C Milla . Pricing for orphan drugs, will the market bear what society cannot jama. October 2013, Vol . 310,13.
- [106] Simoncelli, Mariève et al. “Cost-Consequence Analysis of Nitisinone for Treatment of Tyrosinemia Type I” Canadian journal of hospital pharmacy 2015; 68(3): 210-7.
- [107] Tim A. Kanters , W. KEn Redekop ,Leona Hakkaart .International differences in patient access to ultra-orpha drugs .2017
- [108] ABDELMALEK, Manal F., SANDERSON, Schuyler O., ANGULO, Paul, et al. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial. Hepatology, 2009; 50(6): 1818-1826.
- [109] EUCOMED. What Medical Technology exactly is. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.eucomed.org/medical-technology>
- [110] Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie. Note sur les Dispositifs Médicaux.Mai 2008. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://www.securitesociale.fr/institutions/hcaam/avis/hcaam_note_290508.pdf



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَوْحَى بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 33

سنة : 2019

تكلفة رعاية الأمراض اليتيمية في طب الأطفال

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2019

من طرفه

السيدة شيماء الرحيمي

المزادة في 04 أكتوبر 1992 بالرباط

صيدلانية داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الأمراض اليتيمية؛ الأدوية اليتيمية؛ التكلفة؛ طب الأطفال

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد القادر لعثيريس

مشرف

أستاذ في الصيدلة الغائنية

السيد مصطفى بوعطية

عضو

أستاذ في الكيمياء التحليلية

السيدة سعيدة طلال

عضو

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية