

La problématique de la substitution enzymatique dans la maladie de Pompe (glycogénose de type II)

Une perspective médicale

Thomas Hundsberger^a, Marianne Rohrbach^b, Kai M. Rösler^c

Les thésaurosismoses ou maladies lysosomales (*Lysosomal storage diseases*, LSD) sont des affections génétiques très rares, caractérisées par une carence absolue ou relative d'une enzyme lysosomale. Jusqu'il y a récemment, on ne pouvait guère proposer à ces malades que des traitements de soutien. Les progrès extraordinaires réalisés par la médecine ces dernières années permettent aujourd'hui d'offrir des thérapies de substitution enzymatique (TSE) dans certaines de ces affections. Ces traitements suivis en principe à vie peuvent entraîner des coûts très importants, puisqu'ils se montent parfois à plusieurs centaines de milliers de francs suisses par an. Compte tenu de cette évolution, les médecins-traitants, les médecins-conseils, les caisses-maladie, les patients et les organisations de patients, l'industrie pharmaceutique ainsi que finalement la société dans son ensemble, se trouvent confrontés à un défi supplémentaire en terme d'équité de répartition des ressources.

Les thésaurosismoses ou maladies lysosomales (LSD)

Les lysosomes sont des composants très importants du système de digestion intracellulaire. En milieu acide, ils captent, métabolisent et réutilisent diverses macromolécules complexes par des mécanismes d'endocytose, de phagocytose et d'autophagie contrôlés par certains récepteurs. De nombreuses enzymes lysosomales, activateurs enzymatiques et protéines membranaires interviennent dans ce processus. Il existe plus de 50 LSD qui sont la conséquence de défauts génétiques congénitaux conduisant à une altération de la translation et de la synthèse de l'enzyme. Une erreur enzymatique compromet le réseau lysosomal dans toutes les cellules de l'organisme, si bien que les LSD sont à considérer comme des maladies multisystémiques. Leur classification se fonde sur la nature de la macromolécule non métabolisée qui s'accumule, si bien qu'on parle de sphingolipidoses (par ex. la maladie de Fabry), de mucopolysaccharidoses (par ex. les mucopolysaccharidoses de type I, II, VI) et de glycogénoses (par ex. la glycogénose de type II = maladie de Pompe).

Des anomalies du transport endosomique se développent précocement au niveau cellulaire avec des effets sur l'autophagie, le transport axonal, la myélinisation et de nombreux autres processus. L'accumulation nocive de la macromolécule non métabolisable induit progressivement une augmentation gigantesque de la taille des lysosomes, qui deviennent perméables et peuvent même finir par éclater [1]. En cas d'épuisement de

la capacité de stockage, le matériel non transformé reste bloqué dans les lysosomes et dans la matrice intracellulaire, entravant les fonctions de la cellule jusqu'à provoquer la mort prématurée de cette dernière. Une TSE ne pourra donc éviter la mort cellulaire que si elle est appliquée suffisamment tôt.

Les dysfonctionnements progressifs des organes entraînent d'abord des troubles fonctionnels physiques et/ou mentaux avant d'aboutir au décès des personnes affectées d'une LSD. Non seulement cette évolution connaît invariablement une issue fatale, mais elle implique des coûts directs et indirects gigantesques en raison de l'accès requis aux soins médicaux et psychosociaux de ces patients. Cet article décrit un exemple classique de LSD, la glycogénose de type II (*glycogen storage disease type II, GSDII*), qui pose le problème d'une thérapie de substitution enzymatique à vie.

La glycogénose de type II (GSDII)

La GSDII est une LSD héréditaire autosomale récessive extrêmement rare. Son incidence se situe entre 1:300 000 et 1:14 000 parmi les nouveau-nés vivants [1]. La carence en alpha-1,4-glucosidase acide (= maltase acide, GAA) induit une accumulation lysosomale de glycogène, principalement dans la musculature. Chez les nourrissons porteurs de la forme infantile, l'activité résiduelle de la GAA n'excède pas 1%, alors que cette activité se situe entre 2 et 30% dans les formes juvéniles et adultes. Dans les cas d'apparition tardive («*late-onset*»), la maladie se manifeste initialement par un tableau paucisymptomatique, puis par l'apparition à l'âge adulte de manifestations cliniques plus évidentes. Les symptômes peuvent alors être aussi sévères et potentiellement fatals que dans la forme infantile, avec une perte de la capacité respiratoire par atteinte de la musculature du diaphragme et une dégradation dramatique de la mobilité [2]. L'invalidité progressive limite peu à peu les activités professionnelles et les activités de tous les jours et réduit considérablement l'espérance de vie des patients, dont beaucoup finissent par dépendre d'une assistance respiratoire (invasive ou non invasive) dans leur vie quotidienne.

TH, MR et KR ont participé à un *Advisory Board* de la société Genzyme et ont bénéficié d'une participation aux frais de transport. TH et KR occupent une position de conseillers auprès de la société Genzyme.

^a Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen

^b Abteilung Stoffwechsel, Universitätskinderklinik Zürich

^c Universitätsklinik für Neurologie, Universität Bern, Inselspital, Bern

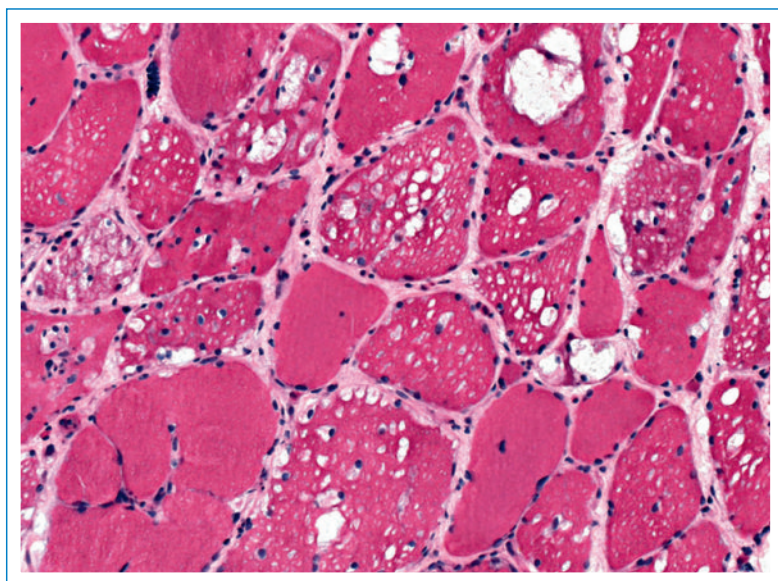


Figure 1
Biopsie musculaire dans un cas de maladie de Pompe: présence d'une myopathie vacuolaire par stockage lysosomal du glycogène (coloration HE).
Photo aimablement mise à disposition par le Prof. M. Tolnay, Institut de pathologie, Bâle.

Pour la GSDII, il existe depuis 2006 une TSE sous forme de GAA synthétique recombinante humaine (Myozyme®). Ce médicament parvient à surmonter toute une série d'obstacles: d'une part, la captation hépatique de Myozyme® est importante, donc sa biodisponibilité est faible, et d'autre part, l'expression du récepteur du mannose-6-phosphate à la surface de la cellule musculaire est faible et ainsi l'endocytose du Myozyme® est réduite dans l'organe cible qu'est le muscle. En outre, la perfusion réduite de la musculature au repos limite d'autant l'afflux de substrat vers l'organe visé par le traitement. La biodisponibilité du médicament dans le muscle est par conséquent très modeste. Pour un individu dont la masse musculaire correspond à 40% du poids corporel, il faut ainsi perfuser près de 80 fois la quantité d'enzyme nécessaire dans d'autres LSD pour obtenir le même effet thérapeutique [1].

Dans la GSDII, les perturbations des nombreuses fonctions assurées par les lysosomes entraînent des lésions cellulaires musculaires à de multiples niveaux. L'accumulation du glycogène induit d'importants remodelages cellulaires et la perte d'éléments contractiles. La myopathie métabolique se transforme peu à peu en une myopathie structurelle. Les processus de phagocytose et d'autophagie d'autres macromolécules sont ainsi sensiblement compromis, ce qui provoque d'autres dysfonctions, puis finalement la mort prématurée de la cellule. La TSE doit donc être instaurée aussi rapidement que possible pour prévenir des lésions cellulaires irréversibles.

L'effet du Myozyme® chez les nourrissons présentant la forme infantile de la maladie est spectaculaire. Ces enfants, qui décèdent pratiquement inévitablement dans leur première année de vie en l'absence de traitement, en raison d'une cardiomyopathie sévère, peuvent vivre jusque dans l'enfance et l'adolescence en suivant une thérapie de substitution continue. L'indication à un

traitement de Myozyme® est donc incontestée chez les nourrissons et les enfants en bas âge, tant du point de vue formel que du point de vue éthique, bien qu'il s'agisse d'un traitement à vie et malgré les énormes coûts qu'elle engendre [3].

La question de la TSE dans les formes tardives de la GSDII («late-onset»)

Les patients porteurs d'une forme tardive de la GSDII («late-onset») conservent une activité résiduelle de la GAA endogène. C'est pourquoi la maladie connaît une évolution plus lente et se manifeste plus tardivement que la forme infantile. Les patients souffrent le plus souvent d'une faiblesse musculaire débutant à l'adolescence ou à l'âge adulte. De nombreux patients développent une dyspnée due à une atteinte de la musculature du diaphragme [4], nécessitant à plus ou moins brève échéance une assistance respiratoire invasive ou non invasive. Les sujets touchés perdent peu à peu leur mobilité, sont cloués dans un fauteuil roulant, deviennent complètement invalides et dépendants de l'aide de leur entourage et des soins prodigués par du personnel médical qualifié. Il se passe souvent plusieurs années entre l'apparition des premières manifestations et la pose du diagnostic. Les ressources de la musculature endommagée sont alors souvent déjà largement épuisées lorsque le diagnostic est posé et la dégradation de la situation clinique peut très bien s'accroître. Le seuil critique est franchi lorsque la musculature respiratoire est touchée. La physiopathologie laisserait à penser que le potentiel de régénération de la musculature atteinte de LSD diminue progressivement. Or, une étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, avec 90 patients porteurs de GSDII adultes n'ayant pas encore nécessité une assistance respiratoire et qui étaient encore capables de marcher, a montré qu'un traitement de Myozyme® (20 mg/kg tous les 14 jours) permettait d'améliorer de manière statistiquement significative la distance de marche de 28,1 mètres en moyenne (mesurée par le test de marche de 6 minutes) et la fonction pulmonaire (amélioration de 3,4% en moyenne de la capacité vitale forcée) à 18 mois [5] en comparaison aux sujets sous placebo chez qui une aggravation de la fonction pulmonaire a été observée.

Les auteurs savent d'expérience que nous sommes confrontés en Suisse à d'importantes difficultés pour obtenir la prise en charge par la caisse-maladie d'une TSE chez les patients atteints d'une forme tardive de GSDII («late-onset»), contrairement à ce qui se passe dans les formes infantiles. Ce problème est complexe et la situation actuelle ne satisfait ni les patients, ni les médecins, ni les caisses-maladie. Les auteurs ont actuellement connaissance de 16 cas en Suisse, dont seulement six ont pu bénéficier à ce jour d'une TSE par Myozyme®. Chez quatre sujets, on a renoncé au traitement car les symptômes étaient trop légers pour le justifier et dans quatre cas, la caisse-maladie a refusé le remboursement de la thérapie. La prise en charge du traitement réfère pour l'instant à l'indication «maladie orpheline».

Le médicament a certes été enregistré par Swissmedic, mais ne figure pas (encore) dans la Liste des spécialités de l'Office fédéral de la santé publique. La problématique de la prise en charge par la caisse-maladie tient d'une part à des divergences d'interprétation de la signification clinique des effets du traitement et d'autre part à les coûts exorbitants pour un patient souffrant de GSDII. Les trois critères – efficacité, adéquation et économie – requis par la loi pour le remboursement sont appréciés de manière différente, suivant le point de vue d'où l'on se place. D'une perspective purement médico-économique, ne vaudrait-il pas mieux s'en tenir au remboursement d'un fauteuil roulant et d'un appareil d'assistance respiratoire? Quelle valeur attachons-nous au maintien de la capacité de travail de ces patients, à leur autonomie à la marche et à leur indépendance sur le plan respiratoire? Existe-t-il un consensus social quant au financement d'une TSE à vie chez des adultes et/ou des enfants atteints d'une LSD potentiellement fatale? Dans quelle mesure, les patients ayant la malchance d'être atteints d'une maladie extrêmement rare devraient-ils bénéficier de conditions différentes pour la prise en charge des traitements que les patients souffrant d'une maladie fréquente? C'est à ces questions médico-éthiques que les médecins-traitants, les médecins-conseils, les assureurs, les patients, les cotisants à la caisse-maladie, sans oublier les firmes pharmaceutiques, doivent tenter de répondre. On peut évidemment faire remarquer que les prix exorbitants des TSE tiennent exclusivement au fait que les coûts de développement des médicaments ne se répartissent que sur un très petit nombre d'individus. Mais l'extrême rareté de ces affections a aussi pour conséquence que les dépenses consacrées à ces thérapies médicamenteuses ne représentent qu'une fraction de la somme totale dépensée en Suisse pour les médicaments. Il n'y a donc pas lieu de redouter une «explosion des coûts de santé», considérant le nombre extraordinairement faible d'individus concernés. Dans la pratique actuelle, l'approbation ou le refus de la prise en charge des coûts par la caisse-maladie repose entièrement sur la décision au cas par cas du médecin-conseil. Compte tenu des coûts par cas extrêmement élevés et de la rareté de ces affections, la plupart des médecins-conseils, peu familiarisés avec ces situations, tendent à refuser le remboursement, même lorsqu'il s'agit de traitements considérés comme efficaces sur la base d'études contrôlées. Les patients et les médecins-traitants peuvent donc avoir l'impression d'être placés devant un certain arbitraire. Dans de nombreux pays de l'Union européenne, le problème a été résolu par la mise en place d'une limitation à un ou deux ans de la durée de la prise en charge du médicament (soit de son remboursement par la caisse-maladie). A l'échéance, un groupe d'experts indépendant évalue les résultats du traitement chez chaque patient, en se référant à une série de critères

prédéfinis, objectifs et mesurables. Ce n'est que si ce groupe reconnaît l'utilité du médicament que celui-ci continuera à être remboursé. Les auteurs plaident en faveur de la mise en place en Suisse d'un tel système qu'ils estiment supportable tant pour les patients concernés que pour la collectivité.

Malheureusement, la situation en Suisse s'est plutôt aggravée récemment, à la suite d'un jugement rendu en instance de révision par le Tribunal fédéral du 23.11.2010 (9C_334/2010). Une patiente souffrant d'une GSDII demandait la prolongation de la prise en charge par la caisse-maladie d'une thérapie bimensuelle de Myozyme®, limitée initialement à six mois. Elle avait obtenu gain de cause en première instance au niveau cantonal. Le Tribunal fédéral a invalidé ce jugement en opposant des considérations générales en matière de coûts à une estimation de la valeur financière d'une vie sauvée par an. En termes d'économie de santé, cette valeur est de l'ordre de frs. 100 000.–.

A l'issue de ce jugement, toutes les caisses-maladie ont retiré leur accord de remboursement des traitements de Myozyme®, ce qui a entraîné l'interruption de la TSE chez tous les patients présentant le phénotype «late-onset» de la GSDII, indépendamment de leur état de santé (état au mois de mars 2011)! La prise en charge des thérapies appliquées dans les autres LSD, par exemple dans la maladie de Niemann-Pick de type C, a également été interrompue ou réduite dans la foulée, bien que ces affections ne fussent absolument pas mentionnées dans l'arrêt du Tribunal fédéral. Un débat politique et social sur le rationnement des moyens dans le système de santé est donc devenu incontournable, estiment les auteurs, afin d'établir une réglementation logique et transparente pour les patients atteints de maladies rares, telles que les LSD, pour qui ces médicaments extrêmement coûteux ont après tout été développés.

Correspondance:

Dr Thomas Hundsberger
Klinik für Neurologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
CH-9007 St. Gallen
thomas.hundsberger@kssg.ch

Références

- Schoser B, Hill V, Raben N. Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II/Pompe Disease. *Neurotherapeutics*. 2008;5(4): 569–78.
- Hundsberger T, Hohl U, Erdely B, Rösler KM. Die Glykogenose Typ II. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*. 2010;161(2):55–9.
- Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid α -glucosidase: Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007;68(2):99–109.
- Van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *The Lancet*. 2008; 372(9646):1342–53.
- Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of α -glucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *New Engl J Med*. 2010;362(15):1396–406.