

MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME CHEZ L'ADULTE: QUELLE SITUATION EN SUISSE?

Christel Tran, Andrea Superti-Furga, Michel Hochuli



Christel Tran

Introduction

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM), sont la conséquence du déficit d'origine génétique d'une enzyme ou d'une protéine régulatrice impliquées dans certaines voies métaboliques.

Même si chacune est rare, la nosologie la plus récente de la MHM comprend plus de 1000 maladies¹⁾. Leur prévalence collective est aujourd'hui estimée à plus de 1:800 individus²⁾. Jusqu'à récemment, la prise en charge des MHM étaient d'avantage pédiatrique en raison des anciennes structures où le diagnostic et/ou dépistage était assuré par les pédiatres.

Cependant, le diagnostic et la prise en charge des MHM a connu des avancées significatives au cours des 20 dernières années, avec pour conséquence une amélioration considérable du pronostic de certaines de ces maladies. L'amélioration des programmes de dépistage, de la sensibilisation à la maladie, des tests de diagnostic et des interventions thérapeutiques a permis d'augmenter la survie des patients et d'améliorer le pronostic, mais aussi de détecter des formes à manifestation plus tardives avec un nombre de patients adultes avec MHM en constante augmentation^{3, 4)}.

Une enquête récente du réseau européen de référence pour les MHM a montré qu'aujourd'hui, 50% des patients atteints de MHM sont des adultes (rapport scientifique, réunion annuelle du conseil d'administration 2018, MetabERN). Puisque beaucoup de ces patients peuvent vivre maintenant jusqu'à des âges avancés, la formation de médecins de l'adulte dans ce domaine et le développement de services spécialisés en MHM pour les adultes sont devenus une nécessité. Cette évolution clinique plus favorable des patients atteints de MHM s'accompagne d'une diversification du spectre clinique des pathologies et l'apparition de multiples complications et problématiques non présentes à l'âge pédiatrique. Ces spécificités des MHM de l'âge adulte représentent un défi majeur pour les médecins de l'adulte qui vont se charger du suivi à long terme de ces patients^{5, 6)}.

L'objectif de cet article est de donner un aperçu du réseau Suisse mis en place autour des MHM de l'adulte et d'illustrer les particularités de prise en charge de ces patients avec quelques cas emblématiques.

Quels défis pour la médecine adulte?

La formation des médecins

Dans le passé, la médecine MHM était considérée comme une discipline pédiatrique pour laquelle il n'y avait pas de formation spécifique pour la médecine adulte. Malheureusement à ce jour, il n'existe toujours pas de cursus établi de formation en Suisse. La difficulté réside dans le fait qu'il s'agit d'une discipline nouvelle à cheval sur plusieurs spécialités telles que la génétique, la biochimie, la neurologie, l'endocrinologie et métabolisme, la nutrition et la médecine interne pour ne pas toutes les citer.

Dès lors il n'est pas aisé d'établir quel est le meilleur cursus pour en faire une spécialité en soi. Selon une enquête récente, la plupart des centres qui suivent des patients adultes atteints de MHM dans le monde estiment que l'état actuel de l'éducation et de la formation disponibles dans ce domaine est insuffisant⁷⁾. Afin de répondre à cette demande devenue incontournable à l'échelle mondiale, des programmes de formation spécifiques pour la médecine adulte sont en cours dans plusieurs pays⁸⁾.

En Suisse, le programme de formation post-graduée en vue de l'obtention du titre spécialiste FMH en endocrinologie/diabétologie, intègre la connaissance de la physiopathologie et du traitement des principales MHM de l'adulte.

La prise en charge clinique

Grâce au progrès de la prise en charge pédiatrique, les patients avec maladies métaboliques diagnostiquées en âge pédiatrique peuvent vivre maintenant jusqu'à des âges avancés. En plus, un nombre significatif d'individus avec des maladies métaboliques sont diagnostiqués aujourd'hui à l'âge adulte. La formation des médecins de l'adulte mais également le développement de services spécialisés en MHM est devenu une nécessité. Cette évolution clinique plus favorable des patients atteints de MHM s'accompagne d'une diversification du spectre clinique des pathologies et l'apparition de multiples complications et problématiques non présentes à l'âge pédiatrique.

Ces spécificités de la MHM de l'âge adulte représentent un enjeu de taille pour les médecins qui devront assurer la continuité après la transition des patients avec en outre plusieurs défis: 1) de nombreuses maladies présentent une atteinte multi – systémique

Correspondance:
christel.tran@chuv.ch

Formation continue

nécessitant une interdisciplinarité et une coordination des spécialistes, 2) la prévention des complications, 3) les autres problèmes/maladies inhérents au patient liés à l'âge et pour lesquels les décisions thérapeutiques doivent être prises dans le cadre de la MHM et enfin 4) les aspects spécifiques de l'adulte, tels que la grossesse. Une étude rétrospective menée récemment sur 2 sites hospitaliers en Suisse (Lausanne et Genève) a reporté l'évolution de 126 patients adultes MHM après transition sur une période de 4 ans. Parmi ces patients avec diagnostic confirmé de MHM, > 50% ont développé des complications en lien avec la maladie métabolique. Parmi eux, 19% ont présenté des décompensations métaboliques nécessitant une admission en urgence pour traitement spécifique, 69% l'aggravation de complications préexistantes et 13% des complications non connues au préalable⁹⁾.

Ces complications sont survenues malgré le fait que les patients pour la plupart avaient un suivi régulier en clinique et témoigne de l'importance d'avoir un réseau coordonné autour de ces patients et la capacité de pouvoir les traiter sans délai – donc même si le pronostic *quo ad vitam* est fortement amélioré, la maladie de base continue à avoir une morbidité significative. Quant aux patients qui n'ont pas (encore) de complications ou qui souffrent de limitations fonctionnelles, un suivi spécifique avec un médecin de référence est primordial afin que le nombre de patients sans suivi spécialisé soit le plus restreint possible.

Aspects médico-économiques et éthiques

Certaines MHM ont recours à des traitements tels que la thérapie enzymatique substitutive, l'usage de cofacteur enzymatique ou la thérapie nutritionnelle utilisant des produits diététiques spécifiques, dont les coûts peuvent être conséquents.

En Suisse, l'assurance invalidité (AI) ne couvre les coûts de ces traitements que jusqu'à l'âge de 20 ans, âge auquel la prise en charge des coûts des prestations médicales pour les infirmités congénitales se terminent. Si le législateur prévoit le principe de continuité de la prise en charge des coûts du traitement avec la transition de l'AI vers les assurances maladies de base, il existe des zones d'ombres juridiques qui peuvent entraîner des difficultés. Par exemple, il n'existe pas de règle claire concernant la prise en charge d'une thérapie spécifique si elle est débutée à l'âge adulte ou si la thérapie doit être modifiée ou complétée et enfin si un patient a déménagé de l'étranger et n'a pas été précédemment enregistré auprès de l'AI.

En outre, les assurances maladies peuvent refuser le remboursement des traitements pris en charge par l'AI au préalable mais qui ne sont pas encore enregistrés dans la Liste des spécialités (LS) ou la liste des médicaments en matière d'infirmité congénitale (LMIC). Ces situations sont mal vécues par les patients mais également par les médecins. Les patients se sentent isolés et abandonnés par le système de santé avec le sentiment de perdre le bénéfice de leur prise en charge pédiatrique. Tandis que les médecins

doivent s'engager dans de multiples démarches administratives pour obtenir le remboursement de ces traitements.

En septembre 2019, les États membres des Nations unies, Suisse comprise, ont adopté la déclaration politique sur la couverture sanitaire universelle (interpellation n° 20.4083), par laquelle ils s'engagent notamment à intensifier la prise en charge des maladies rares. Selon l'OMS, la couverture sanitaire universelle consiste à ce que tous les individus aient accès aux soins dont ils ont besoin, tout en faisant en sorte que leur coût n'entraîne pas de difficultés financières pour les usagers. Sur proposition de ProRaris [Alliance Maladies Rares – Suisse], cette interpellation fut soumise au Conseil National en Septembre 2020.

Les problématiques citées sont en principe reconues et font partie du concept national maladies rares de l'Office Fédéral de la Santé Publique. Le Conseil fédéral vient de publier, en février 2021, un rapport intitulé « Bases légales et cadre financier visant à garantir la fourniture des soins dans le domaine des maladies rares » où il indique quels sont les modifications légales et le cadre financier nécessaire pour améliorer les soins dans ce domaine.

Comment s'articule le réseau suisse?

Afin de répondre de manière optimale aux besoins spécifiques des patients adultes avec MHM, des consultations spécialisées sont mises en place dans divers centres hospitaliers en Suisse. Ces consultations font l'objet d'une étroite collaboration et d'intenses échanges avec les collègues pédiatres des MHM. Ces consultations sont répertoriées sur le site <https://inbornerrors.ch/fr/> dans la section « Patients Adultes ». Au sein de la SGIM (Swiss Group of Inborn Errors of metabolism, www.inbornerrors.ch), il existe un sous-groupe; The Swiss Adult Metabolic Group, qui réunit les représentants de ces consultations spécialisées. L'intérêt de ces réunions est de pouvoir échanger à la fois sur les aspects, par exemple: 1) cliniques de prise en charge des patients (ex: cas complexes, nouvelles thérapies), 2) académiques (ex: études en cours, formation post-graduée) et 3) socio-économiques (ex: remboursement des thérapies, démarches auprès des caisses maladies). Ces réunions sont également l'opportunité de maintenir un lien étroit entre les différents intervenants.

Cas illustratifs

Phénylcétonurie (PCU) et grossesse

Femme de 28 ans connue pour une phénylcétonurie dépistée à la naissance en Belgique et traitée par régime spécifique durant l'enfance. Sous ce régime bien conduit, elle présente des taux de phénylalanine sanguins dans la cible et un développement psychomoteur tout à fait normal avec une scolarité sans particularité. A l'âge adulte, elle décide d'interrompre le suivi médical et arrête progressivement le régime ne voyant pas de différence sur son état général avec ou sans régime. Elle rencontre son partenaire à 27 ans et tombe enceinte par accident. Le couple déménage

en Suisse la même année pour raisons professionnelles. Elle a la notion que lors d'une grossesse les taux sanguins de phénylalanine doivent être contrôlés afin d'éviter des complications chez le bébé. N'ayant plus suivi le régime depuis plusieurs années, elle consulte l'unité métabolique pour MHM de l'adulte dans sa région.

La PCU (OMIM # 261600) est dépistée à la naissance et son incidence en Suisse est de 1:8000 (www.neoscreening.ch). L'hyperphénylalaninémie est due à un déficit en phénylalanine hydroxylase dont la fonction est l'hydroxylation de la phénylalanine en tyrosine en présence d'un cofacteur, la BH4. Il s'ensuit une accumulation de phénylalanine ainsi qu'un déficit en tyrosine, précurseurs de certains neurotransmetteurs. Non traitée, l'hyperphénylalaninémie provoque chez l'enfant un retard du développement psychomoteur sévère. Le traitement repose sur un apport contrôlé en phénylalanine (régime « PCU », pauvre en protéines naturelles) afin de maintenir le taux sanguin dans des normes établies en fonction de l'âge et permettre un développement cérébral normal¹⁰.

L'objectif du maintien du régime PCU à l'âge adulte avec une cible (< 600 $\mu\text{mol/l}$) a pour but la prévention d'éventuels troubles neuropsychologiques tardifs¹¹. Cependant ce régime est astreignant et le bénéfice n'est pas toujours évident pour les adultes, raison pour laquelle un nombre considérable de patients renoncent au régime. En revanche, la prise en charge des grossesses des patientes PCU est capitale en raison du risque d'embryopathie phénylcétonurique (microcéphalie, retard mental et cardiopathie congénitale). Afin de réduire ces risques, le régime PCU doit être appliqué avant la conception et maintenu jusqu'à l'accouchement avec une phénylalanine cible < 300 $\mu\text{mol/l}$ selon les recommandations suisses¹².

Catamnèse

Cette patiente était à 12 semaines de gestation lorsqu'elle a consulté le centre avec un taux de phénylalanine très élevé à 1250 $\mu\text{mol/l}$. En raison du risque d'embryopathie phénylcétonurique, le couple a préféré recourir à une interruption de grossesse. Ceci a eu un impact majeur sur la jeune-femme qui a fait une dépression sévère. Cette femme, qui a arrêté son traitement après transition vers l'âge adulte, aurait profité d'un suivi régulier avec suivi du régime avant de tomber enceinte.

Thrombocytopénie persistante avec légère splénomégalie

Un homme de 48 ans consulte son médecin généraliste suite à des épisodes transitoires de saignements du nez. Une thrombopénie isolée à 80G/L est révélée par la formule sanguine ainsi qu'une légère splénomégalie à l'échographie abdominale. L'IRM confirme la splénomégalie avec une taille de foie normale, ainsi qu'une infiltration de la moelle osseuse. Le diagnostic différentiel de maladie de Gaucher est suspecté. Dans ce contexte, l'activité enzymatique de la β -glucocérébrosidase dans les leucocytes est mesurée et s'avère abaissée.

Une analyse moléculaire du gène GBA révèle la présence de 2 variants pathogènes à l'état hétérozygote composite confirmant la maladie de Gaucher type 1 (OMIM # 230800). La thérapie de la maladie de Gaucher repose en 1^{ère} ligne sur la thérapie enzymatique de substitution avec perfusions intraveineuses toutes les deux semaines et nécessité d'une certaine infrastructure¹³.

Cette thérapie est coûteuse et ses coûts sont pris en charge par l'assurance maladie lorsque le diagnostic de maladie de Gaucher est confirmé et les manifestations de la maladie présentes. Toutefois il n'existe pas de consensus formel quant au démarrage du traitement chez les patients adultes avec maladie de Gaucher lorsque les manifestations sont légères et le patient pauci/asymptomatique¹⁴.

Catamnèse

Au sein de l'équipe interdisciplinaire spécialisée dans le métabolisme et avec le patient, il a finalement été décidé de commencer cette thérapie en raison des manifestations osseuses et de la thrombopénie, avec pour objectif le maintien de l'état de santé actuel et éviter (ou limiter) les complications d'organes cibles. Une fois le traitement mis en place, le suivi est maintenu à cette consultation spécialisée de la MHM chez l'adulte, où sont coordonnés les examens nécessaires pour contrôler le succès de la thérapie.

Douleurs musculaires et rhabdomyolyse induites par l'exercice

Un homme de 45 ans est connu pour une glycogénose de type V (ou maladie de McArdle, OMIM # 232600) diagnostiquée à l'âge de 41 ans à la suite d'une évaluation par un neurologue dans le contexte de douleurs musculaires avec une biopsie musculaire qui avait mis en évidence une déficience en glycogène phosphorylase musculaire¹⁵. Depuis lors, il n'a plus eu de suivi régulier chez ce médecin. Son nouveau médecin généraliste le réfère à la consultation spécialisée des MHM de l'adulte pour obtenir des conseils quant à la suite de la prise en charge.

A l'anamnèse, le patient se souvient avoir eu dans l'enfance de fréquentes pauses afin de se rétablir suite à des efforts physiques douloureux alors qu'il aidait son père dans la ferme familiale. Il y a 7 ans – plusieurs années avant le diagnostic – un épisode grave de myalgie s'était produit, après quoi le patient avait été immobilisé au lit pendant plusieurs jours. Le patient présente actuellement des symptômes typiques de la glycogénose de type V avec apparition rapide de myalgies, par exemple lorsqu'il marche plus vite ou qu'il monte une côte.

Il existe également un phénomène classique de «second souffle», c'est-à-dire qu'après une courte pause au début des symptômes musculaires, il se dit plus performant par la suite. La prise de glucides avant un effort planifié améliore les performances. Il avait déjà suivi quelques séances de physiothérapie par le passé, mais cela n'aurait pas amélioré de manière significative la situation dans la vie quotidienne, d'au-

Formation continue

tant plus qu'il n'avait reçu aucune recommandation de formation adaptée à sa maladie. Au niveau professionnel, il est soumis à un travail physique et atteint rapidement les limites de sa capacité à faire face au stress, ce qui a également entraîné des conflits au sein de l'équipe. Par crainte d'être licencié, aucune discussion avec l'employeur n'a eu lieu. La dernière fois qu'il a remarqué un assombrissement de l'urine, c'était il y a quelques mois, après un gros effort. Le laboratoire a récemment montré une augmentation massive des CK avec une fonction rénale conservée.

Au cours de la conversation, il devient évident que le patient a peu de connaissance sur la physiopathologie de sa maladie musculaire, sur les modalités d'entraînement et les mesures à appliquer.

Catamnèse

Suite à la consultation spécialisée des MHM et avec l'aide d'une physiothérapie adaptée et de brochures d'information, le patient a été instruit sur la manière de doser l'effort physique dans la vie quotidienne et au travail et de pouvoir ainsi l'adapter à ses possibilités. Avec l'aide d'une assistante sociale, la situation sur le lieu de travail a été désamorcée.

En résumé, ces trois cas ont illustré les difficultés autour de la transition et la perte du suivi à l'âge adulte, la prise de position face à certaines décisions thérapeutiques et enfin les conséquences possiblement négatives lorsque le diagnostic est posé à l'âge adulte sans qu'il soit suivi des informations et d'une prise en charge coordonnée entre spécialités. Nous soulignons ainsi l'importance de maintenir le suivi régulier de ces patients afin que les efforts mis en place dès la naissance et le succès qui en découle puissent se poursuivre à l'âge adulte. Lorsque le diagnostic de MHM est posé à l'âge adulte, il est essentiel d'avoir un centre spécialisé MHM qui soit intégré dans le suivi du patient. Une information et prise en charge adaptée peuvent avoir un impact majeur sur l'évolution de la maladie et sur la qualité de vie du patient.

References

- 1) Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, Blau N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med* 2019; **21**(1): 102-106. e-pub ahead of print 2018/06/10; doi: 10.1038/s41436-018-0022-8
- 2) Wilcox G. Impact of pregnancy on inborn errors of metabolism. *Rev Endocr Metab Disord* 2018; **19**(1): 13-33. e-pub ahead of print 2018/09/11; doi: 10.1007/s11154-018-9455-2

- 3) Werkgroep I. [Adults with an inherited metabolic disorder: a rapidly growing population with unique challenges]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2014; **158**: A7745. e-pub ahead of print 2014/08/07;
- 4) Lee PJ. Growing older: the adult metabolic clinic. *Journal of inherited metabolic disease* 2002; **25**(3): 252-260. e-pub ahead of print 2002/07/26; doi: 10.1023/a:1015602601091
- 5) Enns GM, Packman W. The adolescent with an inborn error of metabolism: medical issues and transition to adulthood. *Adolesc Med* 2002; **13**(2): 315-329. vii. e-pub ahead of print 2002/05/03;
- 6) Schwarz M, Wendel U. [Inborn errors of metabolism (IEM) in adults. A new challenge to internal medicine]. *Med Klin (Munich)* 2005; **100**(9): 547-552. e-pub ahead of print 2005/09/20; doi: 10.1007/s00063-005-1075-4
- 7) Sechi A, Fabbro E, Langeveld M, Tullio A, Lachmann R, Mochel F et al. Education and training in adult metabolic medicine: Results of an international survey. *JIMD Rep* 2019; **49**(1): 63-69. e-pub ahead of print 2019/09/10; doi: 10.1002/jmd2.12044
- 8) Hannah-Shmouni F, Stratakis CA, Sechi A, Langeveld M, Hiwot TG, Tchan MC et al. Subspecialty training in adult inherited metabolic diseases: a call to action for unmet needs. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; **7**(2): 82-84. e-pub ahead of print 2019/01/27; doi: 10.1016/S2213-8587(18)30369-3
- 9) Gariani K, Nascimento M, Superti-Furga A, Tran C. Clouds over IMD? Perspectives for inherited metabolic diseases in adults from a retrospective cohort study in two Swiss adult metabolic clinics. *Orphanet J Rare Dis* 2020; **15**(1): 210. e-pub ahead of print 2020/08/20; doi: 10.1186/s13023-020-01471-z
- 10) van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017; **12**(1): 162. e-pub ahead of print 2017/10/14; doi: 10.1186/s13023-017-0685-2
- 11) Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Molecular genetics and metabolism* 2014; **112**(2): 87-122. e-pub ahead of print 2014/03/29; doi: 10.1016/j.ymgme.2014.02.013
- 12) Ballhausen D, Baumgartner JM, Bonafe L, Fiege B, Kern I, Nuoffer JM. Swiss Metabolic Group: Recommendations pour le traitement de la phénylcé-tonurie et de l'hyperphénylalaninémie. *Paediatrica* 2006; **17**(2): 14.
- 13) Linari S, Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015; **12**(2): 157-164. e-pub ahead of print 2015/11/26; doi: 10.11138/cmbm/2015.12.2.157
- 14) Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2018; **68**: 203-208. e-pub ahead of print 2017/03/10; doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.008
- 15) Martin MA, Lucia A, Arenas J, Andreu AL. Glycogen Storage Disease Type V. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K et al. (eds). *GeneReviews*((R)): Seattle (WA), 1993.

En raison de la limitation du nombre de références, toutes les déclarations ne sont pas référencées. Une liste détaillée des références est disponible auprès des auteurs.

Auteurs

Dr. med. Christel Tran, Centre des Maladies Moléculaires, Service de Médecine Génétique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne
Prof. Dr. med. Andrea Superti-Furga, Centre des Maladies Moléculaires, Service de Médecine Génétique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne
PD Dr. med. Michel Hochuli, Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und Metabolismus Inselspital, Universitätsspital Bern

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.