



**HAL**  
open science

# Arrêt de l'enzymothérapie dans le cadre des MPSIIA : approche des questions éthiques soulevées par les nouvelles thérapies dans les maladies rares

Eugénie Yvonne, Sylvie Sarda

► **To cite this version:**

Eugénie Yvonne, Sylvie Sarda. Arrêt de l'enzymothérapie dans le cadre des MPSIIA : approche des questions éthiques soulevées par les nouvelles thérapies dans les maladies rares. *Ethique*. 2019. dumas-02513361

**HAL Id: dumas-02513361**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02513361>**

Submitted on 1 Dec 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

## **AVERTISSEMENT**

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de master. Il est gratuitement et librement mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie à des fins pédagogiques et de recherche en vue d'améliorer le partage et la diffusion des savoirs.

Ce document est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur conformément aux conditions imposées par la licence et dans le respect des dispositions prévues par le Code de la propriété intellectuelle (CPI, L122-4).

Il est prévu notamment une obligation de référencement et de citation précise du document lorsqu'il est utilisé ou employé comme source. Toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite ou autre contravention au respect du droit d'auteur est susceptible d'entraîner des poursuites (CPI, L 335-2-L 335-10).



UNIVERSITÉ  
**PARIS**  
**DESCARTES**

MEMBRE DE

**U-PC**  
Université Sorbonne  
Paris Cité

## UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DE MEDECINE

Année 2019

N° 2019M2REM12

**MEMOIRE DE MASTER 2 DE RECHERCHE EN ETHIQUE**

Présentée et soutenue publiquement le 17/06/2019

Par

**Eugénie SARDA**

### **Titre du mémoire : Arrêt de l'enzymothérapie dans le cadre des MPSIIA : approche des questions éthiques soulevées par les nouvelles thérapies dans les maladies rares**

Dirigé par le Pr Viallard Marcel-Louis et le Dr Brassier Anaïs

JURY

Mme le Professeur Marie-France MAMZER, PU-PH

Président

M. Marcel-Louis VIALARD, professeur associé

M. Bernard ENNUYER, chercheur HDR

Mme Caroline DESPRES, chercheuse

Mme Eva SEGURA, PhD ATER

M. Jean-Claude K. DUPONT, chercheur

Mme Charlotte NGO, MCU-PH

# **Titre du mémoire : Arrêt de l'enzymothérapie dans le cadre des MPSIIA : approche des questions éthiques soulevées par les nouvelles thérapies dans les maladies rares**

## **Résumé :**

La mucopolysaccharidose de type II est une maladie lysosomale entrant dans le cadre des maladies rares qui se caractérise par une atteinte multi-systémique et une atteinte cérébrale évolutive. Il existe deux formes de la maladie : la forme MPSIIA, la plus fréquente, représentant 2/3 des cas, elle est caractérisée par une atteinte neurodégénérative progressive, liée à l'X. Cette maladie est liée à un défaut enzymatique ; un traitement enzymatique substitutif par voie intra-veineuse a été élaboré grâce aux progrès de la recherche et l'idursulfase a obtenu l'AMM en 2007. Depuis 2007, la majorité des enfants diagnostiqués débute ce traitement, après confirmation diagnostique. Il a été démontré que ce produit ne passe pas la barrière hémato-méningée et n'a donc aucune action sur l'atteinte cérébrale globale. L'enzymothérapie a tout de même permis un changement de paradigme notable dans cette maladie, permettant le passage d'une maladie rare orpheline prise en charge de façon palliative à une maladie avec une perspective de traitement mais sans guérison effective. Malgré les avantages procurés par cette thérapeutique (notamment sur l'atteinte hépatique ou musculo-squelettique), la dégradation neurologique est inévitable et irréversible, associée à des troubles du comportements majeurs. On induit donc une sorte de chronicisation de la maladie avec une augmentation de la médicalisation en rapport. L'arrêt de ce traitement reste difficile en pratique et sujets de débats dans la littérature. Nous avons réalisé une étude qualitative afin d'identifier les différents éléments qui fondent en pratique la décision d'arrêt d'enzymothérapie et d'identifier les enjeux/tensions rendant difficile en pratique l'application de cette décision.

Le sens du traitement, l'hétérogénéité et l'incertitude globale, l'espoir et la responsabilité semblent être les grandes notions au cœur de ces décisions d'arrêt de traitement. Mais la création d'une alliance avec la famille, au cœur d'une réflexion et d'une information évolutive pourrait faciliter celles-ci.

## **Discipline :**

[Sciences du Vivant [q-bio] / Éthique/pédiatrie]

## **Mots clés :**

[mucopolysaccharidose de type II/enzymothérapie/ décision d'arrêt de traitement/nouvelles thérapies/ maladies rares/ finalité des soins]

# **Dissertation title : Ethical aspects of ERT withdrawal in MPSII management : illustration of new therapies issues in rare diseases.**

## **Abstract :**

MPSII, or Hunter syndrome, is a multisystemic and progressive X linked lysosomal storage disease. It is a rare condition with an incidence of approximately 1:80,000 births in France. Severe neurodegenerative forms (MPSIIA) are characterized by a progressive central nervous system involvement and a severe cognitive impairment with important behavioral disturbance. Intravenous Idursulfase is a specific ERT for MPSII and has been available for use in France since 2007. This drug has been shown to provide somatic improvements but do not cross the blood-brain barrier. Neurological symptoms and degeneration remain ineluctable and irreversible. Currently, we can notice a paradigm shift in the management of MPSII. In fact, historically MPSII has been an veryrare disease within specific treatment possibility, and management was palliative. But since ERT, we seemed to have induced chronicization and increased medicalization of patients by failing to cure and restore a normal condition. ERT withdrawal remains challenging and subject of debate in MPSII management despite the attempt of some guidelines.

The aim of the study was to investigate the motivations and ethical implications regarding ERT withdrawal decisions in France. We conduct a qualitative study during 6 months : 10 french experts in management of MPSII patients were invited to participate to a semi-structured interview with a specific guide, based on a review of literature. A thematic analysis was performed

We discuss how the aim of traitement, tolerance, cost, primary child interest, transparency, close follow-up without the facility of prescription, feelings of parents, over-optimism (hype), and the major uncertainty around evolution should be balanced and explain the issues and ethical challenges. Those ethical considerations revealed how new therapies can modify the natural course of a rare disease and bring new challenges for decision making for patient, caregivers, families and society.

## **Keywords :**

[new therapies/enzymotherapie/ withdrawal decision/ rare disease]

*« je vais définir ce qu'est, selon moi la médecine. C'est délivrer complètement les malades de leurs souffrances ou éteindre la violence des maladies, et ne pas traiter les malades qui sont vraiment vaincus par les maladies ». Hippocrate, L'art de la médecine. op.cit., Art, 3, p.101*

## Remerciements

---

Je remercie le Pr Viillard et le Dr Brassier pour leur accompagnement et leur aide précieuse pendant cette année,

Je remercie également l'ensemble de mes collègues de master 2 pour cette année riche en échanges et en partage,

Enfin, je remercie ma famille et mes proches pour leur aide et leur soutien indéfectible.

# Table des matières

---

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>5</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>9</b>
<b>PREMIERE PARTIE : CONTEXTE .....</b>	<b>11</b>
CHAPITRE 1 : LES MALADIES LYSOSOMALES.....	11
1. <i>Les maladies lysosomales : physiopathologie.....</i>	11
2. <i>Les mucopolysaccharidoses.....</i>	12
CHAPITRE 2 : UNE MALADIE RARE RESPONSABLE D'UN POLYHANDICAP .....	13
1. <i>Maladies rares : Définitions et enjeux .....</i>	13
2. <i>Les Plan nationaux maladies rares .....</i>	14
a. PNMR 1 et 2 : organisation des soins et de la recherche .....	14
b. PNMR 3 : .....	14
3. <i>Maladies rares et maladies lysosomales .....</i>	15
4. <i>Polyhandicap et soins palliatifs.....</i>	15
a. Définitions et épidémiologie .....	15
b. Étiologies et prise en charge palliative.....	16
CHAPITRE 3 : LA MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE 2 .....	18
1. <i>Aspects cliniques :.....</i>	18
a. Formes et diagnostic .....	18
b. Atteintes cliniques.....	19
2. <i>Évolution :.....</i>	21
3. <i>Prise en charge : .....</i>	22
a. Médicale :.....	22
b. Paramédicale :.....	24
c. Autre : .....	24
CHAPITRE 4 : L'ENZYMOTHERAPIE : TENTATIVE CURATIVE DANS UNE PRISE EN CHARGE PALLIATIVE.....	25
1. <i>Une nouvelle thérapie, l'enzymothérapie : grands principes.....</i>	25
2. <i>En pratique .....</i>	28
3. <i>Limites et effets indésirables .....</i>	28
a. Effets indésirables .....	28
b. Limites.....	29
4. <i>Un changement de paradigme et de nouvelles questions.....</i>	30
CHAPITRE 5 : LA QUESTION DE L'ARRÊT DU TRAITEMENT.....	32
1. <i>A propos de l'arrêt.....</i>	32

2. <i>Recommandations européennes et internationales</i> : .....	32
3. <i>Recommandations françaises</i> : .....	34
4. <i>CET MPS</i> .....	34
<b>DEUXIEME PARTIE : PROBLEMATIQUE ET METHODOLOGIE DE RECHERCHE</b> .....	<b>35</b>
CHAPITRE 1 : PROBLEMATIQUE DE L'ETUDE .....	35
1. <i>Problématique</i> .....	35
2. <i>Hypothèses de recherche</i> .....	35
CHAPITRE 2 : METHODOLOGIE DE L'ETUDE .....	36
1. <i>Etude quantitative : état des lieux en France</i> .....	36
a. Objectifs .....	36
b. Grille de recueil : .....	37
c. Démarches .....	37
2. <i>Etude qualitative</i> .....	37
a. Entretiens semi-dirigés .....	37
b. Population de l'étude .....	38
c. Protection des données .....	38
d. Analyse thématique .....	39
3. AUTRES .....	39
<b>TROISIEME PARTIE : RESULTATS</b> .....	<b>40</b>
CHAPITRE 1 : DONNEES QUANTITATIVES .....	40
CHAPITRE 2 : ANALYSE DES ENTRETIENS .....	40
1. <i>Entretiens</i> : .....	40
2. <i>Le sens du traitement en question</i> .....	40
a. Des effets positifs comme justification du traitement .....	42
b. Des contraintes et effets secondaires lourds : « <i>Venir se faire perfuser toutes les semaines, c'est quelque chose qui est chiant pour l'enfant</i> » .....	43
c. Une perte de sens amenant à évoquer l'arrêt du traitement .....	46
d. La question de la place de l'enfant .....	49
e. Vers une obstination déraisonnable ? .....	50
3. <i>Incertitude et hétérogénéité de la prise en charge</i> .....	52
a. Hétérogénéité de l'évaluation .....	54
b. Hétérogénéité de la prise en charge .....	55
c. Place de la temporalité .....	56
4. <i>Des freins à l'arrêt</i> .....	58
a. Liés aux médecins .....	60
b. Liés aux parents .....	63
c. Place du paramètre économique .....	66
5. <i>Des soutiens à la décision</i> .....	66
a. Place de la collégialité .....	68

b. Place de l'information .....	70
c. Lien avec les parents .....	72
<b>QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION .....</b>	<b>74</b>
CHAPITRE 1 : LIMITES ET BIAIS .....	74
CHAPITRE 2 : AUTOUR DES GRANDS AXES .....	74
1. <i>L'espoir</i> .....	74
2. <i>Du juste soin à la futilité des soins : la question de la proportionnalité des soins et de la finalité des soins</i> 77	
3. <i>Accepter l'incurabilité et accepter d'accompagner</i> .....	79
4. <i>Une responsabilité en question</i> .....	80
5. <i>Incertitude et Complexité de la décision</i> .....	82
6. <i>Nouvelles thérapies et maladies rares</i> .....	83
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>85</b>
<b>LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS .....</b>	<b>87</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>88</b>
<b>TABLE DES FIGURES.....</b>	<b>92</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>93</b>

## Introduction

---

Les maladies héréditaires du métabolisme à révélation pédiatrique sont la conséquence d'un déficit enzymatique sur une des nombreuses voies métaboliques du corps humain. Elles sont très nombreuses, plus de 500 maladies sont connues, mais il est admis qu'il en existe certainement beaucoup dont l'étiologie et les mécanismes restent encore à découvrir. La plupart d'entre-elles ont une origine génétique. Elles sont individuellement très rares puisque leur fréquence est de 1/5000 à 1/500 000.

La maladie métabolique la plus connue est la phénylcétonurie : grâce aux progrès scientifiques et médicaux, cette maladie est aujourd'hui dépistée chez tous les nouveau-nés à la maternité et les nourrissons atteints sont ainsi rapidement pris en charge, ce qui permet de limiter les retentissements cardiaques et neurologiques de la maladie, autrefois très sévères.

En 1917, le Dr Hunter décrit pour la première fois une maladie chez deux frères (1) : c'est la première description de la mucopolysaccharidose de type II (MPSII) qui s'appellera également maladie de Hunter, dont nous verrons par la suite les mécanismes et l'histoire naturelle.

Depuis cette première description, la recherche scientifique a permis le développement de véritables avancées thérapeutiques notamment dans le cadre des maladies lysosomales. Depuis plus de 10 ans, de nouvelles thérapies sont développées et intégrées au parcours de soins des enfants atteints de maladies rares, autrefois orphelines de traitement. La greffe de cellule souches, l'enzymothérapie ou encore la thérapie génique sont en plein essor.

Hippocrate disait : *« je vais définir ce qu'est, selon moi la médecine. C'est délivrer complètement les malades de leurs souffrances ou émousser la violence des maladies, et ne pas traiter les malades qui sont vraiment vaincus par les maladies »*(2). Aujourd'hui, on a l'impression qu'on sort de cette définition puisqu'on commence à traiter des maladies jusque-là incurables.

Ces nouvelles possibilités soulèvent alors de nombreuses questions notamment en ce qui concerne le prix de ces traitements, les effets secondaires qu'ils produisent, la mise en jeu du pronostic vital dans les cas de greffes, l'augmentation de la médicalisation qu'ils entraînent.

Afin d'aborder ces nouvelles questions, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la gestion de l'enzymothérapie dans le cadre de la MPSII, maladie dont l'histoire naturelle commence à être connue. Dans la pratique, nous avons plusieurs fois été confrontés à des difficultés dans la gestion

de l'arrêt de ce traitement : refus des parents, questionnements de la part des médecins sur le but de ce traitement, questionnements des soignants sur les difficultés pratiques de réalisation etc..

C'est pourquoi nous avons choisi d'étudier ces décisions d'arrêt d'enzymothérapie chez les MPSII et les enjeux éthiques qui peuvent y être associés, dans le but d'approcher les enjeux éthiques amenés par le développement des nouvelles thérapies dans les maladies rares pédiatriques

# Première partie : CONTEXTE

---

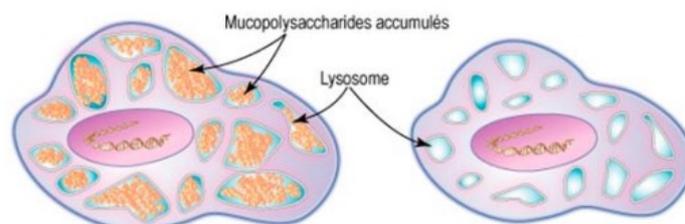
## Chapitre 1 : Les maladies lysosomales

### 1. Les maladies lysosomales : physiopathologie

Le lysosome est un organe cellulaire présent dans l'ensemble des cellules du corps humain (sauf les hématies) et responsable de la « digestion » et de la « détoxification » de la cellule. On pourrait le comparer à la « poubelle de tri de la cellule », il est responsable de la dégradation des composés inutiles ou toxiques grâce à de nombreuses enzymes(3). Une enzyme permet de catalyser une réaction et de transformer un produit A en un produit B. En cas de déficit enzymatique, le produit A n'est plus dégradé et s'accumule donc en amont de la réaction. Dans le cas des maladies lysosomales, les enzymes déficitaires du lysosome conduisent à l'accumulation de produits non dégradés dans le lysosome. On dit alors que le lysosome va se surcharger, se retrouver gonflé et pleins de ces molécules non dégradées, toxiques(4). Les maladies lysosomales représentent donc un groupe de maladies caractérisées par une accumulation dans le lysosome de macromolécules non digérées, responsables d'une augmentation de taille de ceux-ci et d'une surcharge cellulaire(3). C'est cette surcharge qui est responsable d'un dysfonctionnement cellulaire global secondairement ; en effet, les cellules se retrouvent comme engorgées par ces lysosomes surchargés et ne peuvent plus alors jouer leur rôle, voire peuvent mourir(3).

Plus d'une cinquantaine de maladies composent cette entité des maladies lysosomales, avec une incidence de 1/7,500 nouveau-nés vivants en France soit environ 150 nouveaux cas par an(5) ; on peut alors les classer selon le type de molécules accumulées et le type d'enzyme déficiente.

Figure 1 : Le lysosome et le lysosome malade dans la MPSII



*Figure 1  
A gauche, une cellule malade dont les lysosomes sont chargés de mucopolysaccharides (ou glycoaminoglycanes) accumulés. À droite, une cellule normale au sein de laquelle la dégradation et l'évacuation des mucopolysaccharides se fait correctement.*

Source : [Fiche explicative orphanet, La MPSII, Encyclopédie Orphanet grand Public, Octobre 2009, Dr Guffon et Bloch-Zuppan]

## 2. Les mucopolysaccharidoses

Les mucopolysaccharidoses et notamment celle de type II (MPSII), sujet de notre étude, font donc partie de ces maladies. Elles sont en lien avec un déficit de l'activité de certaines enzymes lysosomales normalement impliquées dans le catabolisme des glycosaminoglycanes (GAGs)(6). Ceux-ci sont des constituants normaux des membranes cellulaires à différents niveaux, que ce soit dans le tissu conjonctif, dans les cartilages, dans la cornée, dans les neurones ou dans la peau, et possèdent différents rôles que nous ne détaillerons pas ici(5)(3).

Dans le cadre de la mucopolysaccharidose de type II (MPSII), également appelée maladie de Hunter, c'est une enzyme nommée l'iduronate-2-sulfatase qui est déficiente(3). Ce déficit conduit donc, comme nous l'avons déjà vu, à l'accumulation progressive de GAGs dans le lysosome qui se gonfle, se surcharge de façon progressive et ce dans l'ensemble des tissus du corps sauf dans les globules rouges.

Contrairement aux autres types de MPS, la transmission génétique de la MPSII se fait selon un mode récessif lié à ~~l'~~X au chromosome X, par atteinte du gène IDS ; les patients atteints sont donc essentiellement des garçons, mais il existe de rares cas de femmes atteintes selon certains mécanismes génétiques complexes(3). La mutation de ce gène (dont les mécanismes peuvent être multiples), situé sur le bras long du chromosome X, est responsable de la production d'une protéine anormale ou incomplète rendant non fonctionnelle celle-ci et donc quasi nulle sa fonction d'enzyme (activité résiduelle selon le type de mutation et donc de déficit). L'incidence de cette maladie en France est de 1/80 000 à 1/130 000 naissances d'enfants de sexe masculin soit 5 nouveaux cas par an (3). C'est donc à ce titre une maladie rare, dont nous allons voir maintenant la définition.

Figure 2 : Rôle de l'IDS2

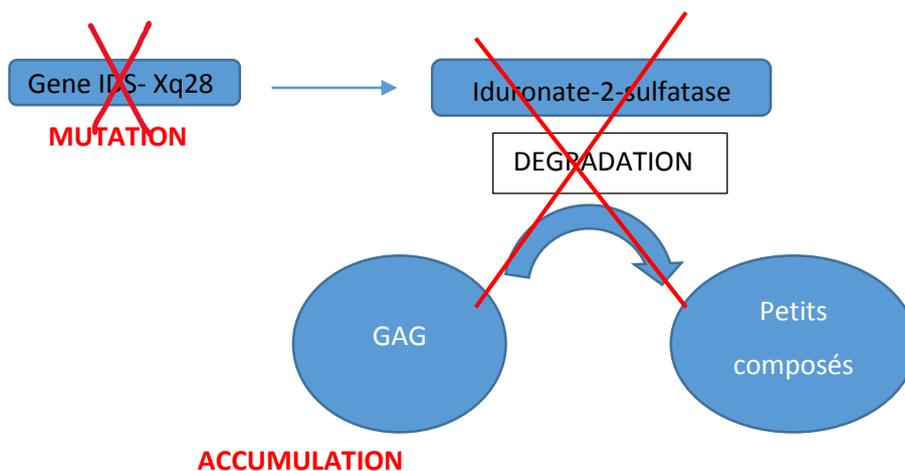


Figure 3 : Rôle de l'IDS2

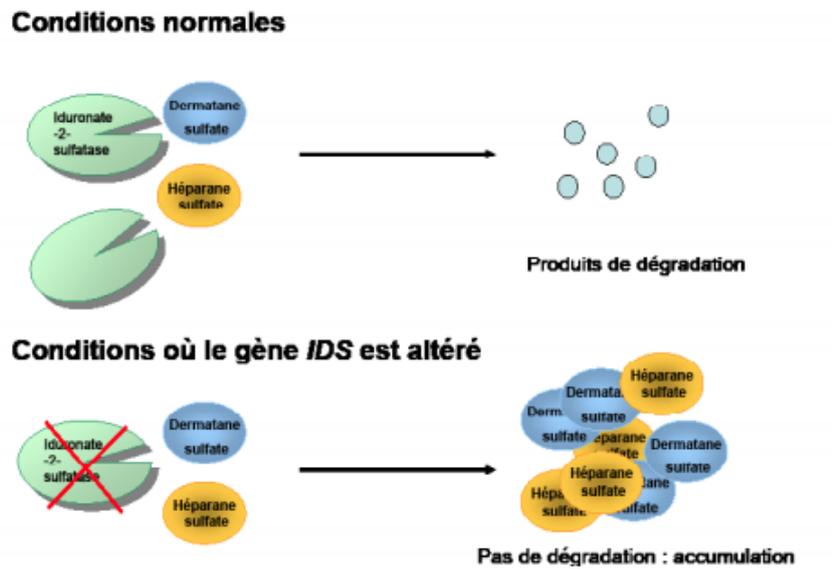


Figure 2  
Dans les lysosomes, l'iduronate-2-sulfatase a pour rôle de dégrader des déchets (de type mucopolysaccharides) qui sont appelés dermatane sulfate et héparane sulfate. Lorsque l'enzyme ne fonctionne pas, ce qui est le cas chez les malades, ces déchets s'accumulent et deviennent toxiques

Source : [Fiche explicative orphanet, La MPSII, Encyclopédie Orphanet grand Public, Octobre 2009, Dr Guffon et Bloch-Zuppan]

## Chapitre 2 : Une maladie rare responsable d'un polyhandicap

### 1. Maladies rares : Définitions et enjeux

Une maladie rare est une maladie qui atteint moins d'une personne sur 2000 en population générale, selon la définition issue du Règlement Européen sur les médicaments orphelins(7). Il existe actuellement environ 7000 maladies répondant à cette définition dont 75% touchent des enfants. Les difficultés rencontrées dans la prise en charge sont nombreuses et notamment liés au peu de connaissances spécifiques disponibles et au peu de cas de chaque maladie. Ces difficultés amènent souvent à une errance diagnostique longue, dans certains cas à des situations d'impasse diagnostique, à des difficultés d'accès aux soins et de prise en charge, etc.

Dans le cadre de la prise en charge de ces maladies, une organisation s'est donc mise en place sous l'impulsion de l'État et des associations de patients, par la création de 3 « plans national maladies rares (PNMR)» successifs pour permettre le développement de la recherche et des soins dans ces maladies.

## 2. Les Plan nationaux maladies rares

### a. PNMR 1 et 2 : organisation des soins et de la recherche

Le PNMR 1 (2005-2008) avait pour principal axe d' « Assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge pour les maladies rares »(8), le PNMR 2 (2011-2014) d' « améliorer la qualité de la prise en charge du patient, de développer la recherche sur les maladies rares et d'amplifier les coopérations européennes et internationales » (9).

La prise en charge de ces maladies s'est donc structurée grâce à ces deux plans : des centres de références pour la prise en charge des maladies rares (CRMR) ont été créés et labellisés. Ils sont composés de centre de références et de centres de compétences et permettent de coordonner le parcours de soins des patients atteints de maladies rares.

Un réseau d'informations pour les malades, mais aussi les professionnels, a pu être mis en place (Orphanet) et devenir une référence en termes de connaissances sur les maladies rares.

Des filières de santé maladies rares ont également été créées (FSMR) pour « offrir des prises en charge d'excellence, dynamiser l'offre d'enseignement et de formation et impulser le développement de la recherche et de l'innovation dans les CRMR ». Celles-ci sont également en lien avec les réseaux européens de références sur les maladies rares créés en 2017, permettant un échange des connaissances plus étendu. 23 FSMR ont ainsi été créées, 387 centres de référence et 1800 centres de compétences depuis 2004.

### b. PNMR 3 :

Le PNMR3 2018-2020 actuellement en vigueur, a pour objectif principal de « permettre un diagnostic et un traitement pour chacun » et a pour ambition de « partager l'innovation ».

Il s'articule autour de 5 ambitions (11 axes sont ainsi développés en ce sens(7) ) :

- Permettre un diagnostic rapide pour chacun, afin de réduire l'errance et l'impasse diagnostiques
- Innover pour traiter, pour que la recherche permette l'accroissement des moyens thérapeutiques
- Améliorer la qualité de vie et l'autonomie des personnes malades
- Communiquer et former, en favorisant le partage de la connaissance et des savoir-faire sur les maladies rares
- Moderniser les organisations et optimiser les financements nationaux.

### **3. Maladies rares et maladies lysosomales**

Dans le cadre des maladies héréditaires du métabolisme, qui comprennent les maladies lysosomales, 19 centres de références ont été créés dont 7 coordinateurs et 12 constitutifs. 47 centres de compétences ont également été labellisés sur l'ensemble du territoire français.

On trouve également une autre définition dans les textes de loi, celle de handicap rare, dans laquelle s'intègre également la MPSII. L'arrêté du 2 août 2000 relatif à la définition des handicaps rares (art D. 312-194) donne la définition suivante : « Sont atteintes d'un handicap rare les personnes présentant l'une des configurations de déficiences ou de troubles associés, dont le taux de prévalence n'est pas supérieur à un cas pour 10 000 habitants et relevant de l'une des catégories suivantes : 1. l'association d'une déficience auditive grave et d'une déficience visuelle grave ; 2. l'association d'une déficience visuelle grave et d'une ou plusieurs autres déficiences graves ; 3. l'association d'une déficience auditive grave et d'une ou plusieurs autres déficiences graves ; 4. une dysphasie grave associée ou non à une autre déficience ; 5. l'association d'une ou plusieurs déficiences graves et d'une affection chronique, grave ou évolutive, telle que : a) une affection mitochondriale ; b) une affection du métabolisme ; c) une affection évolutive du système nerveux ; d) une épilepsie sévère »(10).

La MPSII s'intègre donc pleinement dans le champ des maladies rares ainsi que du handicap rare, et plus particulièrement du polyhandicap dont nous allons revoir certaines définitions.

### **4. Polyhandicap et soins palliatifs**

#### **a. Définitions et épidémiologie**

Le terme polyhandicap a été défini pour la première fois dans les années 1980 par les Dr Zucman et Tomkiewicz. Il s'agit d'une définition française qui a permis une reconnaissance des besoins spécifiques présentés par ces patients particuliers (11)(10).

Cette première définition a amené à la définition la plus communément reconnue et utilisée aujourd'hui, celle du Groupe Polyhandicap France de 2002, identifiant le polyhandicap comme « la situation de vie spécifique d'une personne présentant un dysfonctionnement cérébral, précoce ou survenu en cours de développement, ayant pour conséquences de graves perturbations à expressions multiples et évolutives de l'efficacité motrice, perceptive, cognitive et de la construction des relations avec l'environnement physique et humain . Il s'agit là d'une situation évolutive d'extrême vulnérabilité physique, psychique et sociale au cours de laquelle certaines de ces personnes peuvent présenter de

manière transitoire ou durable des signes de la série autistique. La situation complexe de la personne polyhandicapée nécessite, pour son éducation et la mise en œuvre de son projet de vie, le recours à des techniques spécialisées pour le suivi médical, l'apprentissage des moyens de relation et de communication, le développement des capacités d'éveil sensori-moteur et intellectuelles, l'ensemble concourant à l'exercice d'autonomies optimales »(10).

D'un point de vue légal, le polyhandicap est évoqué pour la première fois dans le Code de Santé Publique dans les annexes 24 en 1989 comme « un handicap grave à expression multiple associant une déficience motrice et une déficience mentale sévère ou profonde, entraînant une restriction de l'autonomie et des possibilités de perception, d'expression et de relations », mais cette définition ne correspond finalement qu'aux « handicaps profonds »(12). Elle a été modifiée par la suite pour se rapprocher de celle proposée par le Groupe Polyhandicap France via le Décret n° 2017-982 du 9 mai 2017 relatif à la nomenclature des établissements et services sociaux et médicaux sociaux (ESSMS) accompagnant des personnes handicapées ou malades chroniques :

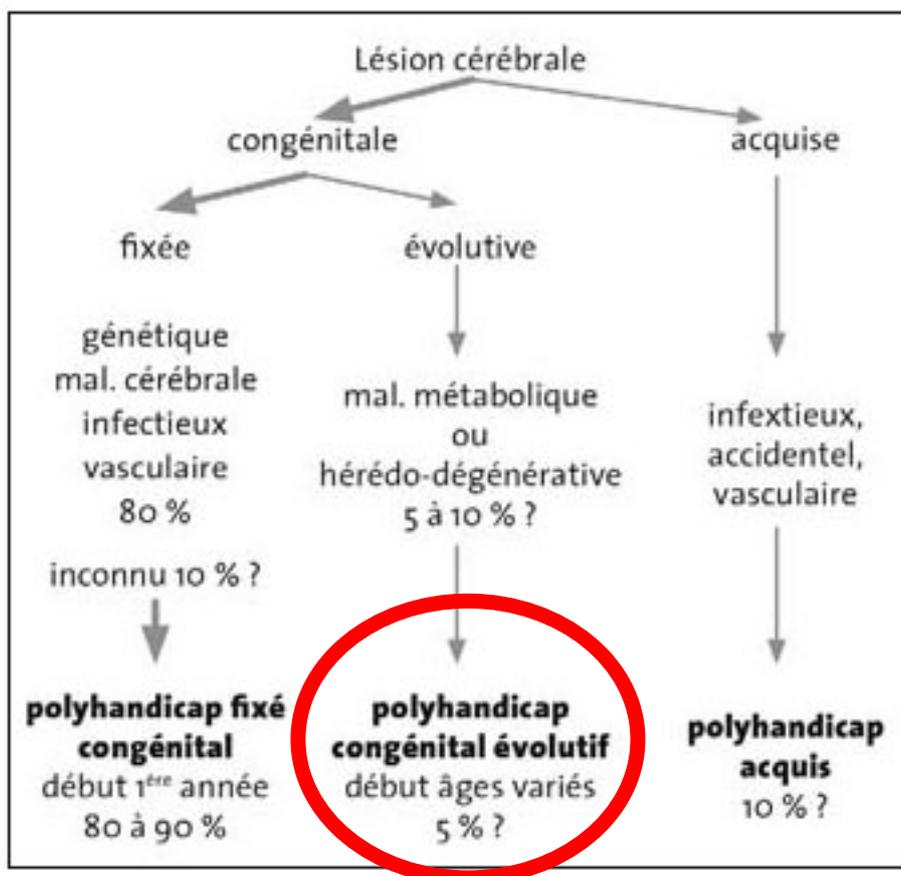
« Personnes polyhandicapées, présentant un dysfonctionnement cérébral précoce ou survenu au cours du développement, ayant pour conséquence de graves perturbations à expressions multiples et évolutives de l'efficacité motrice, perceptive, cognitive et de la construction des relations avec l'environnement physique et humain, et une situation évolutive d'extrême vulnérabilité physique, psychique et sociale au cours de laquelle certaines de ces personnes peuvent présenter, de manière transitoire ou durable, des signes de la série autistique »(13).

C'est donc un handicap sévère à étiologies variées dont le point commun est un dysfonctionnement cérébral intervenant à différents moments de la vie et du développement. L'association de ces deux déficiences principales entraîne donc, selon le degré d'atteinte et l'étiologie, une restriction de l'autonomie et des dépendances multiples ainsi que d'autres déficiences (sensorielles, psycho-comportementales ou somatiques). Ces patients présentent pour la plupart une grande fragilité somatique ainsi qu'un état de vulnérabilité physique, psychique et sociale ne devant pas empêcher leur reconnaissance comme personne à part entière, malgré l'absence de langage et d'autonomie décisionnaire(10). La prévalence du polyhandicap est évaluée entre 0.7 et 1.28% soit 880 nouveaux cas par an(14).

#### b. Étiologies et prise en charge palliative

Les étiologies du polyhandicap-sont multiples, le polyhandicap congénital évolutif lié à une maladie métabolique ou dégénérative comme définit par le Pr Ponsot, représentant 5 à 10% des cas de polyhandicap est celui qui nous intéresse puisque la MPSII entre dans ce cadre(10).

Figure 4 : Étiologies du handicap



Source : [D'après Ponsot G. La personne polyhandicapée. Laennec. 18 août 2017 Tome 65]

A l'heure actuelle, à défaut de traitements curatifs, la prise en charge des enfants présentant un polyhandicap comporte une grande part de soins palliatifs, au titre de soins de support.

En effet, les soins palliatifs peuvent être définis comme des soins actifs et complets, englobant les dimensions physique, psychologique, sociale et spirituelle. Le but des soins palliatifs est d'aider à maintenir la meilleure qualité de vie possible à l'enfant et d'offrir du soutien à sa famille. La prise en charge de ces patients doit donc être globale, pluri et transdisciplinaire afin de favoriser l'expression et le développement de leurs capacités cognitives, motrices, psychiques sans dégrader leur qualité de vie(15). Les soins curatifs (aigu/gestion des symptômes physiques) sont complètement intriqués dans une démarche et un projet de vie palliatif visant à apporter confort, soutien et développement, tout en limitant les « sur-handicaps » et fragilités physiques(16).

L'augmentation de l'espérance de vie des patients polyhandicapés, permise grâce à l'amélioration de leur prise en charge et aux progrès techniques médicaux, nous confronte au vieillissement de cette population et aux complications du polyhandicap (orthopédiques, digestives, pulmonaires cutanées

notamment). Les décompensations aiguës infectieuses, respiratoires ou épileptiques peuvent être mineures, récurrentes, conduire à une dégradation clinique ou mettre en jeu le pronostic vital du patient. Dans ces situations, l'incertitude est alors prégnante et amène l'équipe encadrant le patient à se poser de nombreuses questions notamment sur le projet et la qualité de vie du patient(17).

Après avoir revu ces définitions nécessaires à la bonne compréhension de la maladie, nous allons maintenant voir en détails les aspects spécifiques de cette maladie.

### **Chapitre 3 : La mucopolysaccharidose de type 2**

Nous avons déjà évoqué les aspects physiopathologiques et épidémiologiques de la MPSII qui a été décrite pour la première fois en 1917 par M. Hunter (1). Nous allons donc maintenant évoquer avec plus de détails les manifestations cliniques de cette maladie, son évolution et sa prise en charge.

#### **1. Aspects cliniques :**

##### **a. Formes et diagnostic**

Il existe deux formes de MPSII : la MPSIIA et la MPSIIB. La première forme, dite forme sévère, représentent environ 2/3 des patients tandis que la forme IIB dit phénotype atténué ne représente qu'un tiers des patients(6). La forme sévère est caractérisée par une atteinte multi viscérale marquée, associée à une atteinte neurodégénérative caractéristique.

Les patients qui nous intéressent pour cette étude sont ceux qui présentent la forme IIA, nous allons donc détailler la clinique de ceux-ci.

L'expression clinique des symptômes est très variable d'un individu à l'autre, c'est ce que l'on appelle la variabilité inter-individuelle. On dit qu'il existe une sorte de continuum phénotypique entre les différentes formes de la maladie allant de formes très sévères à certaines formes plus atténuées en termes de quantité, d'intensité ou de précocité des symptômes.

Le diagnostic de la maladie est habituellement réalisé entre 18 et 36 mois selon l'âge d'apparition des premiers symptômes devant un faisceaux d'arguments cliniques, associé aux dosages enzymatiques sanguin et urinaire spécifiques ainsi qu'à la recherche de la mutation génétique, qui signe le diagnostic(5).

## b. Atteintes cliniques

Nous avons déjà vu qu'il s'agit d'une atteinte multi systémique et progressive, celle-ci comprend donc(5)(6) :

- Une atteinte faciale : il existe une dysmorphie faciale caractéristique, avec infiltration du massif facial et des tissus sous-cutanés résultant en certains traits caractéristiques et une impression globale d'un visage infiltré.
- Une atteinte ORL : celle-ci est marquée par une infiltration globale des voies aériennes supérieures, responsable d'infections ORL récidivantes initialement (otites, angines etc.). Une surdité peut également se développer ainsi qu'un syndrome d'apnées du sommeil obstructives. Il existe une infiltration progressive de la trachée diminuant progressivement son calibre pouvant être responsable de grosses difficultés respiratoires, d'arrêt respiratoire et d'un risque anesthésique majeur (risque important d'arrêt en cas d'intubation). Il peut également exister une atteinte de la dentition et des gencives.
- Atteinte pulmonaire : Il peut exister des bronchites récidivantes et les patients peuvent développer une insuffisance respiratoire progressive nécessitant parfois une assistance ventilatoire.
- Atteinte de la croissance : une avance staturale est initialement habituelle dans les 2-3 premières années de vie. Il apparaît ensuite une cassure de la courbe staturo-pondérale avec stagnation staturale. Il existe également souvent une macrocéphalie.
- Atteinte osseuse : cette atteinte est caractérisée par une cyphose thoraco-lombaire ainsi que de multiples atteintes sur la globalité du système squelettique. L'atteinte est non seulement osseuse mais également articulaire, provoquant de multiples raideurs articulaires et un enraidissement articulaire progressif des petites et grosses articulations limitant ainsi la mobilité. L'aspect des mains peut également être caractéristique avec une campodactylie ou mains en griffe. On retrouve de nombreuses modifications spécifiques radiologiques.
- Atteinte ophtalmologique : les troubles visuels peuvent être plus ou moins sévères et spécifiques.
- Atteinte digestive : cette maladie est marquée par des troubles digestifs pouvant être plus ou moins sévères selon le stade de la maladie. Les patients peuvent présenter une alternance de diarrhées et de constipation. Les patients présentent également une hépatosplénomégalie (augmentation du volume du foie et de la rate) pouvant être importante et responsable d'une distension abdominale importante. Il existe également fréquemment des hernies ombilicales ou inguinales.

- Atteinte cardiaque : il existe des atteintes valvulaires responsables d'insuffisances mitrales ou aortiques.
- Atteinte neurologique : Les patients peuvent présenter un canal carpien précoce spécifique de la maladie. La MPSII est également caractérisée par un retard psychomoteur à partir de l'âge de 18-24 mois ; par la suite les acquisitions restent possibles mais très lentes ; entre 6 et 10 ans, on observe une perte progressive des acquisitions dans un tableau globale de neuro-dégénérescence. On assiste donc à une dégradation progressive, marquée par l'installation d'une déficience intellectuelle sévère associée à la perte des acquisitions motrices et responsable d'une grabatisation et de l'installation d'un état de polyhandicap. La dégradation neurologique est précédée dans cette maladie par des troubles du comportement, marqués par une agressivité et impulsivité importante que nous aborderons par la suite. Sur le plan neurologique les patients peuvent également présenter d'autres complications telles qu'une épilepsie, une hydrocéphalie ou une compression médullaire.

En synthèse, on peut dire que la maladie de Hunter est une pathologie multi systémique progressive caractérisée par une atteinte neurologique sévère dégénérative, avec au premier plan un trouble du comportement très invalidant se compliquant secondairement d'une atteinte motrice.

Figure 5 : Tableau clinique de la MPSII



Source : [D'après Shire et VML, plaquette d'information pour les médecins]

## 2. Évolution :

Comme nous l'avons vu, cette maladie est une maladie de surcharge et donc progressive ; il n'y a donc généralement pas de signes en période néonatale. La précocité des signes va dépendre de l'existence ou non d'une activité résiduelle enzymatique et est donc patient/mutation dépendante.

Classiquement, les premiers symptômes apparaissent dans les premières années de vie (entre 18 mois et 4 ans(18) ; 1,5 an en moyenne(19) ). Il s'agit principalement des infections ORL ou pulmonaires répétées, de l'installation d'une cyphose, d'une infiltration conduisant à une dysmorphie faciale, d'une hernie ombilicale et d'une hépatosplénomégalie (19).

Le diagnostic est habituellement établi entre 18 et 36 mois ; le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic final peut être long en raison de l'apparence commune des premières manifestations (hernie ombilicale, infections ORL sont des signes peu spécifiques et très fréquents dans la population pédiatrique générale).

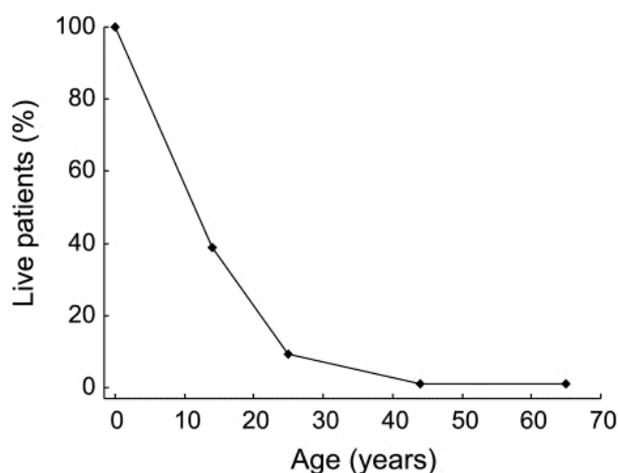
Le retard de développement psychomoteur devient très net entre 18 et 24 mois et les progrès sur le plan développemental ralentissent fortement à partir de cet âge-là avec un plateau entre 3 et 5 ans(20). Les troubles du comportement-apparaissent généralement entre 4 et 10 ans.

L'évolution est ensuite variable selon la forme de la maladie et complexe mais résulte, de par le processus neurodégénératif, en une perte progressive des moyens de communication et de la motricité globale. La perte de ces acquisitions est multifactorielle, elle est liée à la fois à l'atteinte neurologique mais également à l'atteinte articulaire et musculaire de la maladie(21).

Les dernières années de la maladie sont marquées par deux phases : une première phase où le trouble du comportement est au premier plan avec des comportements d'agressivité, d'impulsivité et d'opposition majeurs, très difficiles à maîtriser. Ce trouble du comportement nécessite souvent de multiples thérapeutiques médicamenteuses puissantes pour être partiellement contrôlé. La deuxième phase est celle de la perte d'autonomie avec une évolution vers un état de polyhandicap, de grabatisation avec déficience intellectuelle profonde, où le trouble du comportement ne peut alors plus s'exprimer de par l'atteinte motrice majeure. Les troubles de la déglutition, les troubles respiratoires et les complications du polyhandicap sont alors au premier plan.

Le décès intervient généralement dans la deuxième décennie, le décès étant d'autant plus précoce qu'est l'atteinte neurologique (21).

Figure 6 : survie des patients selon leur âge



Source : [Whiteman DA, Kimura A. Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future. Drug Des Devel Ther. 23 août 2017;11:2467 - 80.]

### **3. Prise en charge :**

#### **a. Médicale :**

L'atteinte de cette maladie étant multi-systémique, une prise en charge globale et pluridisciplinaire est nécessaire(5). Elle est, la plupart du temps, coordonnée par le pédiatre spécialiste en maladies métaboliques ou le neuro-pédiatre selon le lieu de vie de l'enfant.

Tout au long de l'évolution de l'enfant, le praticien référent, avec l'ensemble de l'équipe multidisciplinaire organise les différents actes chirurgicaux qui pourront être nécessaires (ORL, orthopédiques, dentaires, hernie...), les besoins de ventilation, d'appareillage moteur, ORL ou ophtalmo...

Tous les aspects de la maladie sont réévalués annuellement en milieu hospitalier selon les recommandations européennes et françaises(6).

Une prise en charge pédopsychiatrique peut également être nécessaire au vu des troubles du comportement qui vont se majorer au cours du temps et qui peuvent être très difficile à contrôler.

Voici le tableau de suivi des MPSII qui permet d'imaginer le déroulement de la prise en charge :

Figure 7 : tableau de suivi d'un enfant MPSII

<b>PES</b>	ou si signes neurologiques *	ans ou si signes neurologiques		ans ou si signes neurologiques	ans ou si signes neurologiques	l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques
<b>ENMG / VCN</b>	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques			Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques
<b>ECG +/- holter, échographie cardiaque</b>	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques
<b>EFR, spirométrie, TLCO, GDS</b>	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel		Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel
<b>Polysomnographie ou polygraphie</b>	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel
<b>Examen spécifique ophtalmologique</b>	Tous les ans	Tous les ans	Selon coopération	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans
<b>Audiométrie ou PEA</b>	Tous les 1 à 2 ans	Tous les 1 à 2 ans	Selon orientation clinique	Tous les 1 à 2 ans	Tous les 1 à 2 ans	Tous les 1 à 2 ans
<b>Test de marche de 6'</b>	Tous les ans sous traitement spécifique	Tous les ans sous traitement spécifique		Tous les ans sous traitement spécifique	Tous les ans sous traitement spécifique	
<b>Examen dentaire</b>	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans

Examens	MPSI	MPSII	MPSIII	MPSIVA	MPSVI	MPSVII
<b>GAGs urinaires</b>	Si traité : /6 mois la première année, puis / an	Si traité : /6 mois la première année, puis / an		Si traité : /6 mois la première année, puis / an	Si traité : /6 mois la première année, puis / an	
<b>Taux d'Ac pour TES</b>	/6mois la première année puis /an pendant 5 ans puis si effet indésirable	/6mois la première année puis /an pendant 5 ans puis si effet indésirable		Si effet indésirable lié à la perfusion	Si effet indésirable lié à la perfusion	
<b>Mesure activité enzymatique dans les leucocytes et étude du chimérisme</b>	Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an	Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an		Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an	Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an	Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an
<b>Radiographie de thorax</b>	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire
<b>Radiographies osseuses</b>	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)
<b>IRM cérébrale</b>	Si signe d'appel	Si signe d'appel	Si signe d'appel	Si signe d'appel	Si signe d'appel	Si signe d'appel
<b>IRM médullaire +/-</b>	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2		Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2	Tous les 1 à 3 ans après

Source : [PNDS 2016, prise en charge des mucopolysaccharidoses]

#### b. Paramédicale :

Une prise en charge paramédicale importante est nécessaire tout au long de la prise en charge de l'enfant. En effet, les besoins en kinésithérapie motrice ou respiratoire vont être importants, ainsi qu'en orthophonie ou psychomotricité pour favoriser le développement psychomoteur.

L'aide d'un ergothérapeute pourra aussi être utile pour l'adaptation au lieu de vie ou à l'école.

Un suivi psychologique pour l'enfant et ses parents peut également être bénéfique.

#### c. Autre :

Une prise en charge sociale de la famille est, bien sûr, nécessaire dans l'accompagnement et la progression du handicap.

Un des points clés est également la scolarisation de l'enfant. En effet, celle-ci doit pouvoir être adaptée à l'enfant et évoluer de façon concomitante à l'évolution de sa maladie. Ainsi, bien qu'on puisse imaginer une scolarisation initiale en milieu ordinaire, une scolarisation en milieu adapté (type ULIS) ou avec un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH) devra être envisagée. Un projet personnalisé de scolarisation (PPS) devra être établi en collaboration avec les parents, l'équipe éducative locale, un enseignant référent, la MDPH et les équipes soignantes(6).

Au fur et à mesure de la dégradation, une prise en charge en IME (institut médico-éducatif) sera le plus souvent nécessaire et à anticiper autant que possible au vu des délais de prise en charge dans ce type de structure(6).

Un des obstacles importants rencontrés par les professionnels et les parents dans la prise en charge de cette maladie est que l'existence de troubles du comportements majeurs, avec agressivité et impulsivité, rend extrêmement difficile l'intégration en collectivité de l'enfant. En effet, bien souvent, les structures spécialisées refusent ces patients en raison de ces troubles de comportement trop envahissants ou de leur trouble moteur non assez évolué pour les structures accueillant des polyhandicaps sévères. Certaines familles se retrouvent alors à devoir assumer quasiment exclusivement eux-mêmes la prise en charge de leur enfant.

Comme nous l'avons vu, la prise en charge de ces maladies est finalement palliative, en ce sens qu'il s'agit principalement d'un accompagnement de l'enfant et d'une gestion symptomatique de sa prise en charge en l'absence de traitement curatif efficace(18). Mais, une nouvelle thérapie a pu être mise en place en 2007 et est venue transformer la prise en charge de cette maladie : il s'agit de l'enzymothérapie dont nous allons maintenant étudier succinctement les principes.

## **Chapitre 4 : L'enzymothérapie : tentative curative dans une prise en charge palliative**

### **1. Une nouvelle thérapie, l'enzymothérapie : grands principes**

Grâce notamment aux PNMR mais aussi aux politiques européennes et internationales (orphan act, PIP), la recherche s'est beaucoup développée dans le domaine des maladies rares et de nouvelles thérapies ont été développées pour ces maladies dites initialement « orphelines ». Dans le cadre des maladies lysosomales, de nombreuses thérapies ont pu être évoquées telles que la greffe de cellules souches, les thérapies par molécules chaperonnes, la thérapie génique et l'enzymothérapie(22). Et c'est l'enzymothérapie qui a été mise en place.

Le principe du traitement est pour le moins assez simple : il s'agit de remplacer l'enzyme déficitaire par une enzyme exogène pour restaurer l'activité enzymatique manquante et ainsi empêcher la surcharge cellulaire qui en découle, dans le but de stopper l'histoire naturelle de la maladie. Cette idée, proposée en 1964 par Christian de Duve(22) a progressivement pu être développée et une enzyme exogène a donc pu être mise au point, l'idursulfase, également connue sous son nom commercial *l'Elaprase*.

Les premiers essais cliniques ont débuté en 1996. L'étude de phase I/II avait permis de montrer une amélioration significative des marqueurs biologiques de la maladie ainsi qu'une réduction du volume du foie, de la rate et une amélioration du périmètre de marche au test de marche de 6minutes(23) tout en confirmant la dose nécessaire et la sécurité du traitement.

Fort de ces résultats positifs, une étude de phase II/III été poursuivie (24) confirmant ces premiers résultats et ceux-ci se sont confirmés après prolongation de l'étude (25). Mais 53% des patients avaient présenté un effet indésirable dont 28,7% qualifié de sévère. Nous reviendrons par la suite sur ces effets indésirables.

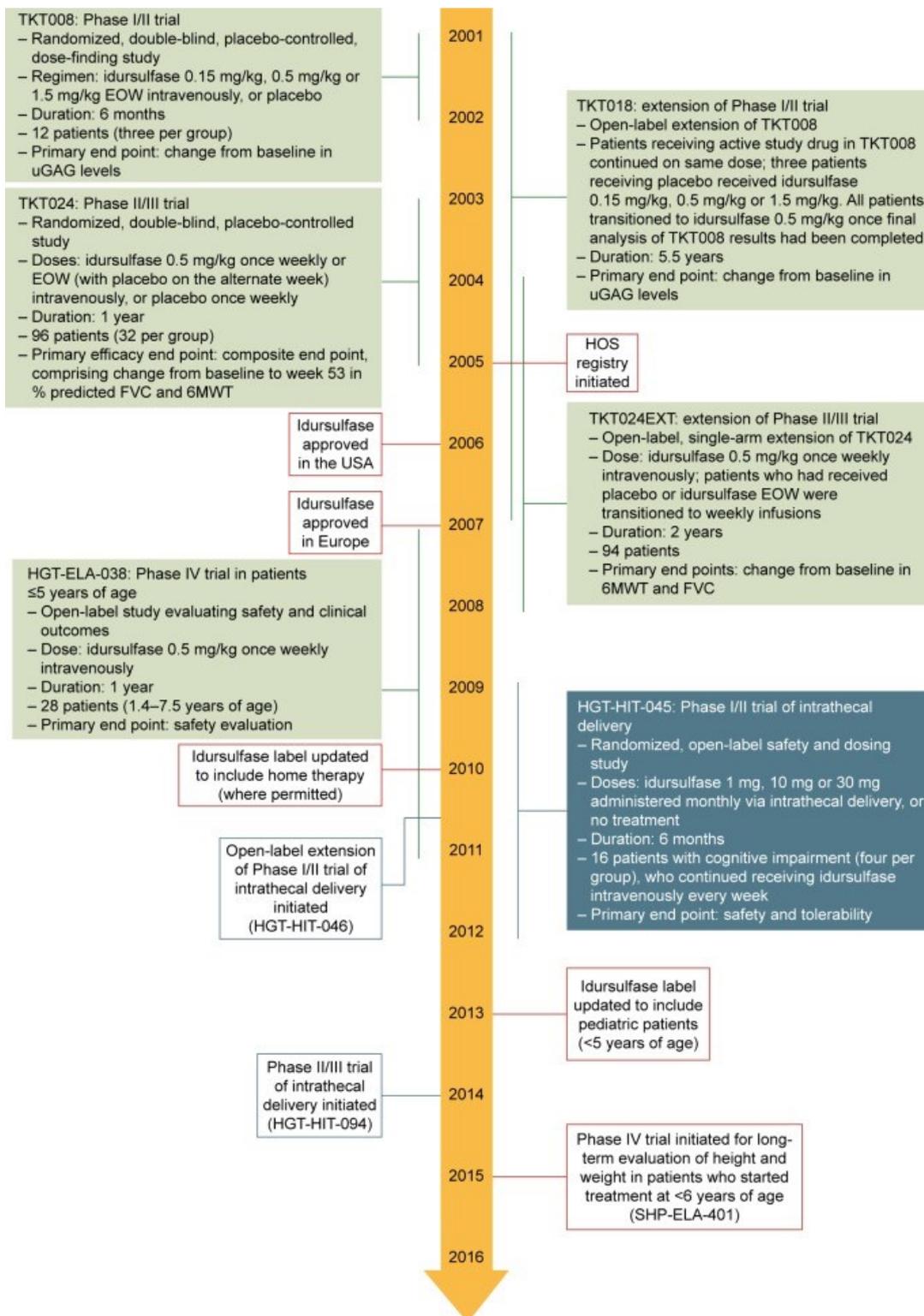
Devant ce « succès », première thérapeutique dans le cadre de cette maladie, porteuse d'un espoir certain, et également grâce aux lobbys et actions des associations de patients, l'Elaprase a rapidement obtenu les autorisations nécessaires de la FDA pour commercialisation aux Etats-Unis ainsi que l'AMM en France, sur la base initial de l'essai de phase I/II(26). L'obtention de l'AMM en France à partir de 2007 a permis sa mise en place pour tous les patients atteints de MPS2.

On peut également souligner que la connaissance de la maladie et de son histoire naturelle s'est construite de façon concomitante à l'élaboration de cette nouvelle thérapie ; son développement a

donc également permis une organisation et une construction des connaissances autour de cette maladie(26). Depuis, de nombreuses études sont venues compléter les premières afin d'affiner les connaissances sur la maladie, sur l'enzymothérapie et sur l'effet de celle-ci et ont permis d'élaborer des recommandations de prise en charge pour la MPS2. Celles-ci ont pu confirmer l'efficacité de l'enzymothérapie quant à l'amélioration de l'atteinte somatique globale et la nécessité de traiter les enfants le plus précocement possible pour une meilleure efficacité (27). Les dernières études ont même montré une amélioration en terme de survie chez les patients traités versus ceux non-traités, une première dans cette maladie(27).

Mais, malgré l'amélioration que l'enzymothérapie peut apporter, elle présente certaines limites. En effet, la molécule injectée est trop grosse pour passer la barrière hémato-méningée(5), l'enzyme exogène apportée ne peut donc pas agir sur le système nerveux central. L'atteinte neurologique de la maladie ne peut donc logiquement pas être améliorée et la dégénérescence du système nerveux est inexorable, ce qui, nous allons le voir, pose de nombreuses questions.

Figure 8 : développement de l'enzymothérapie



Source : [Whiteman DA, Kimura A. Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future. Drug Des Devel Ther. 23 août 2017;11:2467- 80.]

## **2. En pratique**

Les recommandations françaises de 2016(6), en accord avec les recommandations internationales et les dernières publications sur le sujet proposent donc :

- L'instauration de la thérapie par enzymothérapie substitutive (TES ou ERT) après validation de chaque cas par les experts d'un centre de référence ou de compétence
- Indication chez les patients présentant un diagnostic de MPSII à la posologie de 0,5mg/kg/semaine.

En pratique, il s'agit d'une perfusion de 3 à 6h selon la tolérance de l'enfant, sur voie périphérique ou plus généralement sur voie centrale (PAC, chambre implantable, nécessitant une pose chirurgicale avec anesthésie), au cours d'une hospitalisation de jour. Les enfants sont donc reçus une fois par semaine en milieu hospitalier en hôpital de jour.

Bien qu'initiales en centre de référence ou compétence, ces perfusions peuvent ensuite être réalisées en centre de proximité afin de limiter les déplacements pour l'enfant et sa famille.

Les perfusions à domicile sont pour le moment très difficiles à organiser en pratique, pour des raisons matérielles.

Il s'agit d'un traitement coûteux qui représente environ un budget de 100 000 dollars /an/enfant.

## **3. Limites et effets indésirables**

### **a. Effets indésirables**

L'enzymothérapie entraîne certains effets secondaires, notamment immuno-allergiques. Ces réactions sont deux types(5) (6):

- Immédiates : réaction de type anaphylactiques pendant ou au décours immédiat de la perfusion. Ces réactions ont un spectre large qui peut s'étendre de la simple fièvre, aux frissons et au choc anaphylactique. Les premières peuvent être contrôlées par un ralentissement du débit de la perfusion ou un arrêt de la perfusion, ou bien nécessiter un traitement par antihistaminiques ou corticoïdes tandis que le choc anaphylactique peut nécessiter un passage en réanimation. Si une telle réaction se poursuit, il faudra alors donner une prémédication à l'enfant chaque semaine avant qu'il ne reçoive son traitement.

- Retardées : dans les 12 à 24h suivant la perfusion. Elles sont plus souvent de l'ordre de l'éruption cutanée, d'une réaction pulmonaire de type asthmatiforme pouvant nécessiter des aérosols de corticoïdes. Les parents décrivent aussi parfois des troubles du transit avec douleurs abdominales liées à la perfusion ainsi qu'un inconfort marqué ou une asthénie importante.

Les réactions anaphylactiques immédiates impliquent la mise en place d'une prémédication plus ou moins lourde selon la gravité de la réaction initiale, à donner le plus souvent par les parents quelques heures avant la perfusion(6).

Ces réactions semblent être en lien avec la production d'anticorps dirigés contre l'enzymothérapie par l'enfant mais pas uniquement, sans que le mécanisme soit encore clair (27). La production de ces anticorps semble aussi diminuer l'efficacité de l'enzymothérapie(5) (28)

#### b. Limites

A ces effets s'ajoute la lourdeur en elle-même du traitement : l'organisation familiale demandée par une perfusion hebdomadaire nécessitant la présence d'un parent, y compris pendant les vacances, une perfusion d'une durée assez longue à supporter pour un enfant, le stress induit par le déplacement et la perfusion ... (5)

De plus, comme nous l'avons déjà évoqué, le traitement n'a pas d'action sur l'atteinte neurologique, ce qui constitue la limite majeure de celui-ci. En effet, la MPSII est une maladie neurodégénérative mais son traitement spécifique n'a pas d'action sur l'atteinte neurologique. Bien que permettant, nous allons le voir, une stabilisation et amélioration initiale, la maladie finit tout de même par progresser et l'atteinte neurologique par se développer.

Enfin, avec l'évolution de la maladie et la progression neurologique notamment, les perfusions peuvent devenir difficiles à réaliser de façon pratique en raison du trouble du comportement sévère que présentent ces patients : en effet, malgré les traitements neuroleptiques parfois puissants mis en place, ceux-ci présentent souvent une grande agitation associée à une impulsivité majeure et difficile à réguler ; il arrive alors fréquemment que ces patients arrachent leurs perfusions, ou soient difficiles à piquer sur le PAC etc.

Les perfusions sont alors parfois réalisées après sédation légère ou plus poussée ou bien même avec une contention.

#### 4. Un changement de paradigme et de nouvelles questions

Le développement de l'Elaprase a été une avancée majeure dans la prise en charge de cette maladie. Il s'agit du premier traitement effectif et spécifique de cette maladie et il représente une étape majeure dans le parcours de soins de ces enfants malades (26). L'enzymothérapie ne remplace bien évidemment pas tous les soins de support restant dans cette maladie, mais, elle représente une sorte de tentative de curatif dans une maladie dont la prise en charge était initialement uniquement palliative, comme nous l'avons déjà vu. Cette nouvelle thérapie a permis une augmentation de la survie des patients (27) mais a aussi engendré une augmentation de la médicalisation de ceux-ci (augmentation de ventilation, de chirurgie et d'anesthésies réalisées etc.) (5)(29).

Finalement, on pourrait résumer le traitement comme suit :

- Après mise en route du traitement : amélioration des symptômes, regain d'activité, rebond de croissance, diminution de la taille du foie et de la rate (d'autant plus que le traitement est débuté tôt et avant l'installation des symptômes).
- A 6 mois : amélioration sur le plan respiratoire et au test de marche de 6 min.
- Poursuite des améliorations jusqu'à 12-18mois de traitement.
- Au-delà de 12-18 mois de traitement : les améliorations observées deviennent plus lentes ainsi que les progrès de l'enfant, la maladie se stabilise et la maladie poursuit finalement sa progression, notamment neurologique.

On est donc passé dans une nouvelle « ère » pour cette maladie, l'ère de la possibilité d'un traitement curatif, apportant un nouvel espoir pour toutes les familles ainsi que les équipes soignantes confrontées à ces maladies. Mais, on l'a vu, l'absence de bénéfice neurologique du traitement pose de nombreuses questions notamment en comparaison avec sa lourdeur et ses diverses implications.

La première question est celle de la rationalité de traiter les patients présentant une forme sévère déjà évoluée sur le plan neurologique puisqu'en effet aucun effet du traitement n'est attendu sur ce plan là et aucun effet n'a été démontré à l'heure actuelle(30) .

Cette question s'est posée assez rapidement après la mise en place de l'enzymothérapie puisque de nombreux patients présentaient déjà une atteinte neurologique plus ou moins évoluée. Certaines familles ont pu noter une petite amélioration sur le comportement global de l'enfant qui semble plutôt pouvoir être attribuée aux améliorations sur le plan général (30)(29). Les experts de cette maladie et de ce traitement proposent donc depuis 2011, concernant les patients avec atteinte neurologique sévère, la mise en place de ce traitement pour une « période d'essai » limitée dans le temps (6 à 12

mois) , après discussion avec les parents établissant le fait qu'aucune amélioration neurologique n'est attendue mais que certains bénéfices extra-neurologiques permettant une amélioration de la qualité de vie peuvent être observés, et stipulant que le traitement et ses bénéfices seront réévalués de façon régulière afin de poursuivre ou non le traitement (30).

Ceux-ci proposent également que cette information soit mise par écrit afin de faciliter les échanges sur le long terme avec les parents(30). Dans les différentes publications disponibles sur le sujet, la discussion et l'échange avec les parents sont mis en avant et fondamentaux, que ce soit sur l'initiation du traitement, sur la notion de bénéfices du traitement ou sur son arrêt (30)(20)

La deuxième question soulevée par ce traitement est celle de l'évaluation de celui-ci et de ses bénéfices. En effet, peu d'outils d'évaluation ont été validés pour mesurer des améliorations en terme de qualité de vie, de confort, de comportement et ce notamment dans la population des patients avec atteinte neurologique sévère (30). L'avis des parents et de l'entourage est alors crucial et doit être pris en compte dans le cadre de l'évaluation du traitement (30). Mais le médecin doit aussi rester prudent face à l'évaluation des parents, puisque l'évaluation de ceux-ci peut également être extrêmement biaisée de par leur relation avec leur enfant et leurs sentiments et représentations du traitement.

Une des problématiques soulevées dans la littérature ainsi qu'en pratique est celle du poids du traitement ou « burden » en anglais. En effet, comme on l'a vu ce traitement est un traitement qu'on pourrait qualifier de lourd en terme de temps passé à l'hôpital, de contraintes pour l'enfant ainsi que pour les familles, d'autant plus que l'atteinte neurologique progresse(20)(31). Il est important de garder en tête que plus la maladie progresse et plus les troubles du comportement s'installent, plus les perfusions sont en pratique difficiles à réaliser. En effet, l'agitation que présentent ces enfants est parfois majeure et augmentée par les difficultés de communication de ceux-ci (avec le déclin cognitif, les enfants perdent toute capacité de langage oral) ; les perfusions sont donc souvent contraignantes, nécessitant un allègement de plusieurs heures qui doit souvent être facilité soit par une sédation soit par une contention. La notion de contrainte et de lourdeur du traitement semble donc devoir être évaluée de façon plus précise tout au long de l'évolution de la maladie afin de pouvoir augmenter nos connaissances sur la maladie et d'évaluer l'impact que cette évaluation peut avoir sur le traitement et notamment sur sa poursuite (26). En effet, l'arrêt de l'enzymothérapie est une question qui va se poser pour chaque patient et nous allons maintenant essayer de l'appréhender.

## **Chapitre 5 : La question de l'arrêt du traitement**

Comme nous l'avons vu, l'enzymothérapie est un traitement au long cours, mais ces effets semblent s'estomper au bout d'un certain temps. Et la maladie poursuit son évolution malgré le traitement.

Les dernières publications et recommandations dans le cadre de cette maladie tendent à s'accorder sur les indications de traitement, mais il n'existe à l'heure actuelle que peu de publications sur l'évolution à long terme des patients sous enzymothérapie et sur la notion d'arrêt du traitement. Cette notion est développée succinctement dans les dernières publications sur le sujet, tout en restant assez floue.

### **1. A propos de l'arrêt**

Peu de cas d'arrêts d'enzymothérapie sont rapportés dans la littérature : seuls deux articles provenant de la même équipe sont consacrés à l'arrêt de l'enzymothérapie dans cette maladie(32)(33). On trouve quelques publications concernant l'arrêt de l'enzymothérapie dans d'autres maladies similaires. Ces deux articles évoquent la possibilité d'un effet négatif de l'arrêt de l'enzymothérapie avec une dégradation des enfants rapide après l'arrêt, mais portent sur très peu de cas, et l'évolution naturelle de la maladie semble difficile à différencier des effets induits par l'arrêt de l'enzymothérapie (28).

Très peu de données scientifiques sont donc disponibles pour étayer les possibilités d'arrêt du traitement et il persiste une incertitude quant au devenir des patients après arrêt du traitement. Nous allons maintenant voir ce que les experts internationaux proposent sur ce point-là.

### **2. Recommandations européennes et internationales :**

Il existe différentes recommandations selon les pays sur la notion d'arrêt de l'enzymothérapie avec une forte influence du système de santé locale, liée au prix du traitement et de son remboursement.

Les recommandations anglaises proposent d'arrêter l'enzymothérapie :(34)

- en cas de mise en jeu du pronostic vital par le traitement ou par une autre pathologie,
- en cas d'échec des perfusions complètes ou de suivi non respecté,
- en cas d'atteinte neurologique progressive, après discussion avec les parents.

Les recommandations espagnoles sont les suivantes (35):

- Ne pas arrêter chez les patients avec forme « moyenne ».

- Réévaluation régulière du traitement et de ses bénéfices, nécessaire chez les patients avec atteinte neurologique sévère.
- Comités experts nécessaires pour évaluer les indications de mise en place et de poursuite de l'enzymothérapie.

Les recommandations européennes (18) de 2011 ne discutent pas de critères précis mais évoquent une réévaluation des bénéfices du traitement pour l'enfant et sur la qualité de vie avec les parents, la discussion entre le praticien et les parents devant guider la poursuite ou non du traitement.

Les recommandations Amérique Latine de 2014 proposent d'arrêter l'enzymothérapie dans les suivants :

- Maladie évoluée où l'enzymothérapie ne permet pas d'amélioration.
- Réactions associées à la perfusion sévères et non gérées par prémédications.
- Pronostic vital engagé par des comorbidités.
- Autre pathologie associée (cancer, maladie auto-immune).
- Chez les patients avec atteinte neurologique sévère :
  - après 6-12 mois s'il n'y a pas d'améliorations évidentes (à discuter avec la famille),
  - en cas de troubles du comportement importants exacerbés par l'enzymothérapie,
  - s'il y a un déclin neurologique sévère.

Les dernières publications américaines(26) proposent d'arrêter le traitement en cas de :

- Détection d'anticorps neutralisants rendant le traitement inefficace,
- Réactions anaphylactiques sévères non contrôlées,
- Décision de la famille ou du patient,
- Devant l'absence de critères clairement définis de ce qu'est une amélioration dans cette maladie et la possibilité d'aggravation à l'arrêt, encore peu étudiée, la possibilité d'arrêt doit rester une discussion entre le praticien et la famille et être réévaluée.

Il est donc maintenant clairement établi que le traitement doit être mis en place le plus tôt possible, afin de limiter le plus tôt possible les différentes atteintes de la maladie, et que l'absence d'amélioration neurologique attendue, ainsi que les limites du traitement sur le plan articulaire ou musculaire, notamment, devront faire remettre en question le traitement à un moment. Les différentes publications restent néanmoins assez vagues sur les critères devant faire réévaluer ce traitement, sur les bénéfices attendus et sur la possibilité d'arrêt. Les politiques publiques jouent également un rôle dans la prise en charge financière du traitement.

Ce qui semble émerger est l'importance de la discussion avec les parents et de leur avis sur l'existence ou non d'une amélioration liée au traitement. La décision d'arrêt de l'enzymothérapie doit alors émerger d'une discussion entre le patient, la famille et les praticiens experts de la maladie(36).

### **3. Recommandations françaises :**

Les recommandations françaises proposaient en 2016, au vu de l'ensemble des connaissances, d'arrêter le TES « sur la gravité et la progression de l'atteinte neurologique, lorsque le bénéfice apporté par le TES n'est plus celui attendu ou que le risque lié à la perfusion d'enzyme est trop important. Ainsi les réactions anaphylactiques mal contrôlées par les antihistaminiques et les corticoïdes peuvent conduire à l'arrêt du TES »(6).

Le PNDS , plan national de diagnostic et de soins, rédigé en 2016 pour la prise en charge des MPS, ajoute « dans ces situations, un avis auprès du CETMPS permet de prendre une décision collégiale qui peut servir d'appui à la décision dont le vécu est souvent complexe pour le patient et sa famille »(6). Les recommandations françaises vont donc dans le sens des diverses publications internationales mais restent assez vagues.

En effet, comme nous l'avons déjà vu l'évaluation du bénéfice du traitement semble être une donnée difficile à appréhender et être très subjective. Il en va de même pour la « gravité de l'atteinte neurologique ».

### **4. CET MPS**

Le CETL est le comité Le Comité d'Évaluation du Traitement des Maladies Lysosomales (CETL). Il s'agit d'une association de professionnels de santé, experts dans la prise en charge des maladies lysosomales ; une branche spécifique existe pour les mucopolysaccharidoses, le CETMPS . Il s'agit donc d'un comité d'experts qui se réunit régulièrement dans le cadre de la prise en charge de cette maladie rare et qui peut également donner son avis sur certains dossiers que ce soit concernant le diagnostic, le traitement à mettre en place ou la poursuite/l'arrêt du traitement.

# Deuxième partie : problématique et méthodologie de recherche

---

## Chapitre 1 : Problématique de l'étude

### 1. Problématique

L'enzymothérapie, bien qu'avancée majeure dans la prise en charge des MPS 2, pose de nombreuses questions et notamment celle de l'arrêt de ce traitement. En effet, l'absence de bénéfice neurologique remet en question le but du traitement bien qu'une amélioration des symptômes extra-neurologiques ait pu être observée même chez les patients avec atteinte neurologique sévère. Quand considérer alors que les bénéfices de ce traitement sont suffisants pour le patient, notamment par rapport aux risques associés et à la lourdeur du traitement ? Existe-t-il une sorte de consensus sur ce qu'on peut considérer comme une amélioration, un bénéfice chez ces patients, notamment en regard de la lourdeur et les contraintes que cette enzymothérapie implique, ainsi que des coûts qu'elle engendre, notamment pour la société ?

Toutes ces réflexions nous ont donc amené à formuler notre problématique de recherche :

Quels sont les éléments qui fondent la décision d'arrêt de traitement par enzymothérapie chez les patients suivis pour une MPS2 ou qui font questionner son maintien ? En quoi cette décision est-elle difficile à appliquer dans la pratique ?

### 2. Hypothèses de recherche

Nous avons alors formulé plusieurs hypothèses de recherche afin d'explorer cette problématique.

L'hypothèse principale de ce travail était que l'espoir engendré par l'arrivée d'une nouvelle thérapie du côté professionnel comme parental induit ce que l'on pourrait appeler une sorte d'« hyper-optimisme » thérapeutique, conduisant à une sur-évaluation des bénéfices et une sous-évaluation des risques(37).

Les hypothèses secondaires étaient :

- L'absence de données sur l'évolutivité après arrêt du traitement et la grande incertitude quant à l'évolution après arrêt de traitement incitent à maintenir ce traitement même s'il ne semble plus indiqué.
- L'évaluation du bénéfice en termes de qualité de vie, au moment de la dégradation neurologique, c'est à dire l'évaluation de la qualité de vie d'un enfant présentant un polyhandicap est subjective, et l'évaluation des risques et des contraintes sont propres à chaque situation et à chacun, rendant difficile une conduite commune et applicable à tous.
- Nous nous sommes également intéressés à la place du coût du traitement dans la prise de décisions et à la place à la fois des parents et des associations de patients dans celle-ci.

Afin de répondre à ces questions, d'explorer cette thématique et de tester ces hypothèses, nous avons décidé de réaliser une étude en deux parties.

La première partie était consacrée à réaliser un état des lieux des pratiques d'arrêt d'enzymothérapie en France à partir de l'étude des dossiers de patients, nous permettant d'avoir un tour d'horizon des patients concernés.

Dans la deuxième partie, nous nous sommes appliqués à étudier les décisions d'arrêt d'enzymothérapie au regard de notre problématique et de nos hypothèses, au moyen d'une étude qualitative dont nous allons évoquer la méthodologie.

## **Chapitre 2 : Méthodologie de l'étude**

### **1. Etude quantitative : état des lieux en France**

#### **a. Objectifs**

Nous avons réalisé une étude multicentrique rétrospective des pratiques d'arrêt d'enzymothérapie dans les différents centres français prenant en charge des patients MPS 2 et pour lesquels il y a eu une décision d'arrêt d'enzymothérapie. Les différents centres de références français ont donc été contactés par le biais des médecins référents. Devant les difficultés de réalisation pratiques et devant le peu de réponses obtenues, nous avons décidé dans un premier temps de limiter ce recueil aux deux centres parisiens qui réunissent de nombreux patients de province. Le recueil de données s'est donc fait sur l'Hôpital Necker et l'Hôpital Trousseau.

## b. Grille de recueil :

Une grille de recueil a été établie. Les dossiers de patients étudiés étaient ceux pour lesquels une décision d'arrêt d'enzymothérapie avait pu être mise en place.

Cette grille comportait plusieurs axes (Annexe 1) :

- Date de la mise en place de l'enzymothérapie par rapport au diagnostic
- Évaluation des explications données à la mise en place du traitement
- Évaluation des effets secondaires et tolérance du traitement
- Age de la dégradation neurologique et traitements mis en place
- Age de la première évocation de l'arrêt du traitement et date réelle de l'arrêt
- Raisons évoquées de l'arrêt
- Avis CET MPS pris ou non, avis d'une autre équipe
- Acceptation parentale

## c. Démarches

Dans le cadre de ce recueil, une déclaration simplifiée de type MR 004 a été faite fin février 2019 (Annexe 2)

Les patients de ces deux hôpitaux ont été informés que leurs données de santé pouvaient être utilisées dans le cadre de la recherche par une mention située sur chaque compte-rendu qu'ils reçoivent (depuis la mise en place des entrepôts de données de l'APHP et la mise en place du logiciel Orbis sur ces deux hôpitaux) ainsi que par une plaquette d'information disponible dans les services. Aucune opposition n'a été relevée sur les patients dont les dossiers ont été établis.

Les données ont été conservées sur un ordinateur personnel dans un fichier crypté uniquement accessible à la personne ayant recueilli les données.

Un formulaire de non opposition a été rempli pour chaque patient et placé dans le dossier des patients.

Un avis a également été pris auprès du Comité d'éthique de la recherche en pédiatrie de la SFP, l'avis a été soumis le 15 mars 2019.

## 2. Étude qualitative

### a. Entretiens semi-dirigés

Nous avons ensuite réalisé une étude qualitative visant à étudier les décisions d'arrêt d'enzymothérapie afin de tenter de répondre à notre problématique et de tester nos hypothèses.

Nous avons donc décidé de réaliser des entretiens semi-dirigés pour évaluer les pratiques des médecins en charge de ces décisions et recueillir leurs opinions concernant ces situations.

#### b. Population de l'étude

Nous avons choisi pour cette étude de nous centrer sur les praticiens qui prennent la décision d'arrêter l'enzymothérapie chez les MPSII en pédiatrie. Nous avons donc contacté les pédiatres spécialistes en maladies métaboliques ou en neuropédiatrie qui suivent habituellement ces patients et exercent dans un des 19 CRMR.

Nous les avons contactés initialement par le biais du CET MPS qui réunit les médecins travaillant sur cette pathologie, puis individuellement par mail.

Une lettre d'information (Annexe 3) leur a été adressée par mail, permettant d'expliquer les objectifs de l'étude et de leur participation.

Une grille d'entretien a été élaborée (Annexe 3) afin de répondre à la problématique et d'explorer les différentes pistes évoquées au regard de la littérature.

Après deux premiers entretiens tests, la grille a été modifiée afin de permettre des réponses plus larges. Des questions de relance ont été élaborées afin de dynamiser l'entretien. La première partie de l'entretien concernait des données de type épidémiologique (nombres de patients suivis, etc..) afin de resituer le contexte de pratiques du médecin, les questions suivantes concernaient les critères, les paramètres pouvant amener à réfléchir à un arrêt ou à questionner le maintien du traitement. La suite de l'entretien se composait de la narration d'une situation vécue par le médecin afin d'illustrer les problématiques de la décision, puis la dernière partie concernait les raisons de l'existence de difficultés d'application de la décision ainsi que les relations avec les parents.

#### c. Protection des données

Les entretiens ont duré entre 10 et 45 minutes. Ils ont été, après accord de chaque personne interviewée, enregistrés à l'aide d'un dictaphone et retranscrits textuellement à l'aide du logiciel Word. Les enregistrements et leurs retranscriptions ont été strictement anonymisés et classés par leur numéro de participation à l'étude.

Un consentement oral pour la participation et l'enregistrement était demandé à chaque entretien et une attestation de non opposition remplie pour chaque entretien par l'investigateur de l'étude.

Comme nous l'avons déjà vu, un avis a été sollicité auprès du comité d'éthique de la recherche en pédiatrie de la SFP.

Une déclaration au DPO de l'Université Paris Descartes a été faite, en conformité avec le RGPD (règlement 2016/79 du parlement européen et du conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données).

À tout moment de l'étude, le médecin participant pouvait exercer son droit de retrait comme mentionné dans la lettre d'information.

#### d. Analyse thématique

Nous avons ensuite réalisé une analyse thématique des entretiens retranscrits à l'aide du logiciel Nvivo, selon une approche inductive. L'ensemble des entretiens a été dans un premier temps encodé. Puis, nous avons réalisé un « codage thématique », c'est-à-dire que nous avons recontextualisé les codes obtenus et nous les avons regroupés en catégories pour leur donner un sens. Enfin, nous avons procédé au regroupement des différentes catégories en grands thèmes et nous avons tenté d'organiser les résultats en un ensemble en essayant de faire émerger les interactions entre les groupes. C'est pourquoi nous avons choisi une représentation sous forme d'arbres pour plus de lisibilité.

### **3. Autres**

Nous avons pu par ailleurs participer à la journée Réflexion Ethique du 18/12/2018 de la filière maladies rares G2M Maladies Héritaires du Métabolisme, qui s'est tenue à Marseille. Durant cette journée, de nombreuses thématiques concernant les maladies métaboliques ont été abordées, notamment celles concernant le dépistage néonatal ou encore la transition enfant-adulte. Une session a été dédiée à l'arrivée des nouvelles thérapies dans ces maladies et nous avons donc pu participer à cette table ronde.

## Troisième partie : Résultats

---

### Chapitre 1 : Données quantitatives

L'analyse des données quantitatives n'a finalement pas pu être réalisée. En effet, les données recherchées ont été difficiles à retrouver dans les dossiers notamment dans les plus anciens. Le nombre de données manquantes n'a pas pu permettre d'obtenir des résultats que nous aurions pu présenter dans ce travail.

### Chapitre 2 : Analyse des entretiens

#### 1. Entretiens :

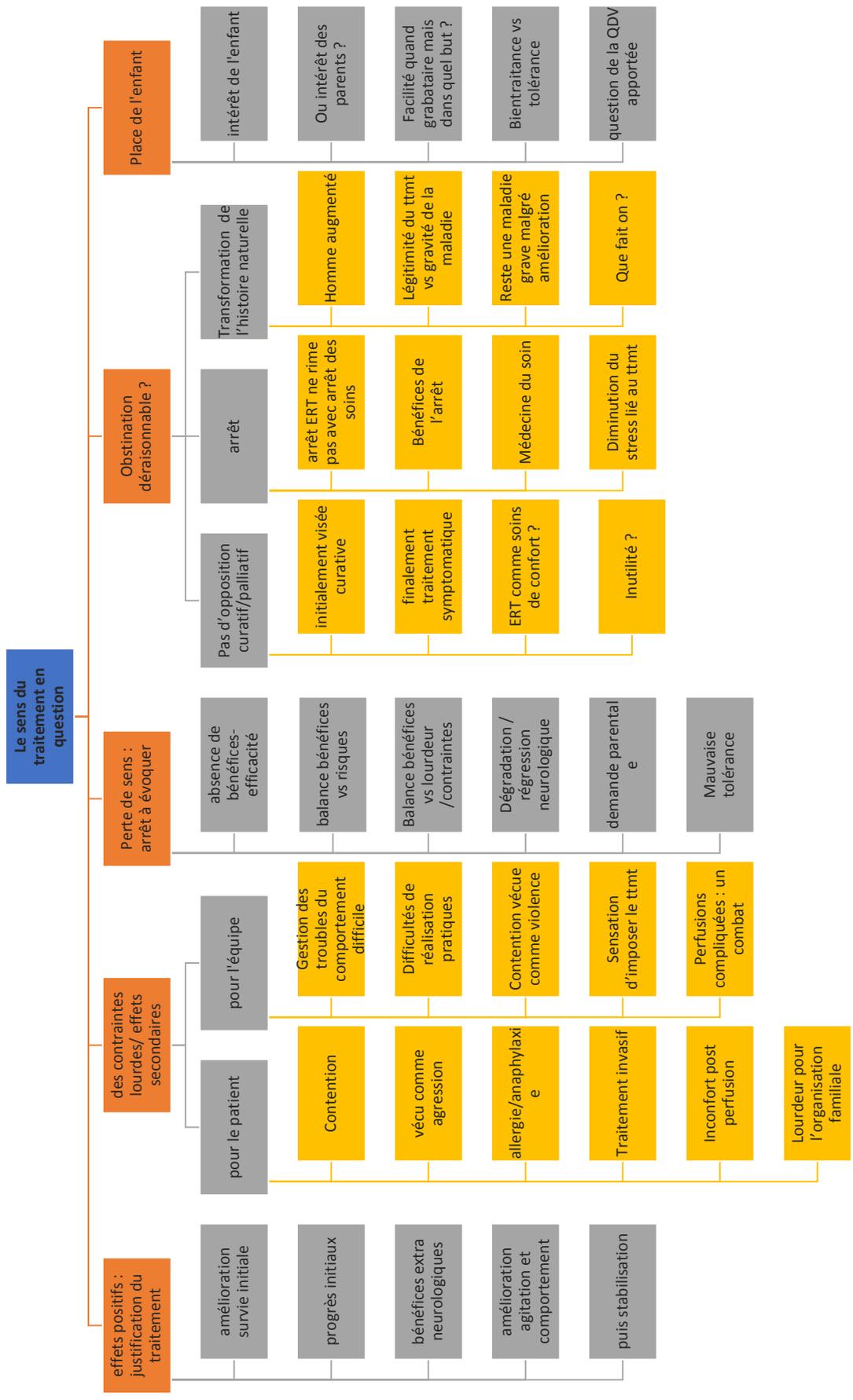
38 médecins ont été contactés via l'intermédiaire du CET MPS sur l'ensemble du territoire français et parmi les 19 CRMR. Après 3 relances par mail et par mail personnel, nous avons pu réaliser 10 entretiens semi-dirigés sur l'ensemble de la France, dans différents centres s'occupant de ce type de patients.

Il est à noter qu'une équipe sur toutes celles interrogées rapportaient ne jamais avoir eu de difficultés dans les décisions d'arrêt d'enzymothérapie prise avec ses patients, nous y reviendrons plus loin .

Nous allons présenter, pour les quatre grands axes que nous avons pu dégager, une représentation graphique des résultats dans un premier temps, que nous allons détailler succinctement par la suite et illustrer grâce à quelques verbatim issus des entretiens.

#### 2. Le sens du traitement en question

Un des premiers axes qui a pu émerger au décours des entretiens réalisés était celui du sens du traitement. En effet, celui-ci semblait, nous allons le voir, à la fois mal défini mais également évolutif et donc au cœur de la décision d'arrêt de traitement.



#### a. Des effets positifs comme justification du traitement

L'existence d'effets positifs, que ce soit en termes d'amélioration du confort de vie, de qualité de vie, en termes de progrès psycho-moteurs, de ralentissement de la progression de la maladie ou en termes d'espérance de vie, constituait pour un grand nombre de participants une justification du traitement :

*« Il y a quand même un bénéfice plutôt sur le plan de l'état général des douleurs, enfin franchement pour moi c'est clair quoi... »*

*« Mais enfin, moi je vois les enfants sous enzymothérapie, ils font quand même assez peu de complications, donc d'infections respiratoires ou ORL, alors qu'avant le diagnostic, lorsqu'ils sont diagnostiqués un peu tard, ils en font plein ; à partir du moment où on les met sous enzymothérapie ils ont certains points qui sont bien améliorés »*

Ces effets constituaient même pour certains une sorte d'obligation de traitement, une sorte de justification du traitement dans le sens où, puisqu'il existe une thérapeutique permettant certains progrès, il est du devoir du médecin de la proposer au patient :

*« Après, il y a quand même des effets, ces traitements ont un effet sur la qualité de vie. Les enfants sont mieux, on retarde une partie de la dégradation puisque malgré tout, ils sont en meilleur état général, ils ont moins d'autres soucis, donc on allonge un peu leur espérance de vie, on améliore aussi leur qualité de vie. Donc du coup, on ne peut pas non plus ne pas les traiter puisqu'il y a quand même des bénéfices »*

*« Mais on ne peut pas dire aux gens ça ne changera rien, sinon on ne ferait pas les traitements, il faut à un moment être logique ; donc si on les fait c'est parce que quand même ça améliore certains aspects et certains aspects qu'on peut juger secondaires ou périphériques »*

Ces bénéfices observés, qu'on peut qualifier d'extra-neurologiques ou périphériques semblaient constituer une avancée majeure dans la gestion de la maladie et dans son évolution :

*« j'ai l'image de patients qui barbotaient beaucoup beaucoup, s'asphyxiaient, devenaient bleus. On a plus ça maintenant donc quand même ça fait du bien à la famille et pour le patient »*

*« voilà mais moi j'avoue que les patients que j'ai vu avant l'enzymothérapie qui passaient les 4 dernières années de leur vie à barboter, à pas dormir à être asphyxique en permanence alors que maintenant on ne voit plus ça il y a quand même un bénéfice »*

Mais, ces effets plus ou moins importants, strictement extra-neurologiques étaient à mettre en balance avec des contraintes lourdes.

- b. Des contraintes et effets secondaires lourds : *« Venir se faire perfuser toutes les semaines, c'est quelque chose qui est chiant pour l'enfant »*

Les contraintes et effets secondaires du traitement ont été largement évoqués au décours des entretiens. On pouvait distinguer deux catégories : les contraintes et effets secondaires pour le patient et sa famille, ainsi que les contraintes pour l'équipe soignante.

- i. Patient et famille

Pour le patient et sa famille, le vécu comme une agression du traitement, la nécessité de contention parfois lourde (physique ou chimique), le caractère invasif du traitement ont été très souvent mentionnés :

*« Ça reste des agressions parce qu'il faut, bon en général, ils ont un KT central, donc il n'y a pas le souci de la piqure, mais malgré tout il y a les soucis du KT, malgré tout quand c'est des enfants, surtout dans la phase où ils ne sont pas encore complètement grabataires, mais ils ont des troubles du comportement, ils sont opposants et tout ça bah des fois ils faut des contentions, pour les piquer ils faut les tenir, ça hurle enfin il y a quand même toute une agression, c'est pas complètement anodin »*

On notera l'utilisation du terme « agression », non dénué de sens ; c'est en effet un terme extrêmement fort et qui en dit long sur les représentations médicales du traitement.

Le stress induit par ce traitement que ce soit pour l'enfant ou pour les parents posait également question dans la poursuite du traitement :

*« c'est un enfant qui avait un grand stress de venir à l'hôpital parce qu'il savait qu'on allait le maintenir pour la perfusion »*

*« après, c'est vrai que chez un enfant où on peut sentir un stress de venir à la perfusion, qu'il faut éventuellement lui donner des sédatifs, le maintenir, le contenir, qu'il y ait beaucoup d'infirmières autour de lui, c'est un grand stress et je trouve que c'est vraiment pas bien »*

Parmi les effets secondaires du traitement, il existait également des réactions allergiques plus ou moins sévères qui pouvaient remettre en question le traitement :

*« j'ai un autre patient pour lequel les perfusions sont très compliquées, il est allé deux fois en réanimation suite à des réactions pendant la perfusion, des très très grosses prémédications, vraiment des perfusions difficiles à contrôler »*

*« Soit il y a une mauvaise tolérance d'emblée, mais là on n'est pas tout à fait dans le même cas euh avec des réactions allergiques compliquées à gérer et à risques à chaque injection. Donc là bien sûr, (...) c'est plus une réflexion en fonction de la tolérance du médicament »*

D'autre part, certains médecins rapportaient aussi une dégradation du confort des patients après la perfusion en elle-même, compliquant leur retour à domicile: *« c'est souvent des enfant qui après la perfusion pendant 24h sont plus énervés, les parents disent qu'ils sont comme plus énervés qu'ils sont différents et qu'ils se plaignent souvent »*

Ces effets secondaires post-perfusion immédiats pouvaient rendre les parents eux-mêmes anxieux du déroulement du traitement : *« La maman, elle vivait ça vraiment comme 'oh la la le mercredi on va devoir venir, on ne sait pas comment va se passer la perfusion et en plus il va être pas bien après' donc c'était vraiment comme un peu vraiment la peine de venir à l'hôpital et en plus de savoir que ça allait pas bien se passer et qu'au décours l'enfant n'allait pas aller bien. Et ce n'était pas décrit que par les parents parce que, même quand c'était des patients qui allaient en centre ou à l'IME, les gens avaient remarqué que les enfants allaient moins bien ».*

Tout cela faisait donc remettre en question la tolérance globale du traitement, très souvent mentionnée par l'ensemble des participants aux entretiens, jusqu'à qualifier le traitement d'« *ingérable* ». En effet, le traitement semblait souvent être vécu comme une « *agression* » pour l'enfant, quelque chose qui lui était « *imposé, infligé* ».

*« On a des enfants à qui on a, bah oui, on inflige, c'est un terme un peu fort mais enfin, quand même, on met une enzymothérapie qui est lourde, qui nécessite d'aller à l'hôpital souvent, qui n'est pas dénuée bien au contraire d'effets secondaires et pour un bénéfice clinique qui est proche de l'infini zéro, quoi. Et donc, à ce moment-là, pourquoi imposer ça à une famille, à un enfant ? »*

Le dernier point concernant les contraintes liées au traitement pour le patient et qui n'était absolument pas négligeable, était les contraintes en termes d'organisation familiale, la lourdeur de l'organisation que ce traitement imposait : le déplacement à l'hôpital hebdomadaire avec parfois un trajet long pour un enfant présentant un handicap sévère, voire un polyhandicap ; la nécessité pour les parents d'adapter leur activité professionnelle ainsi que l'organisation de la famille en globalité ...

*« ce qui rentre en compte, c'est plutôt les contraintes d'organisation pour la famille, le temps partiel d'un des parents, les aides, voila, se libérer »*

*« c'est un patient qui n'habitait pas à proximité d'un hôpital pédiatrique, donc il était nécessaire qu'il fasse une heure de transport en ambulance aller et une heure retour pour bénéficier des injections ».*

Ce traitement semblait donc représenter une certaine lourdeur pour les familles, du point de vue des médecins. Ce terme de « *lourdeur* » est revenu très fréquemment dans les entretiens.

*« c'est à dire que ça reste lourd, ça reste une journée, une 1/2 journée d'hospitalisation toutes les semaines. Pour l'enfant comme pour la famille c'est lourd. »*

*« il y a des familles qui, de toute façon, ont organisé toute leur vie en fonction de l'enfant, et il y a des familles où on sent que c'est quand même une contrainte lourde, parce qu'il y a d'autres enfants »*

*« quand on a des familles qui ont il y a d'autres enfants, pour lesquels c'est douloureux de venir à l'hôpital toutes les semaines, c'est lourd de gérer tout ça ; ça peut jouer aussi dans l'atmosphère un peu d'arrêter un petit peu plus tôt ou un petit plus tard ».*

Il existe un terme en anglais « *burden* » qui rend bien compte de cette lourdeur à la fois pratique, réelle mais aussi psychique, qu'on pourrait traduire par fardeau : *« parce que quelque part, le fait d'être dans une enzymothérapie, ce n'est pas rien, c'est quand même une lourdeur, et donc souffrir c'est le burden en anglais, j'aime bien ce terme parce que je trouve qu'il représente vraiment quelque chose »*

## ii. Équipe soignante

Les contraintes induites par le traitement pour l'équipe soignante ont été également largement évoquées.

Ainsi, la gestion d'un enfant avec des troubles du comportement sévères s'avérait souvent très complexe en pratique : *« les troubles psychiatriques majeurs, des agitations avec des jours où il refuse les perfusions, les soins deviennent difficiles et où on se pose la question ».*

La nécessité d'une contention chimique ou physique était souvent vécue par les soignants très négativement, avec le sentiment d'imposer quelque chose à un enfant sans son véritable accord et donc comme une « *violence* » de leur part.

*« Et les perfusions sont arrêtées depuis l'été dernier parce que ça devenait un combat ingérable de devoir les maintenir, enfin ça n'avait plus aucun sens, un combat, de la violence, des hurlements ... » ; « les infirmières aussi, pour lesquelles à un moment ça devient extrêmement pénible de perfuser un enfant en pensant que ça ne sert à rien. Euh, ça c'est lourd aussi ... » .*

Cette notion de perfusions devenant un « combat » a été décrite au cours de plusieurs entretiens, notamment au moment de la dégradation neurologique des patients et de la majoration des troubles du comportement.

*« souvent, c'est des enfants qui se laissent pas faire à ce moment pour la perfusion, donc il faut être à 5 pour les immobiliser pendant 4h »*

*« puis en effet, les difficultés si les enfants ont déjà de gros troubles du comportement, qu'il faut être 5 pour les attacher, qu'il faut être 5 et qu'on a peur de mettre de l'hypnovel pour débiter une perfusion et qu'il faudrait les sédater pour débiter une perfusion »*

Ces tensions semblaient donc amener également un stress pour l'équipe soignante dans sa globalité :

*« donc ça complique et la prise en charge et ça met un stress effectivement pour l'équipe infirmière et pour les parents effectivement qui voient que l'enfant ne tolère pas bien la perfusion »*

*« Là on a eu récemment un cas où les infirmières se battaient en fait à chaque fois pour le reperfuser »*

Finalement, ces difficultés semblaient être difficiles à surmonter et à tolérer pour l'équipe soignante, rendant le traitement en lui-même difficile à effectuer en pratique.

*« Ce n'était juste pas possible, une fois sur deux il avait une perfusion à moitié, une fois sur deux il y a du produit qui diffusait une fois sur deux. Bref. »*

*« C'était tellement horrible de faire les perfusions »*

### c. Une perte de sens amenant à évoquer l'arrêt du traitement

Quels étaient alors les paramètres ayant amenés les praticiens à évoquer un arrêt du traitement ou du moins un espacement des perfusions ?

Plusieurs critères ont été évoqués qui rendaient compte de la perte de sens progressive du traitement, que nous allons maintenant évaluer brièvement.

Une des premières questions était celle de l'efficacité, de l'absence de bénéfices. En effet, bien qu'au début, on l'a vu, une certaine amélioration existe, il arrive un moment où l'efficacité du traitement est remise en question par les praticiens eux-mêmes. Les bénéfices semblent s'amenuiser au fur et à mesure des années.

*« Parce que, alors que ça ne servait plus à rien parce qu'il était ... plus de contact plus de ... Donc c'était à la fois inutile, mais à la fois un traitement de soutien mater..., parental »*

*« Donc, à un moment, quand on sent que tout le monde a le sentiment que ça devient inutile, sur le fait qu'il n'y a pas d'amélioration neurologique... »*

*« Euh, le bénéfice après, à la fin, devient un peu que sur les gênes respiratoires, les gênes ORL et ces aspects-là, et après, quand on arrête là, se dire, est ce que ça vaut le coup de continuer pour que peut être pfff... il soit un peu mieux pendant 2 mois, 3mois, 6mois par rapport à la..., toute la charge que ça représente pour l'enfant et toute sa famille »*

Le deuxième paramètre était celui de la dégradation neurologique, et notamment de la régression neurologique qui semble rendre inutile le traitement ou en tout cas remettre en cause son utilisation puisqu'aucun effet neurologique n'est attendu. En effet, la dégradation neurologique signe le fait que la maladie reprend le pas sur le traitement et continue son évolution pour elle-même. Quel est alors le sens de la poursuite de ce traitement ?

*« Par rapport au fait que l'enfant est en train de perdre la marche, la station assise, la déglutition, etc. » ; « mais c'est vrai que quand il y a une dégradation neurologique qui paraît importante... Quand l'enfant ne marche plus, gagner en mobilité, gagner en ... n'a plus d'intérêt quoi, puisque de toute façon il n'est plus capable de lui-même de manger, de se servir de sa cuillère, qu'il bouge un peu mieux ou un peu moins, il n'y a pas de bénéfices » ;*

*« Et après, quand l'enfant se détériore, qu'on a pas forcément beaucoup ou plus du tout de contact avec lui, voire plus du tout, qu'il est dans sa phase autisme, à ce moment-là, est-ce que pour moi il faut avoir une discussion avec les parents en leur disant quel est bénéfice de le faire venir une fois par semaine, souvent avec des troubles du comportement (...) est ce qu'il y a vraiment un intérêt à poursuivre l'enzymothérapie ou est-ce que, puisque la dégradation cognitive est en train de s'accélérer, on laisse les choses avec les organes augmenter de volume y compris sur la voie ORL avec un risque d'arrêt respiratoire ? »*

C'est finalement une balance entre les bénéfices, les risques et les contraintes du traitement qui semblait décisive dans la décision d'arrêt de traitement. Quand la tolérance du traitement devenait trop mauvaise et lourde pour le patient et sa famille en regard du peu de bénéfices pour le patient ; c'est à ce moment que semblait se poser la question de l'arrêt de l'enzymothérapie. Cela a été évoqué dans tous les entretiens réalisés dont voici certains extraits :

- *« Bah, c'est l'absence d'efficacité et la lourdeur du traitement complètement déraisonnable par rapport à une efficacité complètement nulle. »*
- *« mais c'est plutôt la lourdeur des perfusions hebdomadaires en corrélation, enfin comparée à la perte de bénéfice du traitement »*

- « *c'est d'essayer d'évaluer bénéfices - risques au moment où on commence à se poser des questions et au moment où on se dit, bon là c'est vraiment plus la peine, et là, quand vraiment on se dit que ça vaut plus la peine, c'est essayer de sentir un peu les parents eux, comment ils perçoivent les choses* »
- « *qu'est-ce que c'est vraiment en termes de qualité de vie venir se faire perfuser toutes les semaines ? C'est quelque chose qui est chiant pour l'enfant. Et effectivement est-ce que ça vaut le coup chez l'enfant qui finalement se dégrade, et où on ne voit pas de bénéfice de cette enzymothérapie.* »
- « *donc on s'est questionnés sur l'intérêt qu'il pourrait y avoir, compte tenu de la fragilité du patient, du retentissement que pourrait avoir sur son état général ces transports répétés et le risque qu'il prenait en allant en hôpital de jour régulièrement auprès d'autres patients qui avaient des pathologies diverses variées, donc on s'est questionnés sur tout ça.* »
- « *Bah, c'est les facteurs de qualité de vie, c'est à dire mettre dans la balance entre le poids du traitement, les difficultés et les inconvénients liés au traitement, l'inefficacité de ce traitement et la vie de ce jeune pour lequel il n'y a plus de bénéfices attendus et un handicap qui se majore* »
- « *pareil c'est un rapport bénéfice / risque : si à chaque fois qu'on fait une perfusion, il fait un choc anaphylactique et, ou une fois sur deux, et que en parallèle à ça le bénéfice, n'est pas super ...* »

Il faut aussi noter que parfois, l'arrêt de l'enzymothérapie était venu d'une demande parentale, c'était assez rare mais deux cas ont été évoqués sur l'ensemble des entretiens réalisés.

On pouvait donc noter une sorte de perte de sens du traitement en lien avec la dégradation progressive de l'enfant et la diminution de l'efficacité, amenant à se poser la question de l'intérêt de la poursuite de celui-ci et de son utilité :

- « *même si on justifie en disant : mais voilà, si je pense à éventuellement l'arrêter c'est parce que, effectivement, on voit qu'il n'y a plus d'effet bénéfique pour votre enfant, que du coup c'est compliqué, il faut le faire venir toutes les semaines à l'hôpital pour quelque chose qui n'a pas de sens, qui n'a plus de sens pour lui maintenant, ça ne veut pas dire qu'il n'y en a pas eu jamais*»
- « *C'est comme les enzymothérapies dans les morquio (NB : autre maladie lysosomale). Est-ce que ça sert vraiment à quelque chose ou pas ?* »

- *« Et les perfusions sont arrêtées depuis l'été dernier parce que ça devenait un combat ingérable de devoir les maintenir, enfin ça n'avait plus aucun sens, un combat, de la violence, des hurlements, il arrachait tout, donc ça a été arrêté parce que son évolution neurologique et neuropsychiatrique et cognitive est telle que ça devient insupportable »*
- *« Ah moi, ça me questionne beaucoup. Moi, ça me pose beaucoup de problèmes les enzymothérapies sur les formes qui sont diagnostiquées tard et qui ont déjà une atteinte neuro, de me dire : est-ce que ça a un sens de prescrire un traitement qui ne va rien faire sur l'atteinte principale de la maladie, on ne va traiter que des symptômes périphériques. »*

#### d. La question de la place de l'enfant

La place de l'enfant dans cette décision s'est également posée, notamment lorsque l'enfant n'est plus en mesure de communiquer. Est-ce l'intérêt de l'enfant ou celui des parents qui doit primer dans la décision ?

Cette question a été soulevée de nombreuses fois et plus particulièrement lorsque les perfusions deviennent difficiles, quand l'enfant arrache ses perfusions etc.

La notion de bientraitance a alors été évoquée par plusieurs des médecins interrogés.

Un des éléments rapportés était également que les perfusions étaient plus facilement tolérées une fois que l'enfant était complètement grabataire avec peu de moyens de communication : est-il alors raisonnable de poursuivre le traitement ? La qualité de vie apportée justifie-t-elle alors le traitement ?

- *« ils n'arrivent pas forcément à se mettre quand même, je ne sais pas comment dire, à la place de leur enfant, enfin pour l'enfant, l'intérêt de venir à l'hôpital »*
- *« pour voir si son enfant, le patient, voir si il y a un intérêt ou pas, et vraiment recentrer par rapport à l'enfant »*
- *« plutôt au bout d'un certain temps, alors qu'on l'a vu au départ une amélioration de la qualité de vie parce que il y a une amélioration des symptômes on va dire viscéraux (...) et donc c'est au bout de quelques années, donc la réflexion entre le fait d'être perfusé, et toutes les semaines de perfusions longues qui sont complexes à faire par ce que le trouble du comportement est de plus en plus important, donc se pose la question de la bientraitance vis à vis de l'enfant, et de ce traitement, et d'autre part devant l'aggravation comportementale et l'apparition de troubles psychiatriques de plus en plus importants pour lequel il n'y aura aucun effet de l'enzymothérapie. Et pourtant ces troubles seront la cause majeure du handicap. »*

e. Vers une obstination déraisonnable ?

Derrière cette perte de sens qui semblait pour certains pouvoir être comparée à une obstination déraisonnable (« *alors, bah, pour un ou deux patients où je n'ai pas pu arrêter parce qu'il y avait ces difficultés-là, je trouve que c'est un peu limite, la question se pose vraiment* » ), se dessinaient plusieurs pistes que nous allons détailler.

i. Du curatif au palliatif : une opposition ou un continuum ?

Finalement, comme nous l'avons déjà vu, on pourrait dire que le traitement avait initialement une visée curative mais que l'on pourrait remettre en question puisqu'il n'y a pas d'action neurologique. Comment alors envisager le traitement : curatif ou finalement symptomatique ? Quelle est son utilité ? Cette question s'est posée de nombreuses fois dans les entretiens. Certains envisageaient finalement l'enzymothérapie comme un traitement symptomatique, utile pour le patient sur certains points pendant un temps donné. Cette évolution de conception du traitement permettrait d'éviter l'écueil de l'obstination déraisonnable.

A défaut d'un traitement curatif, l'enzymothérapie pourrait alors être envisagée comme un soin de confort, ce qui pose d'autres questions que nous expliciterons plus loin :

*« après, c'est un traitement qui a l'air un peu symptomatique finalement puisqu'on diminue l'encombrement, l'inconfort, mais c'est pas très, enfin, on les guérit pas »*

ii. Arrêt : forcément négatif ?

Nous verrons plus tard le vécu parental de l'arrêt et comment celui-ci pouvait intervenir dans la décision.

Mais ce qui ressortait également, c'était que l'arrêt des perfusions hebdomadaires pouvait aussi apporter un bénéfice certain pour le patient, notamment en termes de confort, ainsi que dans le fait de diminuer tout le stress lié aux déplacements, aux perfusions, etc. :

*« donc il y a un grand bénéfice sur le fait qu'il ne vient plus à l'hôpital toutes les semaines, il n'a plus ses troubles du transit et il est toujours marchant donc. »*

*« on trouve qu'il est mieux, qu'il est plus calme, qu'il y a moins de stress »*

De plus, il était important pour plusieurs médecins de rappeler que l'arrêt de l'enzymothérapie n'était pas synonyme d'arrêt des soins. En effet, la prise en charge se poursuivait, certes palliative, mais l'accompagnement et le soin apporté à l'enfant restait le même, dans une médecine centrée sur le soin et la relation entre le patient et le soignant :

*« on s'était dit : bah oui, mais si il y avait les soins de supports qui le connaissent, qui viennent vous voir en consultation, qu'on organise éventuellement une HAD qui puisse passer une fois par semaine et ce que ça, ça vous rassurerait et ce serait un élément qui ferait que, bah voilà, venir pour l'enzymothérapie c'est une chose, mais on peut aussi dire on arrête le traitement mais on continue à faire, à s'occuper de votre enfant »*

*« On est plus que de la technique, on n'est plus sur de la technique, mais sur la, le ressenti, le bénéfice-  
risque, c'est l'évaluation un peu personnelle à chacun, l'aspect, l'aspect humain et la médecine »*

*« comme si on pouvait pas proposer autre chose alors qu'on peut continuer à suivre les patients, hein ?  
même si on arrête le traitement spécifique, y a tous les autres traitements »*

### iii. Transformation de l'histoire naturelle de la maladie

Pour finir, une transformation de l'histoire naturelle a pu être observée depuis le début de la mise en place de l'enzymothérapie, soit depuis 10 ans. Et la question qui se pose derrière est celle du « que fait-on ? » ? En effet, la mise en place de ce traitement a permis une amélioration de certains symptômes, de la qualité de vie à un moment donné, exigeant aussi une augmentation de la médicalisation de ces enfants, mais dans quel but ? Ainsi, sans objectif curatif, ces patients restent atteints d'une maladie très grave avec de nombreuses complications.

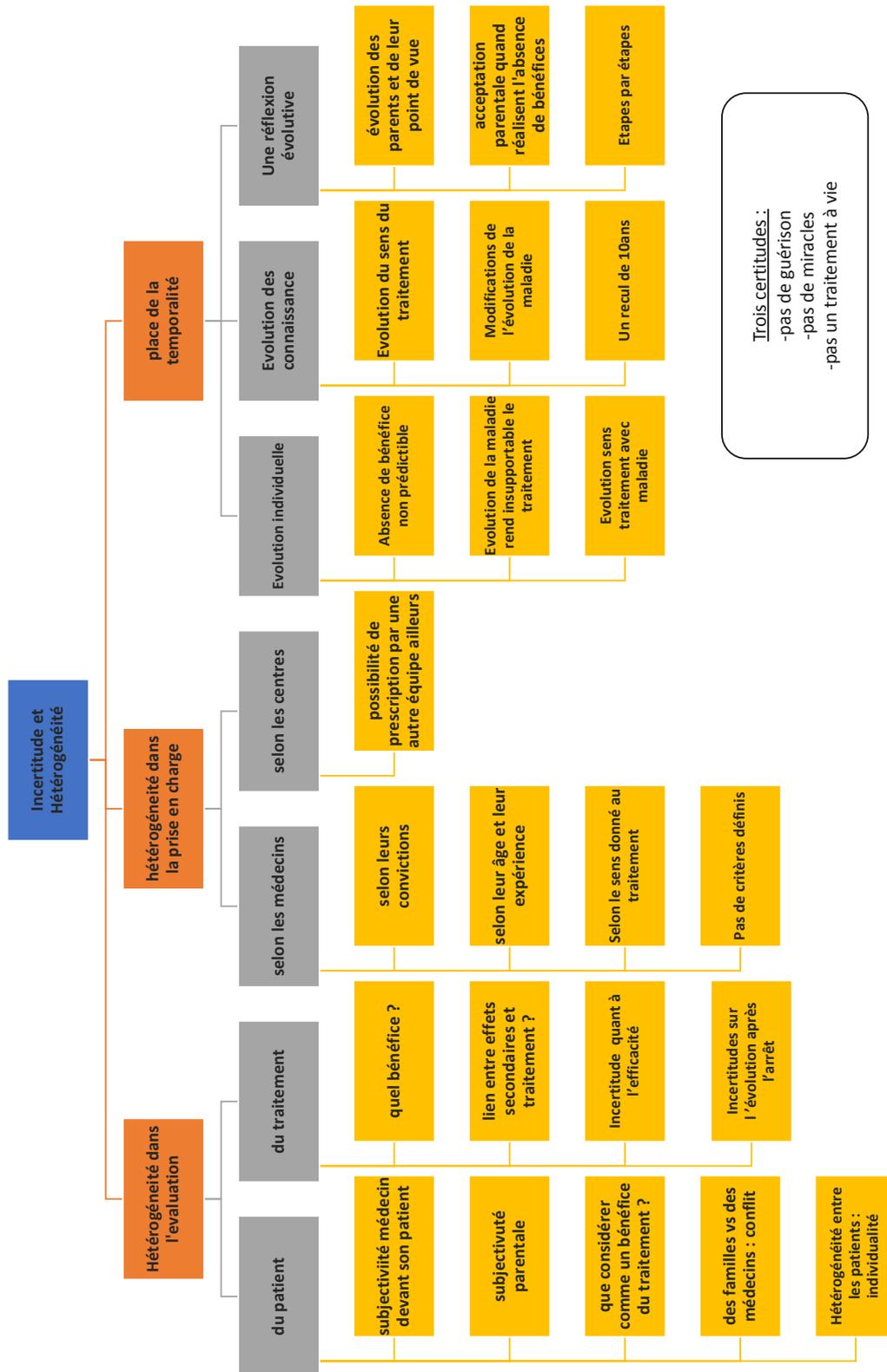
- *« Oui c'est ça, on transforme les patients, mais pour quoi ? dans quel but ? »*
- *« En fait, à la fin, tu te rends compte que oui, mais bon c'est quand même des patients qui ont des qualités de vie, pff... enfin, moyennes parce que plein de complications, parce qu'on a un retard, parce que... donc, au final, est-ce que tu apportes vraiment quelque chose à ces patients en traitant leurs symptômes ... je ne sais pas ..... je ne sais pas »*
- *« ça nous apprend que vous faut être vigilant avec tous les traitements qu'on a là. Il y a plein de, plein de nouveaux traitements. On est là, c'est super c'est génial, ça va révolutionner la vie des patients, certes, mais en fait finalement, on n'a jamais, on n'a jamais de recul (...) Je pense que ça doit exister dans d'autres maladies tu vois, mais je me dis les pompes (nb : autre maladie lysosomale) c'est super ! On met en place des enzymothérapies et au final, on se rend compte qu'à 30 - 40 ans les patients sont quand même ventilés, ils sont quand même en fauteuil, ils ne veulent plus de leur traitement parce qu'ils voient que ça change rien. Les pompes infantiles qui mouraient, en fait ils meurent plus, donc c'est super ! c'est génial ! sauf qu'en fait on se rend compte que, bah, ils sont un peu déficients ; du coup, quelle qualité de vie ils vont avoir après ? ... il y a d'autres trucs en fait. »*

- *« On a ralenti, on a ralenti, mais au final, au final c'est quand même inéluctable. »*
- *« Il y a une amélioration d'une part, ça c'est clair, on a changé l'histoire naturelle des patients, parce que même le trouble du comportement n'est pas du tout le même que celui avant, parfois même plus grave, ce qui pose d'autres questions, mais je crois que c'est très, très important d'être honnête avec les gens et de dire où on en est »*
- *« Avant on n'avait pas tellement de recul que ça, c'était plutôt génial, ça ralentissait l'évolution naturelle de la maladie, c'était cool. Et puis là, on se rend compte qu'en fait, on se rend compte qu'à plus long terme, moyen et long terme, baaaah ce n'est pas si ... On a ralenti, on a ralenti mais au final, au final c'est quand même inéluctable. »*

On voit donc bien à travers tous ces exemples combien le sens du traitement est au centre des décisions d'arrêt d'enzymothérapie : en effet, d'un traitement initialement curatif et bénéfique pour l'enfant, on passe progressivement à un traitement qui perd de son sens, devient alors plutôt symptomatique, puis peut être inutile. La question de l'intérêt de l'enfant, de sa tolérance et de sa qualité de vie est alors centrale.

### **3. Incertitude et hétérogénéité de la prise en charge**

Le deuxième axe qui a pu émerger est celui de l'incertitude accentuée par l'hétérogénéité de la prise en charge.



### a. Hétérogénéité de l'évaluation

On retrouvait cette notion d'hétérogénéité dans un premier temps dans l'évaluation à la fois des patients mais aussi du traitement.

#### a. Du patient :

L'état clinique du patient peut être difficile à évaluer selon l'avancement de la dégradation neurologique, il pouvait donc exister une certaine hétérogénéité dans l'évaluation même des patients. Les médecins ainsi que les parents pouvaient avoir du mal à faire preuve d'objectivité de leur patient/enfant. Les parents et les médecins pouvaient également ne pas être d'accord sur l'évaluation de l'enfant et donc être en conflit.

*« quand c'est son patient, c'est vrai que ça peut être difficile d'avoir un avis objectif soi-même, effectivement on est au niveau empathique et tout ça, c'est plus difficile de se dire c'est ça la meilleure chose pour l'enfant »*

*« le fait qu'il y ait ces perfusions difficiles, ces troubles du comportement difficiles et cette régression n'apparaît pas pour eux comme des éléments faisant discuter la possibilité d'arrêter l'enzymothérapie »*

Se posait alors à nouveau la question du bénéfice et de l'évaluation de celui-ci : quel bénéfice attendre pour quel patient ? Puisque chaque patient est, on l'a vu, différent du fait de la variabilité interindividuelle de la maladie :

*« parce que chacun a son évolution différente, c'est au cas par cas »*

*« Le problème est à la meilleure décision dans le contexte de l'enfant et de sa famille. Il ne faut pas parler de vérité, bien sûr, mais de meilleure décision. La meilleure décision ne sera pas forcément la même pour des décisions similaires mais dans des familles différentes »*

#### b. Du traitement :

Comme nous l'avons déjà évoqué, la question du sens du traitement et des bénéfices attendus semblait majeure pour la prise de décision d'arrêt du traitement. Mais elle est aussi empreinte d'hétérogénéité.

En effet, il existait une incertitude quant au lien entre les effets secondaires et le traitement : liés au traitement ou liés à l'évolution de la maladie ? De façon similaire, une grande incertitude quant à l'efficacité et aux effets positifs du traitement a été évoquée : avec notamment des positions différentes selon les médecins. Cette incertitude tend à se réduire avec le recul qu'on commence à avoir sur l'enzymothérapie, mais persiste.

*"un élément déjà : on ne sait pas bien qu'elle est l'efficacité des perfusions"*

*"c'était un traitement tout récent pour lequel on ne savait pas exactement les effets que ça aurait "*

Enfin, il a été évoqué de nombreuses fois l'incertitude liée à « l'après » : peu d'études ont été faites sur le sujet, la peur de la dégradation après l'arrêt, et cette incertitude restait un frein important tant du côté parental que médical. Une des solutions apportées était alors de proposer un espacement des perfusions avant d'envisager un arrêt total.

*« elle avait un peu cette peur de l'"inconnu" en se disant si on arrête le traitement qu'est-ce qu'il va se passer »*

*« puisque c'est la grande question des parents, si on arrête, est ce qu'il va se dégrader plus vite ? »*

*« oui la crainte que si on arrête, ça soit pire, alors nous en même temps, on explique que c'est une maladie qui évolue lentement, hein, la surcharge elle se met en place lentement, ça va pas être d'une semaine sur l'autre, on va voir ça peut être sur 3 ou 6 mois, donc ça c'est un élément »*

#### b. Hétérogénéité de la prise en charge

Un autre paramètre qui est ressorti est celui de l'hétérogénéité de la prise en charge.

En effet, il ressortait que, selon les médecins eux-mêmes, les décisions pouvaient être différentes : selon les convictions de chaque médecin, que ce soient des convictions personnelles ou des convictions concernant l'efficacité du traitement, mais aussi selon leur âge et leur expérience.

Le sens donné à l'enzymothérapie par chaque médecin semblait également être un facteur qui pouvait modifier le traitement : en effet, entre un médecin qui considère qu'il y a de nombreux effets positifs et un qui considère que ce n'est qu'un traitement symptomatique, il peut y avoir une différence de jugement et donc de décisions.

*« Après, il y a aussi l'âge du médecin, je pense qu'il faut recréer des choses, c'est à dire que, on aborde pas ce genre de problématique pareil quand on est jeune PH et quand on est plus âgé ou quand on est très âgé. On n'a peut-être pas le même ,... la même façon d'aborder ça. Ça peut jouer aussi dans l'échange avec les parents. Des gens peuvent être parfois plus en confiance avec quelqu'un de plus jeune ou au contraire avec quelqu'un de plus âgé. On voit ça parfois »*

*« Bah dans ce cas-là, c'était un peu la croyance médicale de 'on va essayer de maintenir malgré tout' »*

*«Surtout, quand c'est pas le même médecin éventuellement qui était là au début de la maladie, à la mise en place du traitement, et que c'est éventuellement quelqu'un d'autre après qui suit leur enfant, ils ont l'impression que c'est comme si on changeait d'avis ou que l'autre médecin ne voulait plus traiter leur enfant, donc il y a cette chose aussi qui revient un peu souvent »*

De plus, il n'existe pas, comme nous avons pu le voir, de critères précis définis pour l'arrêt, ce qui majore cette hétérogénéité déjà prégnante.

*« Donc après, y a pas vraiment de critères d'arrêt »*

*« Donc à un moment, quand on sent que tout le monde a le sentiment que ça devient inutile, que le bénéfice pour l'enfant ne le justifie plus, après c'est là où il n'y pas de critères absolus parce que je pense que c'est personne dépendante, aussi bien parent dépendant que médecin dépendant qu'observateur dépendant »*

Enfin, il a souvent été rapporté une hétérogénéité entre les différents centres prescripteurs de ce traitement, pouvant rendre la lecture difficile pour les parents. En effet, les parents ont la possibilité de demander un deuxième avis à un autre centre qui pourra alors prescrire le traitement, contre l'avis du premier centre. Cette hétérogénéité entre les centres dans leur prise en charge et dans le sens du traitement était donc également mise en avant comme une difficulté dans la gestion de l'arrêt de l'enzymothérapie. Nous verrons comment les choses s'organisent actuellement pour essayer de lutter contre cela et de rendre les procédures plus homogènes.

*« Donc je dis effectivement aux familles que l'arrêt du traitement se fait aussi dans d'autres centres. »*

*« ils vont partir avec une autre équipe, pourquoi pas ? ils vont trouver quelqu'un d'autre sûrement pour leur prescrire le traitement ... ouais ça reste très compliqué »*

*« j'ai appris qu'il avait été « capté » par une autre équipe qui a mis l'enzymothérapie »*

### c. Place de la temporalité

Nous avons commencé à le ressentir au travers des différents axes étudiés mais la temporalité et l'évolution semblent jouer également un rôle important dans ces décisions.

#### i. Evolution individuelle du malade :

On l'a vu, cette maladie est évolutive dans le temps et progressive, mais elle n'est pas prédictible et est variable individuellement.

Il est donc ressorti des entretiens que l'évolution individuelle des bénéfices du traitement n'était pas prévisible, et l'arrêt de bénéfices non plus. L'évolution pour son propre compte de la maladie rendait progressivement le traitement insupportable, conduisant de façon progressive à une évolution du sens du traitement. L'évolution du sens de l'enzymothérapie semblait donc liée à l'évolution de la maladie elle-même comme nous l'avons déjà vu.

ii. Évolution des connaissances avec le temps

Ensuite, l'évolution des connaissances au cours de ces 10 dernières années a permis une évolution à la fois du sens du traitement mais aussi des pratiques des médecins, notamment en termes d'arrêt du traitement. Cela a permis aux médecins d'avoir plus de connaissances, d'étayer leurs décisions et de les justifier auprès des familles, et pour certains « d'être plus à l'aise ».

*« Et le fait d'avoir du recul aussi parce que c'est vrai qu'il y a plus de 10 ans de traitement, donc on peut dire 'voilà les enfants traités', si on nous le demande, 'voilà ce que ça a fait' »*

*« Moi je n'ai pas l'impression d'avoir beaucoup évolué. Je suis plus à l'aise puisqu'il y a plus de recul, il y a 25 ans je disais 'il faudra faire des études, il faudra avoir les données' mais il est probable que c'est une impasse, bon ...»*

*« que maintenant on a un peu de recul, on sait que ce n'est pas son cas isolé, que les autres enfants non plus, au bout d'un moment, ça ne marche plus »*

iii. Une réflexion évolutive

Enfin, la prescription de l'enzymothérapie et son arrêt s'inscrivaient dans une réflexion évolutive.

L'adaptation aux parents avec un espacement puis un arrêt, comme des étapes, a souvent permis un dialogue et une meilleure acceptation de la décision d'arrêt. Les parents avaient souvent un point de vue qui pouvait évoluer avec le temps et avec de l'accompagnement, notamment lorsqu'ils réalisaient et acceptaient l'absence de bénéfices pour leur enfant.

*« Mais c'est une décision qui a été pas facile à prendre, mais encore, je n'ai pas mis l'indication de la décision le jour où je l'ai prise. »*

*« Parce que c'est amené progressivement, ce n'est jamais du jour au lendemain. Donc c'est au fil des consultations, on pèse le pour et le contre avec la famille et on prend la décision ensemble, mais ça fait, ça fait ... enfin c'est prévu presque un an à l'avance »*

*« C'est un peu moins « violent » de leur dire voilà : 'en l'espaçant on va voir si vous trouvez qu'il y a des changements particuliers' donc ça, c'est un peu une sorte d'étape après les parents qui acceptent aussi »*

*« Quand il y avait pour moi une claire évolution neurologique, mais la crainte que ça aille moins bien quand on arrête, ... on a plutôt espacé les perfusions tous les 15 jours »*

*« Discuter l'arrêt secondairement, à 15 j pour permettre de faire souffler les familles ; comme un intermédiaire »*

*« après c'est pas forcément rigide, il y a des familles pour lesquelles ça a été très compliqué à un moment, et puis bon, ils l'ont peut être entendu d'autres et on a pu discuter ; déjà, d'espacer c'est pas forcément fermé, fermé »*

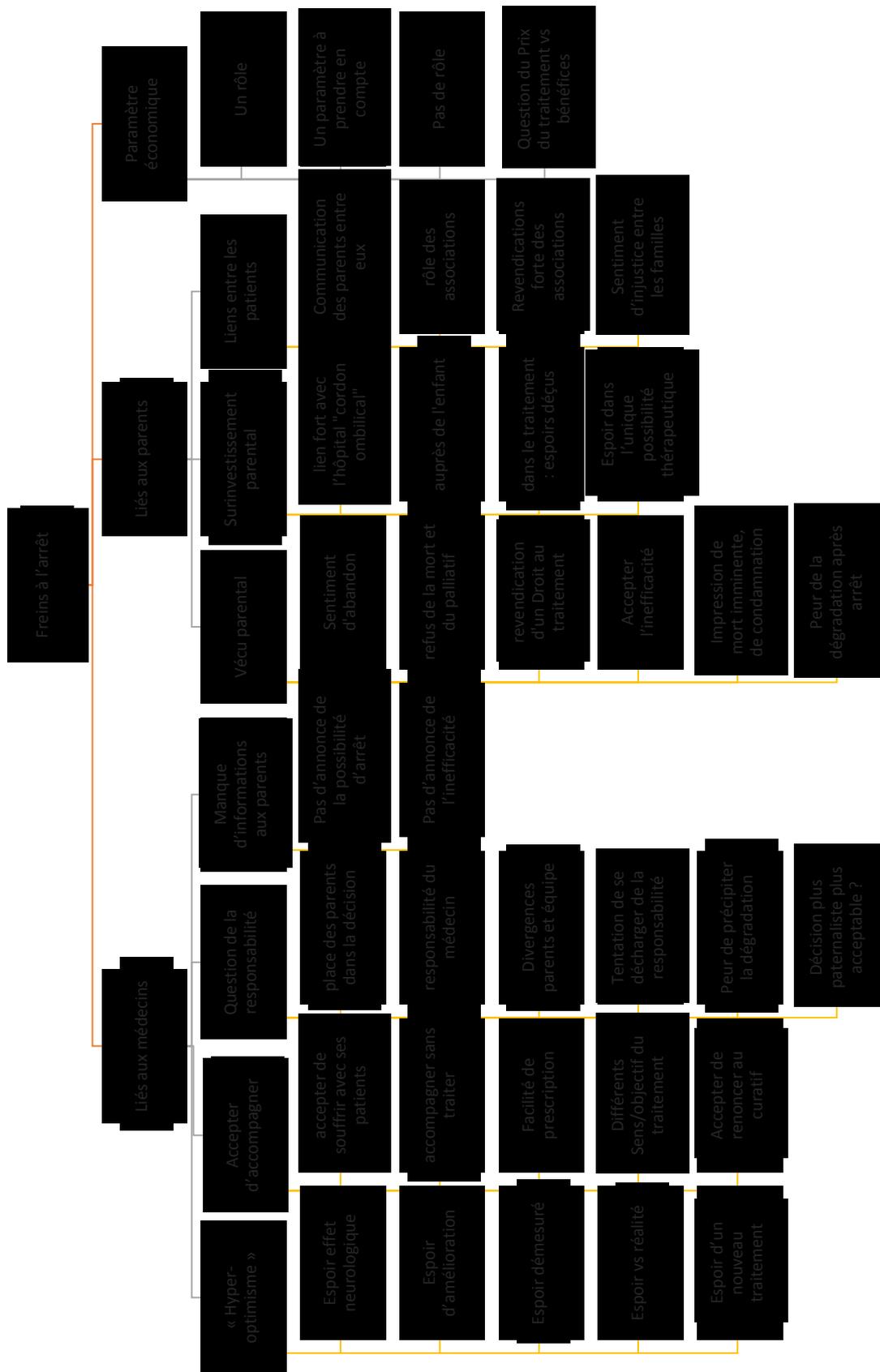
d. Mais trois certitudes

Il ressortait trois certitudes des entretiens, quand bien même il existait une grande hétérogénéité globale :

- Une guérison n'est pas possible : *« mais pour les derniers, clairement le plus récent-là, j'ai vraiment présenté ça comme quelque chose, peut être un apport, mais qui ne guérissait pas et dont on pourrait être amené à rediscuter l'indication si ça n'évoluait pas comme on l'attendait, si il y avait des complications, si c'était trop lourd. On n'a pas de guérison actuellement dans ces maladies »*
- Il n'existe pas de miracle : *« on n'a pas de traitement magique malheureusement dans ces maladies, rien de magique, pas de miracles »*
- Le traitement n'est pas à vie : *« C'est un traitement dans une situation du patient qui est évolutive, dans une situation temporaire du patient, mais je crois que ce n'est pas un traitement à vie justement (...) Et pour mon patient, ça n'a pas été un traitement à vie justement, ça a été un traitement à un moment donné ; à un moment donné où on a décidé que la situation du patient était, ... c'était plus contraignant pour lui d'aller aux séances d'enzymothérapie que d'arrêter. C'est un traitement tant qu'on juge que le patient en tire bénéfice. »*

#### **4. Des freins à l'arrêt**

Nous avons pu également, au cours des entretiens, individualiser certains freins à la décision d'arrêt de traitement, liés au médecin, liés aux parents, et nous avons pu étudier l'impact du paramètre économique.



a. Liés aux médecins

i. Hyper-optimisme :

On regroupe sous ce terme, dont nous discuterons par la suite, cet état de surestimation des bénéfices et de minimisation des risques sous-tendu par un espoir qu'on pourrait considérer surdimensionné, qui engendre des difficultés du côté médical à décider d'arrêter le traitement.

En effet, l'espoir d'une amélioration neurologique qui avait pu être transmis initialement au début de l'enzymothérapie ressortait comme un des freins à l'arrêt. Il en allait de même pour tous les espoirs d'amélioration, parfois démesurés, véhiculés par les médecins et leurs convictions.

- *« Je pense sur la conviction qu'on peut peut-être gagner quelque chose et éviter qu'il ne se dégrade plus vite (...) Parce qu'on avait un bon espoir sur l'enzymothérapie »*
- *« C'est à dire quand le traitement est arrivé tout neuf, on avait plein d'espoir quoi, on se disait, d'accord ça passe pas la barrière hémato-méningée, mais on se disait bon ça va quand même les aider ça va faire du bien, voilà »*
- *« parce qu'on s'est dit, allez, peut être que ça marchera un petit peu, que ça passera un petit peu la barrière hémato-méningée, et en fait on sait maintenant que ça ne passe pas (...) parce que, effectivement, au tout début de l'enzymothérapie, on a quand même l'impression que l'on a gagné quelque chose sur le plan ORL : c'est des enfants qui ronflent moins, qui sont moins malades, euh ... du coup, qui sont plus en forme, qui du coup vont plus à l'école ou dans leur centre ; même en gain de fatigabilité et d'amplitudes articulaires, on améliore un peu les choses »*
- *« parce que je pense qu'effectivement au moment de l'annonce diagnostique on a pas toujours un traitement à proposer, et que là du coup, on a un traitement à proposer et que du coup, bah et les parents et le médecin qui avait proposé le traitement sans doute un peu ... maintenant qu'on sent un peu surement déraisonnable ou en tout cas supérieur à finalement les résultats qu'on voit maintenant et que du coup, ils sont comme ancrés dans cette chose-là qu'on leur a dite initialement et que ils arrivent pas à revenir en arrière, et du coup c'est difficile »*
- *« l'espoir qu'on donnait peut être alors, ... c'est bien d'avoir un peu d'espoir quand même, mais qui était surement un peu démesuré »*

Il ressortait également que l'espoir d'un nouveau traitement, d'une future thérapie porteuse de guérison tendait à mettre les patients dans une sorte de situation d'attente : continuer l'enzymothérapie jusqu'à la sortie d'un autre traitement ? mais à quel prix ? à la fois pour le patient, la famille et la société ?

ii. Accepter d'accompagner : « faire de la médecine et pas de l'ordonnance »

Accepter d'arrêter le traitement, c'était aussi accepter de « seulement » accompagner le patient, accepter d'accompagner sans guérir ni traiter. On pouvait également le rapprocher des différents sens que l'on peut donner au traitement comme nous l'avons déjà vu.

Mais finalement accepter d'accompagner c'était aussi accepter de souffrir avec son patient et de parcourir un chemin avec lui jusqu'au décès, et renoncer à la prescription.

*« Mais sur la même route veut dire qu'on accepte de souffrir avec nos patients et le fait d'être empathique est une condition majeure à la capacité de gérer cette situation »*

*« sur le fait d'être sur le même chemin, parce que, quand on suit des patients chroniques, on est avec la famille en permanence, on le connaît, on a des liens très forts. Moi, les plus belles lettres que j'ai reçues, c'est des patients décédés de maladies neurodégénératives, et c'est vrai, c'est vrai et pourquoi ? Parce que cet accompagnement individuel personnel respectant chacun que j'essaye de vivre, je ne dis pas que j'y arrive tout le temps, me paraît, moi, la meilleure solution dans mon métier aujourd'hui »*

*« Et donc on peut accompagner sans traiter, ce qui améliorera la qualité de vie de l'enfant par rapport à une enzymothérapie chez un enfant agité, hein, les hunters ils sont agités, hein »*

Un des points qui a pu être soulevé au cours des entretiens était la facilité de prescription : il semblait parfois plus facile de poursuivre le traitement et de le prescrire que d'accompagner le patient dans sa dégradation.

*« Mais c'est tellement plus simple, c'est tellement plus simple de prescrire. Et après, on se retrouve dans des situations un peu compliquées »*

*« alors vis à vis de leur patient, ont du mal à se dire on arrête le traitement comme si on pouvait pas proposer autre chose »*

*« En conclusion, il faut faire de la médecine et pas forcément de l'ordonnance »*

iii. La question de la responsabilité

La question de la responsabilité et de savoir à qui elle incombait était aussi un des freins à l'arrêt.

La place des parents dans la décision était alors centrale : que faire si des parents s'opposent à la décision proposée par les médecins ? Est-ce à eux de donner leur avis ?

*« Ca remet la décision sur les parents et je trouve que c'est très compliqué, et je pense que dans le cadre de l'éthique on rencontre ces situations-là. A quel moment c'est du consentement et à quel moment on se décharge de la décision et on demande aux gens de prendre la décision et la responsabilité »*

*« Et, je pense, pour des parents c'est encore pire que pour les enfants dont c'est les parents ; déjà c'est dur de dire 'on arrête c'est la fin de vie', mais pour des parents, c'est extrêmement difficile, je pense, d'avoir ce sentiment que c'est eux qui ont décidés l'arrêt et si il meurt dans les semaines qui suivent de se dire « ah peut être que si on avait poursuivi, il aurait continué à vivre un peu, peut être que ci, peut être que ça » »*

Il pouvait exister fréquemment des divergences entre les parents et l'équipe. Certains médecins ont aussi évoqué une tentation de se décharger de la responsabilité qui leur incombe en prenant l'avis des parents, en les impliquant trop dans le processus décisionnel. Une décision plus paternaliste serait-elle alors plus acceptable ?

*« Si on est purement des techniciens où on assène nos décisions d'en haut sans tenir compte de ce qu'ils sont, à ce moment-là, les parents soit se sentent agressés soit se sentent sans réponse, parce qu'ils n'ont pas de choix personnels à exprimer »*

*« moi je trouve que parfois, c'est beaucoup plus facile de dire aux gens « en tant que médecin on a décidé que », ce qui n'est plus trop dans l'air du temps, mais c'est plus facile à vivre quand vous êtes malade et quand vous êtes famille de malade, que c'est les médecins qui ont pris la responsabilité et la décision que de dire « si vous êtes d'accord, si vous donnez votre consentement »*

*« Être proche des gens pour les accompagner dans une vérité proche de ce que l'on dit me paraît très important (...) Et du coup voilà, c'est un peu comme ça et on est parvenus, voyez, à avoir des décisions différentes qui à mon avis respectaient les familles et les enfants »*

#### iv. Le manque d'information délivrée aux parents

Une des explications qui a pu être évoquée dans les difficultés rencontrées dans l'application des décisions d'arrêt, et notamment dans l'opposition avec les parents, est le manque d'information délivrée aux parents sur la possibilité d'arrêt et sur l'inefficacité du traitement. Et plus particulièrement, le manque d'informations initiales au moment du diagnostic qui semblait être comme « ancré » chez les parents.

*« du coup, moi, on m'a pas dit qu'on allait lui arrêter le traitement quand il était petit, que c'était un traitement pour toute sa vie' donc c'est une (...) cette espèce de chose qui est comme ancrée et qu'on a du mal, même si on justifie en disant mais voilà si je pense à éventuellement l'arrêter c'est parce qu'effectivement .. »*

*« oui c'est ça, on a pas du tout informé les parents que potentiellement un jour la maladie prendrait le dessus sur l'activité du traitement et que, ça, à un moment donné, on se poserait la question d'arrêter. Du coup je pense que c'est pour ça que c'est plus difficile à vivre pour ces parents-là »*

*« Que quand il y a 10 ans, quand on disait, bah il y a une MPS2, mais on va le traiter par enzymothérapie. Ça n'a peut-être pas suffisamment été dit aux parents ou pas du tout en fait, parce que on ne savait pas que la maladie était plus forte que le traitement, et du coup voilà »*

## b. Liés aux parents

### i. Vécu des parents

Le vécu des parents semblait également pouvoir être un frein assez lourd à l'arrêt de traitement.

L'arrêt de l'enzymothérapie a souvent pu être vécue comme un abandon de la part de l'équipe médicale qui s'occupe de cet enfant depuis tant d'années. De plus, les parents ont dû accepter l'inefficacité du traitement, ce qui a pu être difficile. En effet, cela revenait à accepter la prise en charge uniquement symptomatique et donc palliative. Certaines familles ont pu clairement exprimer au équipes ce refus du palliatif probablement lié au refus de la mort de leur enfant. Elles ont pu également confier une impression de mort imminente et de condamnation de leur enfant.

La peur de la dégradation après l'arrêt, que nous avons déjà évoquée, était également un frein.

*« C'est vraiment vécu je pense comme un abandon quoi, voilà il est trop mal pff on va s'arrêter »*

*« Parce que, alors que ça ne servait plus à rien parce qu'il était ... plus de contact plus de ... Donc c'était à la fois inutile mais à la fois un traitement de soutien mater..., parental et c'est un peu ça le problème qu'on rencontre dans ces situations : les gens vivent la décision comme, je pense, comme toujours dans les soins palliatifs, on baisse les bras et on laisse leur enfant mourir »*

*« enfin c'est plus pour eux en fait le fait de se dire le fait d'arrêter l'enzymothérapie c'est oui, enfin en tout cas, se dire que la fin est proche, la fin de vie est proche, alors que même qu'on se rend compte que finalement c'est pas forcément le cas »*

*« Arrêter le traitement c'est vouloir faire mourir leur enfant »*

*« quand on a des familles où c'est un enfant unique, je pense que l'idée que l'enfant va partir, ils s'accrochent quoi, pour que l'enfant vive le plus longtemps possible »*

Enfin, il est apparu au cours de plusieurs entretiens une notion de « droit au traitement » : les parents ont pu revendiquer un droit à celui-ci :

*« Mais quand même ils sont très là-dedans aussi, de moi en gros je n'aurais pas le droit au traitement »*

*« 'pourquoi là on en parle, les autres patients ils sont traités, j'ai le droit à ce traitement mon enfant a le droit à ce traitement' »*

ii. Surinvestissement parental

Il existait souvent un lien très fort entre les équipes médicales, paramédicales et les familles prises en charge pour enzymothérapie. Arrêter l'enzymothérapie, cela impliquait donc arrêter de venir chaque semaine à l'hôpital, arrêter de discuter des problèmes chaque semaine avec les infirmières, ne pas pouvoir voir le médecin aussi rapidement etc. etc.

*« « bah oui, mais en fait je ne viendrai plus à l'hôpital chaque semaine, et qui va s'occuper de mon enfant en fait ? » »*

Globalement, certains médecins ont également pu noter un investissement très fort des parents auprès de leur enfant compliquant l'annonce d'arrêt, mais aussi parfois un sur-investissement dans le traitement lui-même, vecteur d'espoirs déçus.

*« Toute leur vie tourne plus qu'autour de leurs enfants et la mort de leur enfant, c'est insupportable pour elle, même si il est pour nous, pour un observateur extérieur complètement grabataire sans contact, sans rien, il y a ce lien qui est heureusement hyper humain, mais qui est le lien des parents avec leurs enfants »*

*« les parents s'étaient énormément investis, c'était sa raison d'être de s'occuper de son enfant et donc c'est des gens à la fois formidables mais qui à la fois sur-interprètent tout, donc un peu compliqués. »*

Les parents se raccrochaient souvent à la seule possibilité thérapeutique possible en l'absence d'autre traitement spécifique :

*« mais effectivement, si on leur propose rien d'autre comme traitement spécifique, pour eux c'est pas acceptable »*

*« Ils ont une grande tristesse et un grand désespoir de se dire qu'ils ont beaucoup misé sur ce traitement surement »*

*« Donc je pense que c'est des parents qui s'accrochent à ce traitement parce que c'est la seule chose qu'on peut faire pour aider leur enfant »*

iii. Liens entre les parents

En outre, le lien entre les parents a également pu être un frein à l'arrêt. En effet, la MPSII étant une maladie rare, il existe donc peu de cas en France de la maladie, et les familles finissent souvent par se connaître et sont au courant de l'évolution des différents enfants.

*« ouais alors c'est très bien, c'est une association qui est connue qui est très aidante d'ailleurs pour les parents : ils ont des ressources, assistante sociale, psychologues et tout ça, donc des côtés très positifs pour les patients qui sont à l'association »*

*« A la fois je trouve que c'est parfois bien que les parents échangent avec des gens qui ont vécu la même chose, que qui ne sont pas des médecins ou des soignants, donc ça a un bénéfice »*

*« ils sont au courant, ils sont tous dans le même groupe de parents etc. Ils connaissent à peu près l'espérance de vie de ces malades-là »*

*« Ah bah oui c'est sûr, les parents, ils se parlent tous entre eux. On a pas mal de pathologies là où ils ont tous des groupes Facebook, ils savent tous qui est mort qui est machin... C'est pas hyper ... enfin les parents ils communiquent »*

Ceci pouvait également être favorisé par le rôle de l'association de malades de cette maladie. Il a été évoqué un double rôle de ces associations qui pouvait être un grand soutien dans l'accompagnement des familles et des patients mais qui pouvaient également avoir parfois des revendications fortes « pro-traitement » :

*« Mais des fois, j'ai l'impression que dans les associations, ils ont les gens les plus ... c'est souvent ça, moi je vois dans toutes les maladies, les gens qui vont dans les associations, ceux qui restent, qui s'impliquent, qui sont ... voilà c'est souvent ceux qui sont les plus jusqu'au-boutistes, les plus revendicateurs, les plus « ils nous faut » »*

*« donc moi j'ai déjà eu ça effectivement, où des parents m'ont dit : bah nous, on comprend pas parce qu'à l'association, on nous a dit qu'il ne fallait surtout pas arrêter »*

*« Parce que si l'association elle est pro enzymo et machins, les parents, ils vont forcément se remettre en question, se poser la question 'mais pourquoi moi on arrête alors que d'autre pas ?' oui, c'est sûr, c'est sûr qu'elles peuvent influencer dans un sens ou dans l'autre »*

Enfin, un sentiment d'injustice entre les familles a également pu être mis en avant dans les entretiens : les familles communiquant entre elles, elles pouvaient ne pas comprendre pourquoi on leur proposait un arrêt de l'enzymothérapie et pas à l'autre enfant suivi dans le service.

*« le fait aussi qu'il se parlent beaucoup tous entre eux avec les associations de patients, et ils se connaissent aussi beaucoup du coup : pourquoi moi on m'a enlevé le traitement et pas l'autre ? »*

### c. Place du paramètre économique

L'enzymothérapie est une thérapeutique qu'on peut qualifier de coûteuse.

Pour 1/3 des interrogés, celui-ci n'avait pas de rôle à jouer dans la décision tandis que pour le reste des interrogés, le paramètre économique était à prendre en compte, en dernier mais à ne pas oublier.

*« Mais de manière plus générale, je pense qu'en tant que médecin, on doit tenir compte de l'état de santé du patient, de son confort de sa qualité de vie et il faut aussi qu'on prenne en compte des paramètres, des paramètres de coût, hein, je pense qu'il faut qu'on l'ait aussi en tête. »*

*« alors je dirais un peu plus qu'avant quand même, c'est à dire à la toute fin dans le dernier critère, se dire que quand même, c'est un traitement qui est extrêmement coûteux »*

*« le paramètre économique n'a jamais été envisagé pour prendre la décision, il est une réalité incontournable, mais il n'a jamais été l'élément de la décision »*

*« Bah il y a des facteurs, les facteurs financiers, hein, parce que c'est des traitements qui coûtent quand même très cher, donc on se pose toujours la question du service rendu quand même »*

Ce qui a pu être évoqué également, c'est la question du coût investi dans cette maladie par rapport aux bénéfices escomptés :

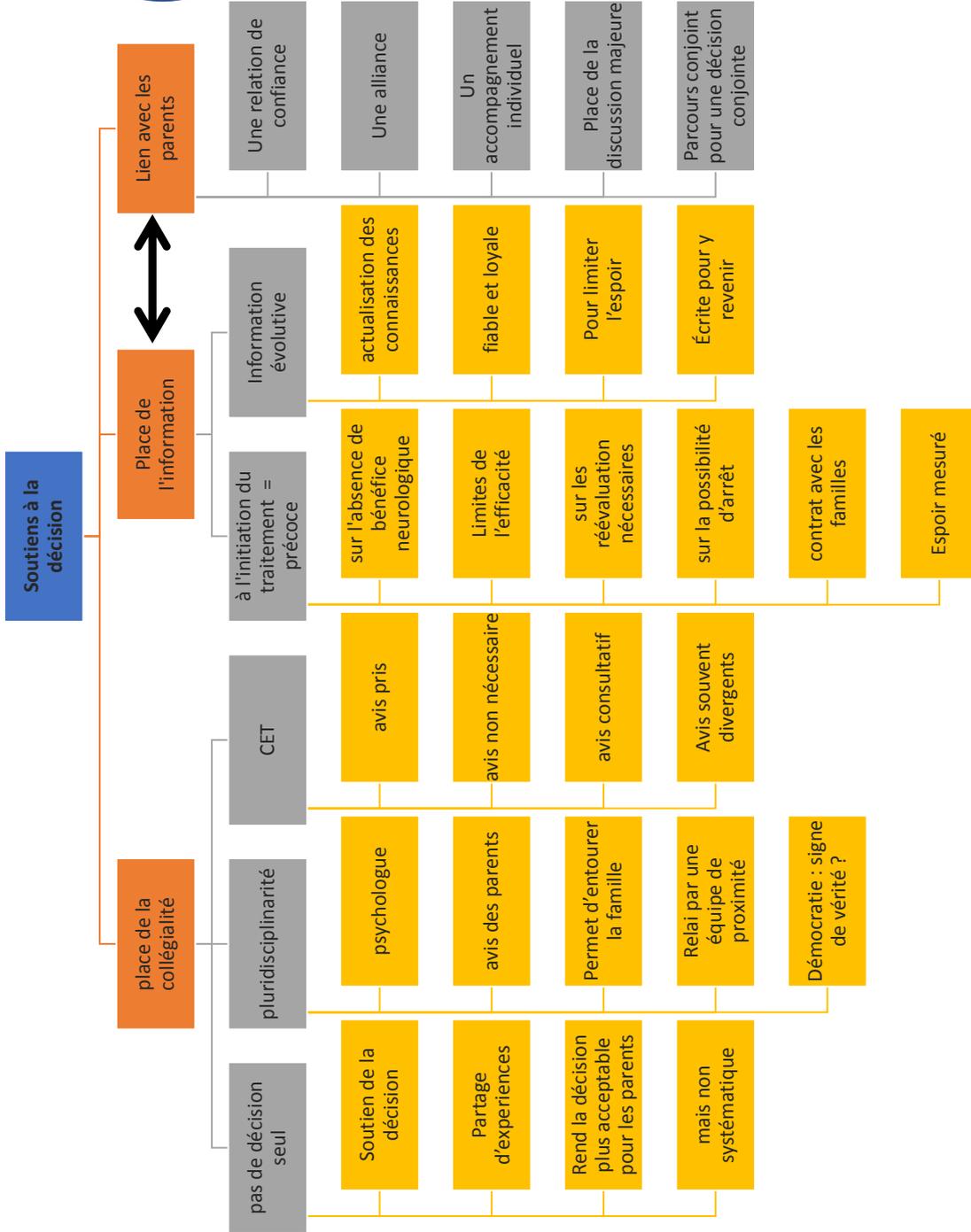
*« bien entendu, ça coûte une blinde pour la société, mais parce que franchement vous me donnez la moitié d'une année de traitement d'argent, on peut modifier le domicile de façon à rendre la vie infiniment plus facile à tout le monde et en qualité de vie ça serait 10 fois mieux que de balancer 400 000 euros par an sans aucune efficacité sur le comportement. Ca paraît dément de dire ça mais c'est la réalité »*

*« Après c'est un traitement qui a l'air un peu symptomatique finalement puisqu'on diminue l'encombrement, l'inconfort mais c'est pas très ... enfin, on les guérit pas, effectivement on peut peut-être se dire au prix du médicament, c'est peut-être un peu excessif .. »*

## 5. Des soutiens à la décision

Nous avons également pu individualiser des soutiens à décisions et des pistes d'améliorations afin de faciliter ces décisions.

# Vers une non prescription ?



## a. Place de la collégialité

### i. Une décision à ne pas prendre seul

Pour la plupart des participants, la décision d'arrêt d'enzymothérapie ne devait pas être prise seul. La collégialité pouvait alors être vécue plutôt comme un soutien à la décision permettant un partage d'expériences.

*« C'est une décision qu'on ne doit pas prendre tout seul »*

*« Ah bah c'est un soutien total pour ma décision »*

La collégialité pouvait également permettre aux parents d'accepter plus facilement la décision : le médecin responsable pouvait alors témoigner du soutien de son équipe, plus ou moins d'autres équipes dans cette voie.

*« Et puis pour expliquer après aux parents, c'est quand même plus, pas facile, mais plus confortable de dire que c'est pas juste moi et moi seul qui décide parce que je suis médecin tout puissant, c'est juste qu'on en a parlé avec tous les médecins de l'Île de France, voire de la France, qui connaissent cette maladie et qui sont d'accord »*

*« puis après il y a aussi l'autre collégialité pour lesquels des patients ont été discutés dans le cadre du CET MPS, où c'est effectivement intéressant de s'assurer qu'on a une optique proche dans les différents centres, et de pouvoir apporter aux parents une réponse qui n'est pas juste très personnelle et mono centrique, quoi. »*

Mais elle n'était pas systématique et, parfois, la décision pouvait être prise dans le colloque singulier entre la famille et le médecin.

*« Et ce que je crains un peu c'est que ça se termine toujours en disant il faut que ce soit pluridisciplinaire il faut prendre ces décisions à plusieurs. Il faut. Et moi je trouve ça parfois utile selon les situations mais pas toujours, et je trouve que des fois ça complique beaucoup, ça complique les choses et je ne suis pas très, très chaud sur ces trucs là (...) Moi, je trouve pas ça toujours utile, mais parfois oui. C'est pas un non absolu, mais ce n'est pas systématique, quoi »*

*« Non, non, ça a été en colloque singulier, quoi. On connaissait très bien cette famille et puis, non, non, on n'a pas fait, ça a été une décision en colloque singulier. »*

Une des questions soulevées fut aussi celle de l'objectif de la collégialité : est-ce que la démocratie, la collégialité garantie une certaine vérité ? ou finalement pas tellement ?

*« Quand vous faites ce genre de démarche, vous passez d'une certaine façon par un aspect de démocratie où on ... je ne dis pas qu'on met au vote, mais clairement l'attitude générale l'emportera sur un colloque singulier »*

*« est-ce qu'on a absolument envie de mettre au vote de la démocratie actuelle l'accompagnement des patients, tout en sachant qu'après ça, l'application de la décision et de ses conséquences, c'est nous qui la portons dans le colloque singulier (...) et donc, est-ce que la démocratie est la solution ? Alors je sais que c'est ce qui est recommandé, mais voyez puisque là, on est dans une décision éthique, une discussion éthique, on peut se poser cette question : que vaut le vote de quelqu'un qui en réalité n'est jamais confronté au suivi quotidien du patient ? »*

## ii. Pluridisciplinarité

La pluridisciplinarité de l'équipe était aussi importante. L'avis de l'équipe paramédicale, mais aussi de l'équipe des centres de proximité ou des centres d'accueil était souvent recherché et d'un grand soutien. L'avis des psychologues également ; en effet, cela permettait d'avoir une connaissance plus proche de l'avis des familles, de leur ressenti et de leur vécu. L'avis des parents été également recueilli.

Cela permettait aussi d'entourer la famille ; ainsi, la décision pouvait être rediscutée par la suite avec les familles, avec les équipes de soins palliatifs ou de proximité ayant participé au processus décisionnel.

*« puis ça permet de faire un relai de la décision prise auprès des parents par d'autres praticiens qui sont peut-être plus proches des parents ou proches différemment que moi je peux être »*

*« C'est à dire que l'équipe des soins pall c'est une équipe qui est mobile, donc ça permet à l'infirmière de soins pall de revenir sur la décision et d'entourer les parents. »*

*« Oui, oui, c'était vraiment un travail, une prise en charge collégiale et on a été tous autour de cet enfant, c'est clair »*

*« alors on discute au sein du centre de référence avec l'équipe pluridisciplinaire qui prend en charge l'enfant, l'infirmière de coordination, la psychologue, ceux qui connaissent la famille parfois aussi, avec les structures extérieures, hein, je pense en particulier aux IME qui prennent en charge ces enfants, où là j'ai un enfant qui est parti en établissement qui s'occupe d'enfants polyhandicapés en interne, et ça a été discuté aussi avec eux, voilà, et toujours avec la famille au centre, bien sûr. »*

### iii. Place du CET

Comme nous l'avons vu, le CET MPS peut donner son avis sur le maintien ou non de l'enzymothérapie. Il est apparu au cours des entretiens que beaucoup de médecins prenaient avis auprès de ce comité, mais que cela n'était pas systématique. Cet avis était plus souvent pris dans les cas compliqués et litigieux afin d'appuyer la décision du médecin référent.

*« Mais c'est une décision que j'ai également été contente d'avoir pu partager et être étayée dans cette décision-là quelques mois plus tôt par le CETL, ça c'est clair. »*

*« puis après, il y a aussi l'autre collégialité, pour lesquels des patients ont été discutés dans le cadre du CET MPS où c'est effectivement intéressant de s'assurer qu'on a une optique proche dans les différents centres et de pouvoir apporter aux parents une réponse qui n'est pas juste très personnelle et mono centrique, quoi. »*

Il était également important de noter que l'avis du comité n'était que consultatif et que, même au sein du comité, les avis des praticiens pouvaient être différents. Ceci nous rapporte à nouveau à cette hétérogénéité qui est prégnante dans la prise en charge de cette maladie.

*« je dirais qu'il y a plus souvent un échange et que, à la fin, ça va être un peu moitié – moitié, quoi, voila. »*

### b. Place de l'information

L'information des parents s'est révélée être fondamentale, et notamment à la fois dans sa précocité et dans son évolution, afin de favoriser une acceptation parentale de la décision

#### i. Une information précoce nécessaire

La précocité de l'information des parents sur l'absence de bénéfices neurologiques et les limites du traitement semblait absolument nécessaire et garante d'une vision réaliste du traitement pour les parents.

*« On est tout de suite beaucoup plus modéré sur l'enzymothérapie »*

*« Quand tu leur annonces dès le début que c'est un traitement qui va permettre de ralentir mais qui ne va pas guérir, mais qui va ... et à un moment donné on va se poser la question du bénéfice par rapport à machin, finalement, je me dis 'en tant que parent tu dois quand même avoir l'idée que la maladie va finir par prendre le dessus'. Et tu, tu le sais, tu y es préparé et du coup, c'est probablement plus facile à accepter que quand, il y a 10 ans, quand on disait 'bah, il y a une MPS2 mais on va le traiter par enzymothérapie' »*

*« c'est vrai que le fait de le présenter différemment ça change tout quoi »*

*« et maintenant on dit : bon bah, écoutez, ça marche sur le reste, mais ça marche pas sur la neurologie, c'est sur peut-être il y aura d'autres médicaments qui viendront et qui aideront, mais on sait qu'il va se dégrader quand même »*

Une annonce précoce des réévaluations régulières de la poursuite du traitement ainsi que de sa possibilité d'arrêt était aussi importante. Certaines équipes réfléchissaient à la mise en place d'une sorte de contrat écrit avec les familles expliquant la possibilité d'arrêt ultérieur.

Cette information précoce, adaptée au réel, et teintée d'un espoir plus mesuré qu'auparavant, semblait pouvoir permettre des décisions d'arrêt plus « faciles ».

*« mais pour les derniers, clairement le plus récent là, j'ai vraiment présenté ça comme quelque chose, peut être un apport mais qui ne guérissait pas, et dont on pourrait être amené à rediscuter l'indication si ça n'évoluait pas comme si on l'attendait, si il y avait des complications, si c'était trop lourd »*

*« Oui, oui, ça a été fait plusieurs fois déjà, ça fait partie, et en tout cas c'est annoncé dès l'annonce du diagnostic et de la mise en place du traitement »*

*« Ah moi maintenant j'en parle dès l'annonce du diagnostic. Ce que je ne faisais pas au départ lorsqu'on a mis en place ce traitement, je pense que c'est en 2007, au début parce qu'on avait pas la connaissance qu'on a actuellement. Et moi, je fais part à la famille, bon bah, bien sûr des progrès dans les thérapeutiques, mais aussi des constats que l'on peut faire au bout de 10 ans d'utilisation de cette enzymothérapie. Et pour dire que la plupart des enfants chez qui on a commencé en 2007 actuellement 10 ans plus tard, on a arrêté le traitement. »*

*« Là, je viens de mettre en place un traitement en avertissant bien la famille que pour l'instant, si on a que cette molécule, il est probable que un jour on l'arrêtera en fonction de l'évolution et qu'on est inquiet sur l'évolution intellectuelle et comportementale de l'enfant. »*

## ii. Une information évolutive

L'information se devait également d'être évolutive avec une actualisation des connaissances au fur et à mesure de celles-ci. Il semblait important pour les praticiens d'expliquer au fur et à mesure aux parents les avancées des connaissances dans la maladie de leur enfant. Cela leur permettait de communiquer une information loyale et honnête, en communiquant notamment sur les limites finalement observées de l'enzymothérapie.

*« Et moi, je fais part à la famille, bon bah, bien sûr des progrès dans les thérapeutiques, mais aussi des constats que l'on peut faire au bout de 10 ans d'utilisation de cette enzymothérapie. »*

*« Oui voilà, c'est à dire que maintenant j'intègre dans l'annonce les connaissances que j'ai maintenant en 2019, que je n'avais pas en 2007 »*

*« et ne pas hésiter au fur à mesure des nouvelles connaissances de parfois modifier un petit peu et expliquer aux parents pourquoi on dit pas tout à fait la même chose, parce que il y a plus de cas qui sont décrits, parce que voilà où on en est, et compagnie »*

Certains proposaient également une information écrite pour que les parents puissent y revenir plus sereinement.

Cette information honnête, devoir de vérité envers le patient, permettrait de limiter l'espoir investi par les parents dans le traitement.

*« et moi quand je propose de s'abstenir d'enzymothérapie, je leur dis voilà ce qui est possible, voilà ce que l'on peut faire, mais voilà les bénéfices et les lourdeurs du système, voilà ce que je pense que votre enfant peut en retirer ou en souffrir »*

*« il y a une amélioration d'une part, ça c'est clair, on a changé l'histoire naturelle des patients parce que même le trouble du comportement n'est pas du tout le même que celui avant, parfois même plus grave, ce qui pose d'autres questions, mais je crois que c'est très, très, important d'être honnête avec les gens et de dire où on en est »*

*« Et tu, tu le sais, tu y es préparé et du coup, c'est probablement plus facile à accepter que quand il y a 10 ans, quand on disait 'bah, il y a une MPS2 mais on va le traiter par enzymothérapie'. »*

### c. Lien avec les parents

Enfin, ce qui paraissait fondamental dans la gestion de ces décisions d'arrêt d'enzymothérapie était la relation entre le médecin, l'équipe et la famille.

Tous les médecins ont effectivement évoqué cette relation de confiance fondamentale pour la gestion de l'enzymothérapie, comme une sorte d'alliance entre les deux parties. Il s'agissait finalement d'un accompagnement individuel dans la singularité de chaque patient où les discussions régulières avec la famille sur l'état de l'enfant et sa tolérance du traitement permettent de construire un véritable parcours conjoint entre le médecin et son patient. Ce parcours conjoint permettait d'arriver à une décision conjointe pour le confort de l'enfant.

*« Non, non, non, mais même vraiment, il faut se dire que ce cheminement est une construction qu'on fait ensemble avec la famille et à partir de ce moment-là, c'est presque quelque chose qui est attendu par la famille qui ne comprendrait pas qu'on poursuive »*

*« on a réussi à la fois à conduire les parents à cette décision et où moi aussi j'ai pu avancer avec les parents, les parents ils nous font avancer aussi hein ! »*

*« Non, parce que c'est amené progressivement. Ce n'est jamais du jour au lendemain. Donc c'est au fil des consultations, on pèse le pour et le contre avec la famille et on prend la décision ensemble mais ça fait, ça fait, ... enfin c'est prévu presque un an à l'avance »*

*« Bah non, mais pour d'autres enzymothérapies, je procède de la même façon, on fait des points, je vois les patients très régulièrement 2 ou 3 fois par an, et on fait le point très régulièrement de l'évolution et depuis le début. Du début, j'allais dire, jusqu'à la fin de la prise en charge, c'est bien voir où en est l'enfant et où est le bénéfice de l'enfant ou si il n'y en a pas. Et on arrive avec les parents à cette prise de décision qui est commune et cohérente »*

Celle-ci était bien sur conditionnée par une information régulière, honnête, proche de la vérité et souvent soutenue par une sorte de collégialité.

*« Mais je crois que, vraiment, ce qui important donc dans ce sujet, quand on parle d'arrêt du traitement, je dirais c'est ce qu'on dit au moment de la mise en route du traitement. Et ce qui va conditionner après la prise en charge et les différentes décisions qu'on sera amené à prendre va dépendre et pour qu'on ait bien l'adhésion et la compliance des parents, tout dépend de ce qu'on aura dit, je donnerai une importance majeure à l'annonce diagnostique. Oui, l'annonce du diagnostic et la mise en place ... donc actuellement dans ces maladies, c'est la mise en place de l'enzymothérapie et je pense que ce qui est dit initialement est très important »*

d. Vers une non prescription ?

Pour finir, une des pistes qui a pu être évoquée est celle de la non prescription. En effet, devant les difficultés de tolérance et les limites d'efficacité, certains se sont demandé si finalement cela valait la peine de prescrire ce traitement et de surmédicaliser ces enfants. Certaines équipes ont ainsi, dans certains cas, décidé de ne pas prescrire d'enzymothérapie après accord des parents.

## Quatrième partie : Discussion

---

### Chapitre 1 : Limites et biais

Le nombre restreint d'entretiens réalisés peut s'expliquer par la très faible prévalence de cette maladie. En effet, il s'agit d'une maladie rare, il existe donc peu de cas et donc peu de médecins même spécialiste prenant en charge ces patients. Si on avait choisi d'étudier l'ensemble des mucopolysaccharidoses (il en existe plus de 8 types) ou le groupe général des maladies lysosomes (plus de 50maladies), dans lesquelles des questions similaires se posent, nous aurions pu avoir un recrutement un peu plus important.

Mais il nous a semblé fondamental de ne choisir que la MPSII. En effet, l'histoire naturelle de cette maladie est bien connue et l'enzymothérapie a été mise en place depuis plus de 10ans sans d'autres modifications thérapeutiques majeures, cela nous a donc permis de partir d'une situation homogène et connue, afin de limiter les biais possibles.

La deuxième limite que nous avons pu observer est que 4 des entretiens sont issus du même centre ou bien de médecins ayant été formés dans ce centre, ce qui induit forcément des similitudes dans leurs pratiques. Mais nous avons, par contre, pu interroger à la fois de jeunes chefs de cliniques et des praticiens ayant plus d'expériences, ce qui a permis d'avoir des témoignages variés.

### Chapitre 2 : Autour des grands axes

#### 1. L'espoir

L'espoir est un thème qui est revenu de façon récurrente, que ce soit du côté parental ou du côté médical. Le Larousse définit l'espoir comme « le fait d'espérer, d'attendre avec confiance la réalisation de quelque chose »(38) et si on regarde son étymologie, « espoir » dérive du latin « speres » qui signifiait « qui se trouve dans »(39). L'espoir semble être une notion, un sentiment qui nécessite un investissement personnel de celui qui espère, associé à la notion d'attente de la réalisation de quelque chose.

Mais pour certains philosophes, l'espoir peut être comparé à « une passion difficilement maitrisable, éloignant les hommes des objectifs à leur portée »(40).

Alors qu'en est-il dans le domaine du soin, quelle est la place de l'espoir ? Est-ce un concept bénéfique pour la relation de soin ou est-ce un piège, un leurre pour le patient ou pour le médecin ?

Force est de constater que l'espoir naît de l'incertitude. En effet, l'incertitude laisse une porte ouverte à des possibilités et donc permet au médecin ou au patient d'espérer. Comme nous l'avons également vu, l'incertitude est partie prenante de la gestion de ces maladies rares, du fait d'une part du peu de connaissances disponibles sur la maladie mais aussi de par la variété interindividuelle majeure qu'il existe entre les patients, de l'hétérogénéité importante qu'il existe entre l'évolution des différents patients.

Le rôle de l'espoir peut alors être de « secourir dans les situations de perte de contrôle lorsque la plus grande incertitude risque de paralyser la pensée » (40). Mais l'espoir investi peut être complètement indépendant de la raison. Dans le cas de l'enzymothérapie, première tentative thérapeutique dans le cadre d'une maladie rare et orpheline, on comprend alors comment à la fois les médecins et les parents ont pu, peut-être, être porteur d'un espoir dit démesuré. En effet, la brèche ouverte par une tentative de guérison représentait une avancée majeure et, même si l'absence de bénéfices neurologiques était attendue, certains ont pu investir tout de même un certain espoir dans ce traitement.

La notion d'optimisme irréaliste ou hyper-optimisme (« *hype* ») semble émerger dans le cadre de la prise en charge des maladies rares et des nouvelles thérapies : les bénéfices des nouvelles thérapies ont tendance à être surestimés et les effets secondaires sous-estimés, souvent suite à l'espoir induit par l'arrivée de ces nouveaux traitements(41).

Ceci a notamment pu être observé dans le cadre du développement du Nusinersen, première tentative thérapeutique dans la prise en charge de l'amyotrophie spinale de type 1, maladie neuromusculaire pédiatrique qui consiste en une paralysie progressive des muscles jusqu'au décès de l'enfant. L'arrivée de cette thérapie a été relayée par de nombreux médias, associations ou laboratoires avec souvent une exagération des bénéfices et peu d'évocation des limites qui sont nombreuses, nous le reverrons(37).

Cette notion est ressortie assez souvent dans nos entretiens (cf. partie résultats) et semble être souvent au cœur des difficultés d'arrêt de l'enzymothérapie. En effet, les médecins porteurs d'un espoir quelque peu surréaliste, ont tendance à transmettre celui-ci aux parents, puis au cours des réévaluations à s'accrocher à certains petits bénéfices, petits détails en oubliant les effets négatifs du traitement. Il faut souvent alors un avis extérieur, des soignants, des internes, d'un autre médecin, extérieur à la relation de confiance construite au fil du temps pour remettre en question la pertinence du traitement.

L'espoir peut être un grand soutien pour les parents dans leur cheminement et leur progression avec la maladie, mais il peut également avoir des effets négatifs. En effet, du côté parental l'espoir induit par le discours des médecins peut engendrer des attentes déraisonnables, telles que l'espoir de guérison par exemple. Ainsi, lorsque ceux-ci réalisent finalement que l'enzymothérapie n'a plus d'efficacité leur enfant, l'espoir peut laisser place à la déception voire à un sentiment d'abandon. Ce sentiment peut de plus être renforcé par le fait qu'arrêter l'enzymothérapie signifie arrêter de venir de façon hebdomadaire à l'hôpital.

Il est enfin intéressant de noter que dans le langage courant « il n'y a plus d'espoir » fait référence à quelqu'un qui va mourir ... L'espoir serait-il alors un sentiment nécessaire pour accompagner dans un projet de soin ?

La question est alors celle de la véracité et de la réalité des propos tenus aux parents : faut-il laisser une place à l'espoir ? Il s'agit probablement plutôt de trouver un juste équilibre dans l'information transmise aux parents entre l'incertitude, qui se doit d'être communiquée, la réalité des connaissances et les possibles espoirs futurs(42). Ainsi, on a vu l'importance de l'information précoce, adaptée à la réalité des connaissances et évolutive afin d'*«être proche des gens pour les accompagner dans une vérité proche de ce que l'on dit »*.

Enfin, autour de cette notion d'espoir, il nous semble également important d'évoquer les conditions dans lesquelles l'autorisation de mise sur le marché a été possible : en effet, on l'a vu, l'AMM a été obtenue de façon assez rapide à l'issue de l'étude de phase I/II. Mais alors pourquoi une autorisation aussi rapide ? Probablement parce qu'il s'agissait du premier traitement enfin disponible pour une maladie rare et grave, il s'agissait donc d'un tournant majeur dans la prise en charge de ces maladies et donc d'un espoir très grand pour toutes les familles souffrant de cette maladie. Il est important de mentionner alors le rôle des lobbys, des associations de familles et des laboratoires dans l'obtention rapide de ces autorisations, probablement animés par un espoir quelque peu surdimensionné à nouveau : *« Comme c'était le début des procédures accélérées d'AMM européennes, ces traitements ont été mis sur le marché en dépit du bon sens. On obtenu des AMM accélérées, procédures maladies rares, ah le premier traitement d'une maladie intraitable, les associations de patients, les labos se servant de de ces associations, les faisant monter au créneau auprès du ministère de la Santé pour dire nos pauvres malades vous n'allez pas refuser un traitement c'est le premier traitement. Et moi j'avais dit d'emblée ça que je ne comprenais pas pourquoi on donnait une AMM d'emblée à un traitement qui ne faisait rien sur le système nerveux. Donc on le savait dès le début, les gens qui disent on ne savait pas ce n'est pas vrai. »*

L'espoir a donc un rôle fondamental dans les décisions d'arrêt d'enzymothérapie, à la fois du côté médical, où les espoirs d'un traitement efficace peuvent conduire à une surestimation des bénéfices et à une sorte d' « oubli » des effets secondaires, mais également du côté parental où un espoir démesuré conduit à un surinvestissement du traitement et donc à un sentiment d'abandon à l'évocation d'un arrêt. Mais l'espoir dans le traitement et dans la guérison, nous conduit finalement à nous poser la question du sens du traitement.

## **2. Du juste soin à la futilité des soins : la question de la proportionnalité des soins et de la finalité des soins**

La question du sens du traitement est centrale et est revenue de nombreuses fois au cours des entretiens. Celle-ci nous amène à nous interroger sur le concept de proportionnalité des soins. On pourrait le définir comme le fait de réaliser des soins pertinents au regard du pronostic établi de la personne(42). L'idée secondaire est le fait de ne pas proposer de traitement déraisonnable, ne pas s'acharner pour finalement ne pas nuire. La décision médicale « proportionnée » vise donc « le juste soin », un soin adapté à l'individualité du patient. Que considérer alors comme raisonnable pour l'enfant ? Cette question est renforcée par les avancées récentes de la recherche, notamment dans le cadre des maladies rares, avec le développement de la génétique et des nouvelles thérapies comme l'enzymothérapie. Jusqu'où aller alors ? La possibilité de réaliser un geste de soin suffit-elle à le rendre acceptable et raisonnable (42) ? Dans le cadre de l'enzymothérapie, l'existence de ce traitement suffit-il à le poursuivre, même quand les bénéfices deviennent limités ? Quand peut-on alors considérer que cela devient inutile ? Cette question de la proportionnalité des soins nous amène alors à nous interroger sur celle de la futilité des soins.

C'est une notion anglo-saxonne, principalement utilisée dans le contexte de la fin de vie, et qu'on pourrait définir comme l'absence de bénéfices d'un traitement dans un contexte de pronostic défavorable.

Ce terme dérive du latin « futilis » qui signifiait fuyant ou percé, la définition actuelle est celle de d'un « caractère, de la nature de quelqu'un ou de quelque chose qui est futile, superficiel, sans intérêt »(38).

La définition la plus couramment utilisée est celle de Schneiderman (43) qui détermine trois axes :

- La futilité physiologique : il n'y a alors pas d'effet détectable du traitement
- La futilité qualitative : il existe alors une différence entre l'effet du traitement et son bénéfice pour le patient. Même en cas d'effet visible si le patient considère qu'il n'y a pas de bénéfices, le traitement peut alors être considéré comme futile

- La futilité quantitative : il existe un seuil de succès pour une action médicale. Si la probabilité de succès est en dessous d'un certain, on peut considérer cette action comme futile.

Ce concept de futilité des soins peut alors s'entendre pour des soins qu'on pourrait considérer comme inadaptés, déraisonnables.

Mais on sent bien dans cette définition les risques qu'impliquent cette notion: il y a en effet un jugement de valeur porté tant sur l'efficacité que sur le bénéfice. Qui doit être juge de ces deux paramètres, le médecin, les soignants, le patient ? Quelle est la valeur de la vie et qui peut en juger ? Cette notion est extrêmement débattue, en effet, elle ouvre la porte à de nombreuses controverses. Elle peut se concevoir dans une optique de lutte contre l'acharnement thérapeutique mais certains la désigne également comme un retour d'une certaine forme de paternalisme. En effet, la définition restant somme tout assez vague et malléable, il paraît assez facile de l'invoquer dans de nombreuses situations.(44)

Dans le cadre de notre étude, la futilité du soin peut tout de même s'envisager et est même extrêmement présente dans les décisions d'arrêt d'enzymothérapie ; elle soulève également des questions sur les notions d'évaluation du handicap et de la qualité de vie. En effet, quand considérer que le bénéfice du traitement n'est plus suffisant par rapport à la qualité de vie de l'enfant ? Qui doit être juge de cela : le médecin ou la famille ? En effet, les deux points de vue peuvent facilement s'opposer : les familles ont finalement toujours dû s'occuper d'un enfant malade et leur vie s'est ajustée à cela, ce qui peut être difficile à envisager et comprendre pour des personnes extérieures. Cela se ressent souvent quand les patients se rendent dans d'autres services, se confrontant à des médecins et des équipes qui n'ont pas l'habitude de la gestion de ces patients. Cela fait souvent naître beaucoup d'incompréhensions et nous renvoie au concept de « *disability paradox* » développé par Albrecht et Devlieger. Dans leur étude, ces derniers ont montré que 54.3% des interrogés qui présentaient un handicap considéré par le corps médical comme modéré à sévère considéraient avoir une excellente qualité de vie(45). On voit donc bien à nouveau comment l'évaluation du handicap peut être différente d'une personne à l'autre, de famille à médecins ou bien même de médecins à médecins rendant difficile une évaluation standardisée et objective des bénéfices apportés par le traitement. La notion de futilité d'un traitement est donc assez glissante puisqu'elle comporte une part de jugement de valeur sur la vie à vivre.

Mais elle amène à se poser la question de la finalité des soins : quel est finalement le but de la médecine ? D'autant plus dans le contexte des maladies rares, où le manque de connaissances et les difficultés de définitions de critères objectifs d'efficacité rendent difficile l'évaluation pertinente des nouvelles thérapies. En effet, l'hétérogénéité clinique importante entre les patients et dans leur

évolution rend difficile la définition de critères de mesure de l'efficacité (46). De plus, les critères choisis dans les études pour mesurer l'efficacité peuvent ne pas être totalement adaptés du point de vue des patients : par exemple, dans le cas des essais thérapeutiques faits pour l'Elaprase, le critère de jugement principal était le test de marche de 6 min ainsi que les capacités respiratoires mesurées par la mesure de la capacité vitale. Concrètement, cela veut dire qu'on regardait la distance que parcouraient les enfants pendant 6 minutes de marche. En pratique, on peut se demander si ce critère est pertinent pour le patient lui-même et pour sa qualité de vie (46). Quel est alors la finalité, le sens de ces nouvelles thérapies : quelle amélioration viser, sur quels critères se baser ? Quel est l'objectif du traitement ? La guérison, le ralentissement de la dégradation ? Le médecin doit donc également s'interroger sur les finalités qu'il poursuit et le sens qu'il donne à ses propres actions dans le champ médical. Ce sont toutes ces questions sur la finalité du soin et le juste soin qui sont au centre des décisions d'arrêt d'enzymothérapie(47).

### **3. Accepter l'incurabilité et accepter d'accompagner**

Finalement, le questionnement autour du sens du traitement amène les médecins à une évidence : la MPSII reste, malgré la tentative de traitement, une maladie incurable. En effet, l'enzymothérapie n'a jamais été et n'est pas un traitement dont l'objectif est curatif, malgré les espoirs qui ont pu être engendrés. Il faut alors accepter que ce traitement soit finalement plutôt palliatif, au sens de non curatif, et plutôt symptomatique. Il permet, en effet, un certain nombre d'améliorations cliniques initialement et permet un confort de vie, une amélioration de la qualité de vie certaine initialement. Mais, on l'a vu, la maladie finit par reprendre le dessus et le traitement perd en efficacité et donc en sens.

Il faut alors, pour les médecins, accepter le caractère incurable de la maladie et accepter d'accompagner son patient. On peut revenir à la définition de la médecine d'Hippocrate : « *je vais définir ce qu'est, selon moi la médecine. C'est délivrer complètement les malades de leurs souffrances ou émousser la violence des maladies, et ne pas traiter les malades qui sont vraiment vaincus par les maladies* »(2)Ainsi, l'objectif du médecin peut être de guérir, de soulager et puis d'accepter l'incurabilité pour ne pas s'acharner. Mais, probablement car il est plein d'espoir et parce que la médecine actuelle tend à être enseignée comme tel, il peut être difficile de renoncer à l'objectif de guérison. L'incurabilité peut alors être ressentie comme la trahison d'un impératif imposé par le métier de médecin, cette vocation(48). Le regard des médecins d'autres spécialités nous le rappelle souvent, en effet, beaucoup ne comprennent pas pourquoi nous faisons cette spécialité « puisqu'on ne guérit pas, on n'a pas de traitement » , « *Tu n'es pas médecin toi, puisque tu ne guéris personne...* »(48)

Il faut alors passer dans une médecine de l'accompagnement et dessiner ce chemin, ce parcours conjoint, que nous avons déjà évoqué, avec la famille. On pourrait alors parler de « médecine de l'adaptabilité »(49) : sortir des protocoles, accepter l' « échec » et retrouver une dynamique dans l'accompagnement. L'importance de la construction d'une alliance entre les parents, l'enfant et le médecin est primordiale afin d'accompagner l'enfant dans son évolution au plus près de ses besoins. On se rapproche alors de ce que pourrait qualifier de médecine palliative. Ce terme, très connoté dans notre société, est souvent réfuté par les parents car il les confronte à la possibilité de décès de leur enfant. Mais c'est bien de cela qu'il s'agit puisqu'il n'y a pas d'objectif curatif. Il s'opère doucement tout au long de la maladie un glissement, d'un espoir de curatif ou du moins d'amélioration vers une prise en charge palliative puis à terme vers l'accompagnement du décès. Il faut alors que le médecin « se retienne » de prescrire même si la prescription est la solution de facilité.

Il est par contre revenu de nombreuses fois au cours des entretiens la notion d'obstination déraisonnable et de réunions de limitation de traitement. Il nous semblait important de préciser que ces décisions d'arrêt d'enzymothérapie ne rentrent pas dans l'application de la Loi Clays-Leonetti, puisqu'en effet l'arrêt de se traitement ne va pas mener au décès de l'enfant. Certains patients peuvent effectivement vivre 2-3ans après l'arrêt de l'enzymothérapie. Mais il peut effectivement exister une certaine confusion chez les médecins ainsi que chez les parents notamment lors de l'organisation de « réunions collégiales ». En effet, de nombreux médecins ont évoqués l'organisation de réunions permettant de discuter l'arrêt de l'enzymothérapie, mais ces réunions sont, d'un point de vue légal, à distinguer des procédures collégiales prévues par la loi en cas de limitation ou arrêt de traitement.

Cette notion de collégialité qui semble émerger également dans le soutien de la décision nous amène à évoquer la question de la responsabilité.

#### **4. Une responsabilité en question**

D'après Max Weber(50), deux principes interagissent et dirigent les choix de chacun : il s'agit de l'éthique de conviction et de l'éthique de responsabilité. Ces deux « maximes », selon lui « totalement différents et irréductiblement opposés » s'affrontent : la première semble pouvoir permettre une justification des moyens par la fin tandis que le pratiquant de la deuxième estime devoir prendre la responsabilité de ses actions et de leurs conséquences. Max Weber développe initialement ces deux maximes dans le cadre de la vocation politique et, d'après lui, l'homme politique qui peut prétendre à

la vocation politique doit pouvoir concilier ces deux types d'éthique. En effet, il a une responsabilité envers les autres et lui-même ; en fonction de son parcours, il prend conscience de l'existence de ces deux axes et les concilie. L'éthique de conviction et l'éthique de responsabilité se complètent donc et accompagnent tout homme se destinant au métier de Politique.

Il nous semble effectivement un peu réducteur de considérer que ces deux éthiques s'affrontent sans se concilier, notamment dans le cadre du soin. Ces deux éthiques ont pleinement leur place dans le cadre des décisions d'arrêt d'enzymothérapie chez les MPSII sous plusieurs aspects.

Le premier aspect est à relier au sens du traitement. En effet, on l'a vu le sens de l'enzymothérapie semble être évolutif au décours de la prise en charge du patient mais a aussi évolué depuis le début de la mise en pratique de cette thérapeutique. Lorsque se pose alors la question de la poursuite du traitement, l'éthique de conviction du médecin se retrouve confronté à son éthique de responsabilité. Poursuivre le traitement parce qu'on est persuadé des bénéfices que cela pourrait apporter à l'enfant, même infimes, malgré les contraintes que cela représente pour lui, ou prendre la responsabilité d'arrêter celui-ci, pour le confort de l'enfant ?

Cette responsabilité peut également s'envisager selon différents plans :

- Vis à vis de l'enfant : comment justifier la poursuite d'un traitement difficilement toléré, qui se transforme en combat ? La tolérance du traitement ne devrait-elle pas primer sur la volonté parentale ou médicale de poursuivre celui-ci ? Est-il légitime de poursuivre une perfusion hebdomadaire chez un enfant grabataire qui ne s'exprime quasiment plus pour des bénéfices limités ?
- Vis à vis de la société : est-il justifiable et légitime de poursuivre un traitement qui présente un coût si élevé pour la société ?

Éthique de conviction du médecin et de responsabilité vont alors s'associer dans la discussion qui sous-tend la décision d'un possible arrêt du traitement.

Le deuxième aspect est celui de la responsabilité de la décision en elle-même. En France, c'est le médecin référent de l'enfant qui est responsable des décisions prises pour son patient.

Dans le contexte de la décision d'arrêt d'enzymothérapie, on a vu qu'il semblait être important de construire un parcours conjoint avec la famille, un parcours informé dans une réflexion dite évolutive. Le but étant d'arriver à une décision qu'on pourrait s'en partager et en tout cas comprise et acceptée par la famille. Mais il faut alors être vigilant : en effet, la tentation peut être grande de se décharger de la décision sur la famille mais c'est bien le médecin décisionnaire qui restera responsable (51).

Il est intéressant de noter le besoin de collégialité qui semble nécessaire pour arriver cette décision. Cette recherche de collégialité n'était pas systématique, notamment quand la discussion avec les parents n'était pas conflictuelle mais était souvent recherchée par les médecins interrogés. Elle permettait en effet, d'apporter un soutien à la décision qui semblait trop lourde à porter seul et de recentrer le discours sur l'enfant.

Enfin, nous avons également une responsabilité envers la société : on a vu que la mise en place de l'enzymothérapie avait conduit à un changement de paradigme notable dans cette maladie induisant une augmentation de la médicalisation. Au-delà du coût que peut représenter le traitement, il faut s'interroger sur les conséquences à long terme du traitement. Est-ce vraiment dans l'intérêt de l'enfant de l'enfant de prolonger sa vie dans des conditions pouvant être discutables et d'augmenter la médicalisation de leur prise en charge ? Ces interrogations font pour certains remettre en cause la prescription même du traitement.

## **5. Incertitude et Complexité de la décision**

Finalement, ce qu'on peut affirmer c'est que ces discussions sont complexes. On peut alors s'interroger sur le pourquoi de cette complexité. On a déjà abordé quelques pistes : l'espoir, le manque d'information, le sens du traitement. La dernière qu'on peut évoquer est l'incertitude ambiante dans cette maladie et dans la décision médicale de façon globale.

L'incertitude est présente à de nombreux niveaux dans le processus décisionnel, comme on a pu le voir. Mais on peut finalement observer que l'avènement de l'enzymothérapie a finalement augmenté l'incertitude déjà importante en augmentant le nombre de choix possibles(42). Cette incertitude notamment concernant le pronostic et l'évolution de la maladie fait partie prenante de la relation de soin dans laquelle est impliqué le médecin et la famille(40).

La notion de pronostic est en effet empliée d'incertitude puisqu'elle brasse à la fois des notions du présent mais aussi de l'ordre de la prédiction, du futur. Elle est basée sur une accumulation, un croisement de savoirs à la fois scientifique, littéraire mais aussi expérientiel(42). Or, on a vu que la maladie qui nous intéresse présente une grande variabilité d'évolution et de symptômes, une prédiction fiable semble donc difficile à établir. De plus, la rareté de la maladie entraîne des connaissances assez pauvres sur la maladie. En outre, l'évaluation clinique à un instant T du malade peut varier selon le médecin et sa volonté de poursuivre le traitement est également dépendant de ses

convictions personnelles sur celui-ci. La notion de pronostic semble donc remplie d'incertitude. Mais l'inconnue qui persiste sur le « post-arrêt » d'enzymothérapie augmente encore cette sensation d'incertitude.

La prise de décision dans ce contexte prégnant d'incertitude semble ainsi complexe. Alors comment prendre une décision ? comment prendre la « bonne décision » ?

E. Morin définit la complexité dans la Revue internationale de sytémique en 1995 , (52) « *Quand je parle de complexité, je me réfère au sens latin élémentaire du mot "complexus", "ce qui est tissé ensemble". Les constituants sont différents, mais il faut voir comme dans une tapisserie la figure d'ensemble. Le vrai problème (de réforme de pensée) c'est que nous avons trop bien appris à séparer. Il vaut mieux apprendre à relier. Relier, c'est-à-dire pas seulement établir bout à bout une connexion, mais établir une connexion qui se fasse en boucle* ». Elle permet bien de mettre en exergue la nécessité pour la décision dans le contexte médical de rassembler différents points de vue, différents aspects afin de parvenir à une décision, la moins mauvaise possible. Une approche globale de l'enfant et de la situation est donc nécessaire.

L'incertitude fera toujours partie de notre pratique mais pour « lutter » contre, l'information est un rempart. Dans le cadre de la mucopolysaccharidose de type II, on a vu comme l'information occupait une place importante, d'autant plus qu'elle était précoce, permettant à la fois de diminuer les espoirs, de poser des bases réalistes et de construire une relation de confiance, une alliance.

## **6. Nouvelles thérapies et maladies rares**

Cette étude ouvre une réflexion plus globale sur le développement des nouvelles thérapies dans les maladies rares. En effet, le développement de thérapies plus ou moins invasive, de plus en plus coûteuses et impliquant des notions de génétiques font entrevoir de nouveaux questionnements.

Un des principaux questionnements semble être le sens donné à l'action médicale : le développement de ces nouveaux traitements transforme l'histoire naturelle de ces maladies, sans permettre une guérison et on avance alors un peu dans l'inconnu, dans l'incertitude. Jusqu'où aller ? quelle qualité de vie pouvons-nous offrir à ces enfants ?

L'enzymothérapie des MPS2 est un parfait exemple de toutes les questions que peuvent soulever ces nouveaux traitements, comme nous avons essayé de le montrer et celles-ci vont fondamentalement baigner notre pratique future, de façon concomitante au progrès de la médecine. Mais

l'enzymothérapie soulève aussi de nombreuses questions dans les autres maladies lysosomales, notamment dans certaines maladies où l'efficacité observée est extrêmement faible. Ainsi, à titre d'exemple, l'enzymothérapie dans la maladie de morquio commence à être déremboursée dans certains pays.

Plus globalement, dans le cadre de la neuropédiatrie, une transformation est en cours puisqu'on voit émerger de nouveaux traitements pour des maladies initialement incurables.

On peut prendre comme illustration le cas de l'amyotrophie spinale de type 1, maladie neuromusculaire résultant, par une atteinte du moto-neurone, en une paralysie progressive des muscles jusqu'au décès dans la première année de vie de l'enfant. Il avait été établi en France que la prise en charge de ces enfants serait uniquement palliative et notamment que les gestes invasifs d'intubation, de trachéotomie ou de gastrostomie étaient contre-indiqués. L'arrivée du Nusinersen, nouvelle thérapie a bouleversé cette prise en charge et s'est suscitée de nombreux espoirs tant du côté médical que parental. L'AMM a rapidement été obtenue et les neuro-pédiatres ont vite été confrontés à la gestion de ce traitement lourd et très coûteux(53) (il s'agit de plusieurs injections initialement hebdomadaires puis mensuelles par ponction lombaire) qui modifie en réalité l'histoire naturelle de la maladie sans arriver à une guérison. Ces enfants sont donc maintenant ventilés, nourris par gastrostomie etc etc ... On assiste donc à une sorte de chronicisation de la maladie avec une augmentation des gestes invasifs associés alors que le pronostic est toujours engagé à très court terme(54)(55).

Les neuro-pédiatres français se sont donc organisés entre eux par le biais des sociétés savantes, indépendamment des enjeux financiers et des lobbys pharmaceutiques pour établir des guides de bonnes pratiques, et mettre en place un suivi indépendant afin d'évaluer l'évolution des patients traités et des réunions mensuelles ont été organisées pour décider de l'inclusion ou non des patients dans le traitement.

On retrouve donc bien les mêmes problématiques que celles soulevées par notre étude notamment le sens du traitement, le sens de l'action médicale dans ces maladies rares et chroniques.

Avec l'arrivée imminente de la thérapie génétique dans cette maladie et dans d'autres maladies neuromusculaires, ces questions sont loin d'être résolues et vont fonder la pratique future.

## Conclusion

---

L'enzymothérapie est une avancée majeure dans la prise en charge des MPSII mais introduit de nouveaux questionnements dans la prise en charge de cette maladie chronique neurodégénérative. Au travers des décisions d'arrêt d'enzymothérapie, nous avons pu dégager plusieurs pistes permettant d'expliquer les difficultés rencontrées dans la gestion de ce traitement et de son arrêt.

La question principale est celle du sens du traitement et de l'action médicale qui semble à la fois évolutif au fur et à mesure de la progression de la maladie mais qui semble également difficile à définir réellement. Cette difficulté de définition peut s'expliquer par la grande incertitude qui entoure à la fois la maladie et le traitement, de par le manque de connaissances et l'hétérogénéité prégnante qui entoure cette maladie. Cette question amène donc celle de la finalité du soin : quel est finalement le but recherché, que faisons-nous en tant que médecin ? Elle est également intimement liée à celle de la responsabilité médicale.

Nous avons pu identifier des freins à cette décision, le principal étant l'espoir démesuré que ce soit du côté parental ou médical qui peut laisser place à un sentiment d'abandon et qui peut amener à une certaine subjectivité dans l'évaluation de l'enfant et de ces bénéfices. L'acceptation difficile de la non-guérison et de la pratique d'une médecine plus palliative centrée sur l'accompagnement du patient semblait également pouvoir être un frein à cette décision, du côté parental ou médical à nouveau.

Pour lutter contre ces freins, l'information nous semble être une clé importante : celle-ci doit alors être précoce, adaptée aux connaissances disponibles à l'heure du diagnostic et évolutive. L'annonce précoce d'une efficacité limitée, d'une réévaluation régulière ainsi que de la possibilité future d'arrêt semble fondamentale. Cette information peut être mise par écrit afin que les parents puissent y revenir à posteriori. La collégialité ou néanmoins la pluridisciplinarité est également un soutien pour les médecins.

Enfin, la construction d'une alliance avec les parents et d'un parcours, d'un chemin conjoint dans une relation de confiance est nécessaire pour éviter les conflits et construire le parcours de soins de l'enfant conjointement.

Tous ces questionnements ne sont pas limités à cette maladie et vont devenir de plus en plus importants et prégnants dans la pratique de la neuropédiatrie et des maladies métaboliques

pédiatriques, en raison du développement de nouvelles thérapies et notamment de l'arrivée de la thérapie génique. La question du coût de ces nouvelles thérapies, dans notre étude, semblait devoir être prise en compte en dernier lieu pour certains et pas du tout pour d'autres. Déjà au cœur des interrogations dans d'autre pays ne disposant pas du même système de santé que le nôtre, le paramètre économique va sans doute prendre de plus en plus d'importance(53). En effet, les thérapies qui arrivent sur le marché actuellement sont annoncées à un prix extrêmement élevé et reposent donc à nouveau la question du sens du traitement, et de quel coût engager pour quelle amélioration ?

Les nouvelles thérapies dans le cadre des maladies rares pédiatriques sont une révolution à la fois pour les médecins et pour les familles qui subissent ces maladies. Mais elles soulèvent de nombreux enjeux et de nombreuses questions qu'il conviendrait de préciser et d'aborder avant la mise en place de celles-ci. Elles nous invitent ainsi tout particulièrement à réfléchir au sens de nos pratiques et à la finalité de notre action médicale.

Socrate disait dans un de ses aphorismes, « *Notre incertitude s'accroît en fonction des connaissances comme le périmètre d'un cercle en fonction de son rayon* » : les progrès de la médecine dans le domaine des maladies rares pédiatriques n'ont alors pas fini de poser question.

## Liste des principales abréviations

---

MHM : maladies héréditaires du métabolisme

MPSII ou MPS2 : mucopolysaccharidose de type 2

GAG : glycosaminoglycoanes

PNMR : plan national maladies rares

PNDS : plan national de diagnostic et de soins

IME : institut médico-éducatif

AESH : accompagnent élève en situation de handicap

PPS : plan personnalisé de soins

## Bibliographie

---

1. Hunter C. A Rare Disease in Two Brothers. Proc R Soc Med. 1917;10(Sect Study Dis Child):104- 16.
2. Hippocrate, Jouanna J, Magdelaine C. L' art de la médecine. Paris: Flammarion; 1999. 362 p. (GF).
3. de Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V, Depondt E, Ottolenghi C, Rabier D. Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme [Internet]. Paris: Springer Paris; 2013 [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0046-2>
4. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. Transl Sci Rare Dis. 2(1- 2):1- 71.
5. Bansept C. Devenir neuropsychologique et cognitif, profil psychiatrique et qualité de vie de 9 enfants atteints de mucopolysaccharidose de type 2 ( maladie de Hunter) et traités par enzymothérapie substitutive intraveineuse avant l'âge de 5 ans [thèse d'exercice]. Strasbourg; 2016.
6. pnds\_-\_mucopolysaccharidoses.pdf [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/pnds\\_-\\_mucopolysaccharidoses.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/pnds_-_mucopolysaccharidoses.pdf)
7. PNMR3\_2018-2022\_Plan\_National\_maladies\_rares\_3.pdf [Internet]. [cité 18 déc 2018]. Disponible sur: [http://www.filiere-g2m.fr/fileadmin/user\\_upload/webmaster-fichiers/PNMR/PNMR3\\_2018-2022\\_Plan\\_National\\_maladies\\_rares\\_3.pdf](http://www.filiere-g2m.fr/fileadmin/user_upload/webmaster-fichiers/PNMR/PNMR3_2018-2022_Plan_National_maladies_rares_3.pdf)
8. plan\_national\_maladies\_rares\_2005-2008.pdf [Internet]. [cité 24 mai 2019]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_national\\_maladies\\_rares\\_2005-2008.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2005-2008.pdf)
9. plan\_national\_maladies\_rares\_2011-2014.pdf [Internet]. [cité 24 mai 2019]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_national\\_maladies\\_rares\\_2011-2014.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2011-2014.pdf)
10. Ponsot G. La personne polyhandicapée. Laennec. 18 août 2017;Tome 65(2):19- 33.
11. Delzescaux FB et S. Aux confins de la grande dépendance [Internet]. ERES; 2018 [cité 24 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.cairn.info/aux-confins-de-la-grande-dependance--9782749261409.htm>
12. Rofidal T, Pagano C. Le polyhandicap, définitions et singularité. Trames. 22 mars 2018;41- 56.
13. DGCS\_Elsa.H, DGCS\_Elsa.H. Guide pour l'application de la nomenclature [Internet]. Secrétariat d'État auprès du Premier ministre chargé des Personnes handicapées. 2019 [cité 24 mai 2019]. Disponible sur: <https://handicap.gouv.fr/les-aides-et-les-prestations/etablissements-et-services/article/guide-pour-l-application-de-la-nomenclature>
14. de Villemeur TB, Mathieu S, Tallot M, Grimont E, Brisse C. Le parcours de santé de l'enfant polyhandicapé. Arch Pédiatrie. 2012;19(2):105–108.
15. lettre CESAP.pdf.

16. Viallard ML. Some General Considerations of a Human-Based Medicine's Palliative Approach to the Vulnerability of the Multiply Disabled Child Before the End of Life. *Cult Med Psychiatry*. mars 2014;38(1):28- 34.
17. Viallard M-L, Frache S. Prendre soin malgré l'incertitude. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. oct 2015;14(5):346- 51.
18. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 7 nov 2011;6:72.
19. Muenzer J, Jones SA, Tylki-Szymańska A, Harmatz P, Mendelsohn NJ, Guffon N, et al. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 02 2017;12(1):82.
20. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. mars 2008;167(3):267- 77.
21. Silva EM da, Strufaldi MWL, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [cité 24 mai 2019];(2). Disponible sur: <http://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008185.pub4/full>
22. Safary A, Akbarzadeh Khiavi M, Mousavi R, Barar J, Rafi MA. Enzyme replacement therapies: what is the best option? *BioImpacts BI*. 2018;8(3):153- 7.
23. Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab*. mars 2007;90(3):329- 37.
24. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. août 2006;8(8):465- 73.
25. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Giugliani R, Harmatz P, Martin R, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. févr 2011;13(2):95- 101.
26. Whiteman DA, Kimura A. Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2467- 80.
27. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1274/>
28. Bradley LA, Haddow HRM, Palomaki GE. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): results from a systematic evidence review. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*.

2017;19(11):1187- 201.

29. Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. *Ital J Pediatr* [Internet]. 16 nov 2018 [cité 18 déc 2018];44(Suppl 2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6238252/>
30. Muenzer J, Bodamer O, Burton B, Clarke L, Frenking GS, Giugliani R, et al. The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome—an expert panel consensus. *Eur J Pediatr*. janv 2012;171(1):181- 8.
31. Wraith JE. Enzyme replacement therapy for the management of the mucopolysaccharidoses. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47 Suppl 1:S63-65.
32. Jurecka A, Malinova V, Tylki-Szymańska A. Effect of rapid cessation of enzyme replacement therapy: A report of 5 more cases. *Mol Genet Metab*. 1 févr 2014;111(2):212- 3.
33. Jurecka A, Žuber Z, Opoka-Winiarska V, Węgrzyn G, Tylki-Szymańska A. Effect of rapid cessation of enzyme replacement therapy: A report of 5 cases and a review of the literature. *Mol Genet Metab*. nov 2012;107(3):508- 12.
34. Guidelines for the Investigation and Management of Mucopolysaccharidosis type II. :9.
35. González-Gutiérrez-Solana L, Guillén-Navarro E, del Toro M, Dalmau J, González-Meneses A, Couce ML. Diagnosis and follow-up of patients with Hunter syndrome in Spain. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 20 juill 2018 [cité 18 déc 2018];97(29). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6086518/>
36. Whiteman DA, Kimura A. Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future. *Drug Des Devel Ther*. 23 août 2017;11:2467- 80.
37. King NMP, Bishop CE. New treatments for serious conditions: ethical implications. *Gene Ther*. sept 2017;24(9):534- 8.
38. Dictionnaire français - Dictionnaires Larousse français monolingue et bilingues en ligne [Internet]. [cité 5 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais>
39. Dictionnaire Littré - Dictionnaire de la langue française [Internet]. [cité 5 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.littre.org/>
40. Grignoli N. Communication pronostique : pour une éthique de l'espoir [Internet]. ERES; 2010 [cité 18 déc 2018]. Disponible sur: <https://www-cairn-info.frodon.univ-paris5.fr/traite-de-bioethique-2--9782749213064-page-333.htm>
41. Joseph R, DiCesare EB, Miller A. Hunter Syndrome: Is It Time to Make It Part of Newborn Screening? *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses*. déc 2018;18(6):480- 7.
42. Crozier S. Le pari éthique de la complexité: Action médicale dans le champ des accidents vasculaires cérébraux graves. :384.
43. Schneiderman LJ, De Ridder M. Chapter 14 - Medical futility. In: Bernat JL, Beresford HR, éditeurs. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 5 juin 2019]. p. 167- 79.

(Ethical and Legal Issues in Neurology; vol. 118). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444535016000147>

44. Mauron A. Futilite [Internet]. Institut Ethique Histoire Humanités, Genève; 2004 [cité 5 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.unige.ch/medecine/ieh2/files/9414/3472/9171/Futilite.pdf>

45. Albrecht GL, Devlieger PJ. The disability paradox: high quality of life against all odds. *Soc Sci Med*. 1 avr 1999;48(8):977- 88.

46. Potter BK, Khangura SD, Tingley K, Chakraborty P, Little J. Translating rare-disease therapies into improved care for patients and families: what are the right outcomes, designs, and engagement approaches in health-systems research? *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. févr 2016;18(2):117- 23.

47. Mallet D, Begat N, Chaumier F, Duchêne V. Du curatif au palliatif. Réflexions et repères pratiques [Internet]. ERES; 2016 [cité 5 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.cairn.info/fins-de-vie-ethique-et-societe--9782749251905-page-259.htm>

48. Zucman É. L'impact de la non-guérison et de la fin de vie sur la médecine [Internet]. ERES; 2016 [cité 5 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.cairn.info/prendre-soin-de-ceux-qui-ne-gueriront-pas--9782749249926-page-43.htm>

49. Boucand M-H. Penser la rareté. Poche - Espace Ethique. 30 mai 2018;299- 316.

50. Weber M. Le savant et le politique. Paris: Éditions 10-18; 1963.

51. Carnevale FA. Les dilemmes éthiques chez les enfants gravement malades – Un modèle de rapprochement. *InfoKara*. 2003;Vol. 18(2):73- 73.

52. Morin E. Introduction à la pensée complexe. Paris: Points; 2014.

53. Prasad V. Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy: Are We Paying Too Much for Too Little? *JAMA Pediatr*. 1 févr 2018;172(2):123- 5.

54. Burgart AM, Magnus D, Tabor HK, Paquette ED-T, Frader J, Glover JJ, et al. Ethical Challenges Confronted When Providing Nusinersen Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Pediatr*. 1 févr 2018;172(2):188.

55. Finkel RS, Bishop KM, Nelson RM. Spinal Muscular Atrophy Type I: Is It Ethical to Standardize Supportive Care Intervention in Clinical Trials? *J Child Neurol*. févr 2017;32(2):155- 60.

## Table des figures

---

Figure 1 : Le lysosome et le lysosome malade dans la MPSII.....	11
Figure 2 : Rôle de l'IDS2.....	12
Figure 3 : Rôle de l'IDS2.....	13
Figure 4 : Étiologies du handicap.....	17
Figure 5 : Tableau clinique de la MPSII.....	20
Figure 6 : survie des patients selon leur âge .....	22
Figure 7 : tableau de suivi d'un enfant MPSII.....	22
Figure 8 : développement de l'enzymothérapie .....	27

## Annexes

---

### Annexe 1 : Grille d'entretien après révision

1. Avez-vous déjà envisagé de questionner le maintien ou d'espacer ou d'arrêter l'enzymothérapie ?
  - Combien de patients MPS2 suivez-vous ?
  - Pr combien de patients avez-vous arrêté l'enzymo ?
  
2. Pourriez-vous me dire sur quels éléments votre décision d'arrêt de traitement a été fondée ?
  - Selon vous quels sont les facteurs ayant initié puis influencé votre décision ?
  - Pensez-vous à d'autres facteurs, non médicaux qui puissent intervenir ?
  - Pouvez-vous me raconter une situation ?
  
3. Avez-vous été confronté à des difficultés ( avec le maintien de cette thérapie au long terme ) dans la mise en œuvre de votre décision ?
  
4. Comment avez-vous géré ces difficultés ?
  - Avez-vous pris un avis auprès du CET lysosomes ou d'autres collègues ?
  - Avez-vous eu recours à une autre équipe ? type EMSP ?
  
5. Et vous personnellement comment avez-vous vécu l'application de cette décision ?
  
6. Ces éléments que nous venons d'envisager, vous ont-ils amenés à modifier vos pratiques lors de l'annonce diagnostique de la maladie et de la mise en place de l'enzymothérapie ?
  - Mise en place d'un contrat régulier de réévaluation avec les parents ?
  
7. Souhaitez-vous ajouter quelque chose ?

Annexe 2 : Déclaration MR004 CNIL

**[Éléments retirés pour la protection des données personnelles]**

Annexe 3 : lettre d'information

## [Éléments retirés pour la protection des données personnelles]

Annexe 4 : mail de contact

Madame, Monsieur,

Je suis actuellement interne de pédiatrie, et je réalise dans le cadre d'un Master 2 de recherche au sein du laboratoire d'éthique médicale de l'université Paris Descartes une étude interrogeant les décisions d'arrêt d'enzymothérapie chez les enfants suivis pour une MPS2. Ce travail est encadré par Pr Viillard et le Dr Brassier.

Cette étude se compose d'un recueil de données à partir des dossiers médicaux des patients puis d'entretiens semi-dirigés auprès des médecins amenés à prendre ces décisions.

Votre participation à cette étude consisterait à m'accorder un entretien de 20 à 60 minutes qui porterait sur divers aspects de votre pratique concernant l'abord de ces décisions.

Par ailleurs, si vous êtes d'accord, l'entrevue sera enregistrée puis anonymisée pour son analyse.

Les enregistrements ne seront accessibles qu'aux personnes travaillant sur le projet, à savoir le Pr Viillard, le Dr Brassier et moi-même, et les retranscriptions anonymisées seront jointes aux annexes du mémoire.

Vous serez, bien entendu, tenu(e) informé(e) des résultats de l'étude, une fois celle-ci terminée.

Si vous acceptez de participer à cette recherche, je vous serai reconnaissante de me renvoyer un mail à cette adresse (ou de me contacter par téléphone) afin que nous puissions convenir d'une date de rendez-vous.

En espérant vivement votre collaboration,

Cordialement,

Eugénie SARDA