

Questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament

-

Commission de la transparence - Commission de l'évaluation économique et de santé publique

Evaluation de : STRENSIQ Indication(s) du médicament concernées : Traitement des formes sévères de l'hypophosphatasie

Nom et adresse de l'association :

HYPOPHOSPHATASIE EUROPE
16 rue Barbanègre
68330 HUNINGUE

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

Indiquer la méthode utilisée pour remplir le questionnaire et notamment la nature des informations mobilisées (par exemple enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, ligne téléphonique, nombre de participants... avec les périodes concernées).

La méthode utilisée est basée sur la synthèse et l'analyse de témoignages de malades reçus par l'association (e.mails, téléphone, rencontres, réseaux sociaux...).

Quelles sont les personnes qui ont joué un rôle significatif dans la production de la contribution ?

Deux personnes ont contribué à la production de ce document :

- **Nadège RALLU PLANCHAIS**, Présidente en fonction de l'association
- **Steve URSPRUNG**, Vice-Président du Conseil scientifique international en tant que malade expert de l'association / Président fondateur de l'association (2004-2019).

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures et quelle est leur nature ?

Hypophosphatasie Europe est très impliquée depuis plus de 15 ans dans le développement des connaissances médicales et scientifiques autour de l'hypophosphatasie. Steve Ursprung a également représenté l'association à l'Agence Européenne du Médicament à Londres, en 2010. Nous n'avons donc pas eu besoin de faire appel à une aide extérieure.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

2. Impact de la maladie / état de santé

2.1 Comment la maladie (ou l'état de santé) pour laquelle le médicament est évalué affecte-t-elle la qualité de vie des patients (court terme, long terme) ? Quels aspects posent le plus de difficultés ?

L'hypophosphatasie est une maladie génétique rare due à une diminution ou à l'absence de l'activité de l'iso-enzyme phosphatase alcaline (TNSALP) créée dans le foie, l'os, le rein et le cerveau. Cette enzyme a pour fonction, entre autres, de dégrader lors d'une réaction chimique un composé, le pyrophosphate inorganique. Sans l'enzyme (ou en quantité insuffisante), le pyrophosphate inorganique s'accumule hors des cellules, empêchant ainsi la fixation du calcium et donc la bonne minéralisation des os et des dents.

Les signes cliniques peuvent donc être, selon la forme, le sexe, l'âge d'apparition et la sévérité :

1/ Neurologiques :

Des nouveau-nés, de très jeunes enfants ou des adultes peuvent connaître des convulsions, des crises d'épilepsie a priori sans conséquence sur leur développement intellectuel. On observe aussi des phases ponctuelles de déprime, ce qui a incité à en chercher la cause. Une étude financée par l'association, réalisée par le CNRS de Toulouse, montre que l'enzyme joue un rôle actif dans un mécanisme d'inflammations neuronales pouvant sans doute expliquer ces symptômes.

2/ Cardiologiques :

Parmi les effets indirects de la forme la plus grave d'hypophosphatasie, on constate parfois chez certains petits patients diagnostiqués *in utero* ou a posteriori à la naissance, une malformation ou une détresse cardiaque. En l'état des connaissances actuelles, celles-ci sont sans doute liées au fait que les organes internes ne sont pas ou mal soutenus par une structure osseuse correcte.

3/ Métaboliques :

Dans l'hypophosphatasie, des troubles importants du métabolisme sont constatés (notamment pour ce qui est du calcium, du phosphore et de la vitamine D), troubles à l'origine d'un retard de croissance et d'un rachitisme avérés.

4/ Squelettiques et rhumatologiques

Chez le très jeune enfant, on peut rencontrer :

- Une craniosténose ou craniosynostose
- Parfois, dans le cas contraire, la présence d'une fontanelle large
- Une hypominéralisation de la boîte crânienne consécutive à la fermeture des sutures et à l'hypertension intracrânienne
- Une hypominéralisation des os générant une anomalie des métaphyses (site du cartilage de conjugaison permettant la croissance de l'os)
- Des déformations squelettiques comme par exemple une incurvation des diaphyses en « éperons » (partie d'une os long localisée entre deux extrémités de celui-ci), fémurs courts ou courbés, ostéomalacie
- Un rachitisme entraînant retard de croissance et de développement, mais aussi une insuffisance de tonus et des difficultés de motricité

Chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, on peut rencontrer :

- Une ostéomalacie (os mous) ou une ostéopénie
- Une grande fragilité osseuse (présence de micro-fissures dans les mains, pieds, poignets, chevilles quasi invisibles à la radio)
- La survenue de nombreuses fractures. Elles peuvent être traumatiques (chutes...), mais peuvent être aussi spontanées sans choc avec une réelle difficulté à se reconsolider (os du fémur...).
- La présence récurrente de douleurs osseuses et musculaires. Là aussi, une étude menée par un chercheur de l'Université de Lyon, financée par l'association, a démontré que l'enzyme phosphatase alcaline joue un rôle actif dans un mécanisme d'inflammation osseuse qui pourrait expliquer ces douleurs chroniques.
- Possibles valgus
- Mais aussi des problèmes d'arthrose ou d'ostéoporose avec un impact plus important qu'habituellement puisque la qualité des os est déjà moindre au départ.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

5/ dentaires

Les atteintes bucco-dentaires sont l'un des signes communs à toutes les formes et souvent, sa première manifestation. **Chez le jeune enfant**, on note bien souvent la perte précoce des dents de lait avant l'apparition de ses dents permanentes (3 ans). Elle pourra entraîner des problèmes de développement de la mâchoire, de déglutition ou de prononciation qui gêneront l'enfant dans son développement (nutrition, acquisition du langage, sourire, esthétique, sociabilisation). Aujourd'hui, des solutions existent (pose de petites prothèses) pour lesquelles des professionnels des centres de référence sont parfaitement formés.

Chez l'adulte, on peut constater parfois des caries, une chute précoce des dents définitives, une denture de mauvaise qualité (émail jauni) ou anormalement implantée ou des problèmes d'alignement au niveau des gencives. Il est donc très important d'avoir une bonne hygiène bucco-dentaire, d'être régulièrement suivi(e) pour bénéficier de soins adaptés (ex : détartrage) et, si nécessaire, des solutions techniques possibles (appareillages ou implants). »

6/ musculaires

Le manque de tonus musculaire (hypotonie) est l'une des conséquences de la maladie. Constaté au plus jeune âge, il continue quand l'enfant grandit. Par ailleurs, comme il est souvent immobilisé par des fractures, il a aussi du mal à les récupérer correctement, ce qui nécessite le recours régulier à la kinésithérapie, à l'ostéopathie douce ou à l'ergothérapie pour favoriser une meilleure musculature et aider à la marche.

7/ Pulmonaires :

Dans la forme sévère, on s'aperçoit souvent que dès la naissance, les poumons sont très peu développés. Cela majore d'autant les détresses respiratoires qui sont dues au fait que les os étant tellement mous (voire inexistantes), que la cage thoracique ne fait pas son travail pour permettre à l'enfant de respirer (sans cage thoracique, on ne peut pas respirer, même si les poumons vont bien). Compte tenu du pronostic vital engagé, une prise en charge urgente et pointue est absolument nécessaire.

À l'âge adulte, une insuffisance respiratoire peut également parfois perdurer. Elle pourra alors, ponctuellement, être compensée par un appareillage ou aussi se résorber progressivement, voire totalement !

8/ Rénaux :

Quand l'activité de l'enzyme dysfonctionne, l'absorption naturelle du calcium par le corps ne se fait plus. Celui-ci est donc rejeté dans les reins où il se dépose sous la forme de cristaux microscopiques entraînant des hypercalcémies ou néphrocalcinoses. Les enfants et les adultes peuvent ainsi connaître des calculs rénaux et une insuffisance rénale.

9/ Autres :

Il existe d'autres manifestations que les malades connaissent bien. **La fatigue** liée aux efforts que le patient doit fournir pour se déplacer ou effectuer les gestes de la vie quotidienne. Et **les douleurs** qui peuvent se manifester ponctuellement en cas de fissures et de fractures bien localisées (et là il faut attendre que celles-ci se résorbent), mais aussi de façon chronique et plus diffuse quand elles sont d'ordre osseux ou musculaire. Celles-ci sont encore très mal connues et mal comprises ! Les malades disent souvent qu'ils apprennent à écouter leur corps et agissent en fonction de leur ressenti.

Clairement, on le voit bien ici, toutes les formes d'hypophosphatasie ont des conséquences plus ou moins visibles sur l'état de santé des personnes concernées, et de fait, impactent considérablement leur qualité de vie tant sur le plan médical, familial, social et psychologique.

Mais, le caractère handicapant de la maladie n'est pas toujours reconnu à l'extérieur car souvent « invisible ». En effet, comment faire comprendre lorsque l'apparence du malade est « normale », la difficulté de la marche, de la station debout, du port de charges ou encore celle de rester longtemps assis liées à la présence d'insupportables douleurs chroniques ou à des microfissures des os ?

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Pourtant, il ne fait aucun doute que l'hypophosphatasie handicape lourdement la vie des malades, ne serait-ce que – dans les formes plus ou moins modérées - par la survenue de fractures à répétition qui nécessitent actes chirurgicaux, longues hospitalisations, utilisation de béquilles, lourde kinésithérapie et souvent la pose de prothèses dentaires.

C'est encore plus prégnant dans les formes plus sévères qui entraînent à plus ou moins long terme la perte de la marche (et donc de l'autonomie) et, avec elle, le recours obligé au fauteuil roulant, avec tout ce qu'il implique de renoncements.

Il est donc important pour l'enfant atteint et sa famille, pour l'adolescent qui poursuit une scolarité ou pour l'adulte qui travaille de bien se faire accompagner (au plan médical mais aussi aux plans médico-social et associatif) pour anticiper les étapes de sa vie avec la maladie par rapport au contexte dans lequel il évolue (ex : soutien scolaire, aides techniques, aménagement des horaires et du poste de travail, reconnaissance du handicap et perception des aides inhérentes à celui-ci...).

2.2 Comment la maladie (ou l'état de santé) affecte-t-elle l'entourage (famille, proches, aidants...) ?

On s'en doute, au vu des différents signes cliniques évoqués ci-dessus, tant le malade que sa famille sont lourdement impactés. Ceci vaut pour l'hypophosphatasie comme pour d'autres maladies génétiques rares en général. Les malades et les familles nous remontent régulièrement :

- leur difficulté à avoir accès au bon diagnostic (l'hypophosphatasie peut être confondue avec d'autres maladies osseuses rares) et le temps d'errance qu'elles subissent encore avant de parvenir à mettre un nom sur des symptômes.
- le temps de sidération qui les affecte à l'annonce du diagnostic de maladie génétique rare et leur difficulté à faire face (faire le deuil d'un enfant « normal », du fonctionnement familial « normal », culpabilité liée à la transmission, etc.), ce qui génère souvent un fort isolement familial et social.
- la remise en cause possible du fait de vouloir fonder une famille et d'avoir un second enfant, par peur de transmettre, une nouvelle fois, le gène malade
- leur difficulté à avoir accès aux bonnes équipes de prise en charge médicale (même si cela s'est amélioré avec l'arrivée des centres de références et de compétences) selon que l'on habite dans tel ou tel département.
- leur épuisement face au montage de dossiers (ex : obtention d'aides via la MDPH, intégration à l'école et obtention de temps d'AVS, etc.) Tout est toujours très compliqué et demande beaucoup trop de temps pour avoir la décision.
- la difficulté à faire face à tout ce qu'il faut anticiper et organiser en matière de prise en charge médicale et paramédicale, notamment pour les enfants, qui ont besoin de soins de kinésithérapie, orthophonie, ergothérapie, balnéothérapie, multiples rendez-vous à planifier avec médecins généralistes, spécialistes, dentistes, et paramédicaux), ce qui oblige l'un des parents à se consacrer à plein temps à la gestion du planning de son enfant.
- l'épuisement généré par la présence permanente auprès du malade (enfant ou adulte) et l'absence de temps de répit pour les aidants pour « recharger les batteries ».
- une vie familiale, amoureuse et sociale plus que fragilisée par la présence de la maladie et ses conséquences sur le quotidien
- la difficulté à faire face au regard des gens face au handicap (surtout lorsque le malade nécessite d'être appareillé ou est régulièrement porteur de béquilles) et la difficulté à maintenir une bonne estime de soi.
- pour les malades adultes qui travaillent, bien souvent la crainte d'informer son employeur de la maladie dont on est atteint, et parfois la difficulté à s'adapter à l'apparition tardive de la maladie, à faire face à des hospitalisations répétées et à anticiper l'évolution éventuelle son mode de vie (et de travail) : poste de travail adapté, mi-temps thérapeutique, reconnaissance adulte handicapé, etc... (et ce encore plus lorsque l'employeur n'a pas été préalablement informé de l'existence de la pathologie).
- de forts retentissements au niveau psychologique et émotionnel, avec notamment la survenue récurrente de phases de déprime ponctuelles.
- une maladie rare impacte aussi la capacité des personnes concernées à mener des projets qui nécessitent, par exemple, de faire un prêt bancaire

3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

3.1 Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées ? Leurs avantages et inconvénients ?

Faute d'avoir recours au Strensiq (et même d'ailleurs si on y a recours), il nous semble qu'un certain nombre de spécialités médicales et paramédicales contribuent fortement à améliorer l'état de santé du patient dans son quotidien. Il s'agit notamment :

- Des séances d'ostéopathie, pour maintenir l'équilibre du corps et des articulations mais aussi pour décoincer les cervicales, ou soulager les sciatiques...
- De la kinésithérapie motrice, pour garder une activité motrice et renforcer les muscles (concerne les enfants mais aussi les adultes). Mais, celle-ci doit toujours être effectuée en guidance du malade selon son ressenti.
- Des séances de balnéothérapie, pour travailler la motricité et la force musculaire. Elles ont l'avantage de ne pas léser les os du fait de la légèreté du corps dans l'eau. Les cures thermales pour les adultes font beaucoup de bien aux malades
- Des séances d'orthophonie, pour agir sur les troubles du langage et de la déglutition (important si un enfant a subi une trachéotomie et donc n'a pas appris à mâcher et à avaler, mais aussi pour les enfants qui ont perdu leurs dents très jeunes).
- Le recours à un(e) psychomotricien(ne), pour travailler la motricité fine et apprendre à l'enfant à vivre avec son corps.
- Le recours à un(e) ergothérapeute et à un médecin spécialisé en rééducation fonctionnelle pour adapter le matériel nécessaire (fauteuil, chaussure orthopédique, coque...)
- Le cas échéant, le recours à une psychologue.
- L'acupuncture, la relaxation et la sophrologie sont également, pour certains malades, utilisées et jugées efficaces pour lutter contre la douleur
- Toute la panoplie d'anti-douleurs (allant du paracétamol à des médicaments plus costauds) sont très fréquemment utilisés par des malades adultes pour essayer de calmer les douleurs.

Si cette prise en charge pluridisciplinaire apporte indéniablement des avantages pour l'état de santé et la qualité de vie du patient, elle présente néanmoins un certain nombre d'inconvénients, comme par exemple :

- **La lourdeur du suivi et la coordination très aléatoire voire inexistante** de la part des professionnels de santé qui suivent le malade.
- **la difficulté de trouver, en ville ou à la campagne, des professionnels connaissant les spécificités de l'hypophosphatasie** (ex : dentistes, radiologues...). Souvent, voyant qu'ils ne trouvent pas localement les compétences médicales ou paramédicales nécessaires, les adultes ou les parents soit font l'impasse sur ces soins, soit se voient contraints de se rendre de façon privilégiée auprès de leur centre de référence ou de compétence le plus apte à cette prise en charge.
- **le manque de synergie entre les différents professionnels de santé** qui oblige les parents et malades à jongler avec l'agenda pour obtenir des rendez-vous compatibles avec la vie scolaire ou professionnelle, à effectuer de multiples déplacements (ceux-ci ne se déplaçant pas toujours au domicile), à informer et parfois même former ces professionnels sur les spécificités de la maladie (notamment en matière de manipulations compte tenu de la fragilité osseuse) ...
- **la difficulté à obtenir la pérennité des soins** (ex : en cas de départ à la retraite d'un praticien, en cas de crise covid, etc.). Si les soins ne sont pas assurés de manière régulière et récurrente, l'enfant ou l'adulte peut perdre très vite le bénéfice des soins prodigués, mais aussi sa motivation à les poursuivre.
- mais aussi **la difficulté de faire entendre aux instances institutionnelles que la maladie rare nécessite une prise en charge pluridisciplinaire adaptée et de qualité** (ex : nombre de séances suffisant, rythme de séance adapté, remboursement des frais de transport en cas de déplacement nécessaire auprès d'un centre de référence ou de compétence, remboursement des frais d'ostéopathie, des frais dentaires pour les implants, etc.).

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

3.2 Quelles sont les principales attentes des patients vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique ?

Il nous semble que les attentes qui s'expriment sont de plusieurs ordres :

- stopper ou ralentir les effets de la maladie
- permettre une consolidation rapide des fractures osseuses et acquérir une qualité osseuse tendant vers la normale
- ne plus avoir mal ou parvenir, de façon efficace, à diminuer la douleur
- faire en sorte que l'administration de la thérapeutique soit facile et non douloureuse
- ne pas avoir à subir d'effets secondaires qui sont plus contraignants que la maladie
- éviter les risques de craniosténose et les pertes prématurées des dents
- permettre de se soigner tout en continuant de vivre le mieux possible

4. Expériences avec le médicament évalué

4.1 D'après votre expérience du médicament et celle des autres malades, quelles sont les conséquences positives ou négatives de son utilisation ?

Contrairement aux autres pays, les malades français ne sont pas très loquaces lorsqu'il s'agit de parler de maladie ni de leur expérience de vie avec leur traitement. Cependant les remontées que nous avons au niveau de l'association semblent être positives par rapport aux malades adultes, notamment en ce qui concerne l'augmentation de leur masse osseuse (avec amélioration des cartilages de croissance), la quasi-disparition de leurs douleurs musculaires et osseuses, l'augmentation de leur capacité musculaire et un meilleur tonus (peut-être lié au fait qu'il y a moins de douleurs ?), la diminution sensible de leur état de fatigue général (permettant ainsi une meilleure motricité et une plus grande mobilité) et une meilleure résorption des fractures. Chez certains malades, une diminution des difficultés respiratoires et l'arrêt des crises convulsives ont également pu être observés.

Chez les enfants atteints d'une forme très sévère, le bilan semble plus mitigé, mais nous n'avons que peu de retours.

À noter : notre association a travaillé récemment à l'élaboration d'un questionnaire anonyme (plus d'une vingtaine d'items) d'évaluation sur les modalités d'administration du Strensiq, en partenariat avec les centres de références et de compétences qui devraient, à terme, en être les diffuseurs auprès des malades dont ils s'occupent. Ce questionnaire est en phase de relecture par les experts et sera envoyé dans les mois à venir.

Sur les aspects négatifs, les principaux retours qui nous ont été faits sont les suivants :

De facilité d'usage ou d'observance

- lourdeur du nombre d'injections par semaine (1 x par jour / 6 jours ou 1 x par jour / 3 jours ou 1 x par jour / 2 jours)
- difficulté à trouver un site d'injection qui ne soit pas douloureux
- comment injecter sans que cela soit douloureux pour l'enfant, pour l'adulte ?
- douleurs ressenties lors du passage du produit dans la peau
- difficulté d'acceptation des injections par les enfants : colères, gesticulations, refus de la piqûre
- signalement du refus d'une pharmacie de continuer à délivrer du Strensiq sur le long terme, aux motifs que la délivrance de ce médicament gonflerait artificiellement son chiffre d'affaire (alors qu'elle ne touche rien en réalité !) et que cela lui ferait franchir un seuil comptable qui l'obligerait à embaucher un nouveau pharmacien.

D'efficacité, qualité de vie

- absence d'efficacité sur les dents de lait (perte persistante)
- pas ou peu de visibilité de l'efficacité sur les dents définitives
- persistance de la néphrocalcinose
- pas d'impact sur la craniosténose qui, dans certains cas, se poursuit.

D'effets indésirables

- rougeur de la peau et irritations
- bleus sur les sites d'administration

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

- peau irritée et fragilisée
- perte d'élasticité de la peau aux endroits où le produit est injecté
- présence d'oedèmes qui obligent à trouver un nouveau site d'injection
- il a été observé que le fait de ne pas injecter le produit trop froid permet de limiter la sensation de douleur et semble être mieux toléré, si cela est suivi, après l'injection, du massage de la zone d'injection durant 2 minutes au moins.

D'impact financier

- Les aiguilles nécessaires aux injections (qu'elles soient celles prescrites sur ordonnance ou d'autres plus fines choisies pour être moins douloureuses) sont à la charge des malades ou des parents. Il est important que ce matériel directement lié au traitement ne soit pas facturé ou remboursé a posteriori par la sécurité sociale.

D'impact sur l'entourage

- difficultés rencontrées par les parents en direction des enfants dont certains sont phobiques vis-à-vis de ces injections (sentiment d'exercer des violences physiques et psychologiques pour parvenir à faire les injections).
- stress important, lié aux cris de l'enfant et à la peur de faire mal.
- difficulté à le rassurer
- colère de ne pouvoir faire autrement (être obligé de faire du mal pour qu'il aille mieux).
- côté disgracieux des traces et bleus liées aux injections

D'impact sur la vie professionnelle et sociale

RAS

4.2 Si vous n'avez pas d'expérience de ce médicament, et que vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?

Les limites :

- le Strensiq n'est pour le moment prescrit qu'aux malades atteints d'une forme sévère de la maladie. Que deviennent les autres malades atteints de formes modérées qui ont également des problèmes lourds, même s'ils sont plus ponctuels ?
- la difficulté de poursuivre les injections de Strensiq sur le long terme tant celles-ci sont contraignantes, douloureuses et souvent mal vécues par les enfants
- la difficulté de mesurer clairement les effets du traitement globalement sur tout le corps du malade. On retrouve l'enzyme phosphatase alcaline dans plusieurs organes. Comment savoir quelle est, précisément, l'incidence du Strensiq sur ces organes, sur le long terme ? L'industriel n'a aucune obligation de suivi vis-à-vis des autorités de régulation à ce niveau-là, et de notre point de vue, ce qui n'est pas satisfaisant en l'état.
- la fabrication d'anticorps est également une source d'inquiétude grandissante notamment chez un enfant qui prend le traitement depuis son plus jeune âge. D'où nos interrogations : des anticorps neutralisant les effets de la thérapie sont-ils possibles ? Quels effets sur la croissance ou même la survie de l'enfant ?

Les attentes :

- pour les malades qui ont une activité résiduelle de l'enzyme, pouvoir prendre le Strensiq sur des périodes ponctuelles, sur un temps donné, en fonction de circonstances adaptées (ex : fractures, déminéralisation sévère, etc.)
- pouvoir agir sur les effets de l'hypophosphatasie y compris pour les malades n'étant pas atteints de formes graves
- développer une thérapie génique afin de corriger le défaut enzymatique de l'hypophosphatasie, une bonne fois pour toutes.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

5. Information supplémentaire

Notre association se pose encore de nombreuses questions concernant le Strensiq, questions qui n'ont, à ce jour, pas encore reçu de réponses, ni de la part des experts avec lesquels elle collabore étroitement au sein du Conseil scientifique international, ni de la part de l'industriel Alexion avec qui elle a, ces dernières années, des contacts très épisodiques.

S'agissant des personnes traitées, les questions étaient :

- Quels enseignements peut-on tirer des tout premiers malades traités dans le cadre des essais cliniques menés en 2007 ?
- Quelqu'un a-t-il rencontré des malades atteints d'une forme odontologique stricte ?
- Des femmes enceintes ont-elles été traitées avec le Strensiq ? Quels enseignements en tirer ?
- Le suivi des malades traités a-t-il amené Alexion à revoir les dosages, les fréquences d'injection ?
- Quel est, à ce jour, le bilan précis et détaillé des effets secondaires constatés ?
- Existe-t-il une différence dans les effets secondaires constatés, selon l'âge, la forme de la maladie ou selon la concentration du projet injecté ?
- Quels sont les effets constatés du Strensiq sur les différents organes du malade : le foie ? Les reins (action sur l'hypercalcémie) ? le cerveau (action sur l'épilepsie) ? les dents (action sur les tissus dentaires, ralentissement de la perte prématurée) ?
- Quelle incidence du Strensiq sur des craniosténoses naissantes ?
- Les malades traités au Strensiq sont-ils exempt de craniosténose ? Au vu des études menées, avez-vous une idée de l'origine de la formation de la craniosténose dans le cas de l'hypophosphatasie ?
- Quelle incidence sur la fractures osseuse (résorption de fracture en combien de temps) ?
- Après traitement, existe-t-il encore des fractures de fatigues ou micro-fissures chez certains malades ?
- Avec une vision large, quelle incidence sur la croissance des malades traités ? sur leur force musculaire ?
- Qu'en est-il précisément des douleurs liées à l'inflammation musculaire ? Celles-ci sont-elles diminuées ou devenues inexistantes ?
- Quid de la fatigabilité des patients ?
- Une éventuelle carence en vitamine K2 chez les malades a-t-elle été constatée ? Cet indicateur chez les patients traités est-il suivi ? Des études semblent montrer que cette vitamine agit sur le déclin de la densité osseuse.
- Peut-on dire que le Strensiq joue un « rôle préventif » sur le développement d'arthrose et d'artérite ?
- Le Strensiq pourrait-il avoir une action sur la formation de cristaux entre les cervicales qui créent douleurs et raideur ?
- Le traitement a-t-il une incidence notable par rapport à l'appétit des malades traités ?
- A-t-on une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des malades adultes ? En effet, celle-ci est indispensable pour mesurer pertinemment les effets du Strensiq (avant / pendant / après) ? Des publications significatives ont-elles vu le jour ces dernières mois / années sur ces questions ?
- Quelle est l'influence de l'alimentation sur un malade atteint d'hypophosphatasie ? Y aurait-il des aliments interdits ou déconseillés ? Comment interprétez-vous le peu d'appétit des enfants ? Le Strensiq change-t-il quelque chose à la situation ?
- Des évolutions dans la prise du Strensiq sont-elles imaginées pour permettre une prise ponctuelle pendant quelques mois par exemple pour faciliter la reconstruction d'une fracture dans des formes modérées ?
- Des études existent-elles sur l'aspect fabrication des anticorps en cas prise ponctuelle et discontinuée du Strensiq ? Quelle est la stratégie d'évolution d'Alexion sur cette question ?
- Une explication biologique a-t-elle été ébauchée pour expliquer les lipodystrophies rencontrées chez certains malades ?

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

6. Synthèse de votre contribution

- ▶ Le Strensiq semble globalement avoir un impact positif sur les malades atteints de formes très sévères (enfants). Il permet aux malades de survivre, mais force est de constater que de graves et nombreuses difficultés subsistent et que leur prise en charge n'est pas aisée.
Les obligations réglementaires de suivi par l'industrie vis-à-vis des autorités de régulation ne se limitant qu'aux problématiques osseuses, il reste une longue liste de problèmes physiques réels sans réponses, ce qui génère chez les malades et les familles beaucoup d'angoisses sans réponses auxquelles ils doivent faire face. Aussi, de notre point de vue, la liste des organes et des critères à suivre au plus près de leur réalité devrait être réévaluée avec précision et dans les meilleurs délais.
- ▶ Pour les adultes traités, la situation semble relativement positive, leur qualité de vie ayant très significativement progressé grâce à l'arrêt quasi total des douleurs. En menant une vie calme, ils arrivent a priori à surmonter les autres difficultés (les handicaps physiques existants ne disparaissant pas évidemment).
- ▶ Restent les grands oubliés de l'hypophosphatasie qui sont tous les malades atteints d'une forme modérée. Même si cette forme d'hypophosphatasie est moins impactante en termes de gravité, elle se traduit néanmoins, dans sa prise en charge, par des parcours médicaux lourds (plus d'une vingtaine de fractures par exemple : mains, pieds, bras, coudes, fémurs, côtes mais aussi craniosténose...).
De notre point de vue, des études sérieuses et approfondies – sur la façon dont les anticorps agissent ou peuvent agir consécutivement au traitement par Strensiq – devraient donc être menées afin de permettre aux malades atteints de formes modérées d'avoir la possibilité, au cours de leur prise en charge médicale et en fonction des épisodes aigus qu'ils peuvent rencontrer (ex : fractures), d'avoir ponctuellement accès au Strensiq. Et ce, bien sûr, si la balance bénéfice / risques est intéressante pour le malade et si elle n'oblitére pas ses futures possibilités de prise au long court du traitement.
- ▶ La prise en charge médicale et paramédicale de cette maladie doit encore faire d'énormes progrès afin que le niveau d'expertise acquis au niveau national par les Centres de Référence se diffuse correctement en région et auprès des médecins de terrain (pédiatres, dentistes, généralistes, radiologues, kinés...)