



# MYOPATHIE DE DUCHENNE : DU NOUVEAU DANS LES TRAITEMENTS DU QUOTIDIEN

© AFM-Téléthon / Jean-Pierre Poureau

**Destiné aux enfants présentant une mutation spécifique du gène de la dystrophine, l'ataluren pourrait perdre son autorisation de mise sur le marché faute de bénéfices significatifs sur les capacités motrices des patients. Mais deux nouveaux médicaments qui, eux, concernent tout type de myopathie de Duchenne se profilent.** ▶ Bénédicte Haquin

## Vers l'arrêt de l'ataluren ?

Commercialisé par PTC Therapeutics sous la marque Translarna, l'ataluren est un traitement quotidien destiné aux patients dont la dystrophie musculaire de Duchenne est due à une mutation dite « non-sens » (entre 10 % et 15 % des cas de DMD). Il vise à restaurer une dystrophine fonctionnelle en agissant sur l'ARN messager pour freiner le déclin de la fonction motrice.

En Europe, il bénéficie depuis 2014 d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle pour les enfants en capacité de marcher, dans l'attente de données confirmant son efficacité. En janvier 2024, pour la deuxième fois en quelques mois, l'Agence européenne du médicament s'est prononcée contre le maintien de cette AMM. Après analyse complète des données disponibles,

elle a jugé qu'il n'existait pas de preuves d'efficacité assez solides scientifiquement pour conclure à un réel bénéfice de ce produit dans la myopathie de Duchenne. Mais, en mai 2024, pour des raisons de procédure, la Commission européenne lui a demandé d'initier une nouvelle évaluation de l'ataluren. Dans l'attente de ces travaux, qui dureront plusieurs mois, les patients français ont toujours accès au Translarna.

## Deux corticoïdes au choix...

Un corticoïde, la prednisone (ou son dérivé, la prednisolone), a fait la preuve de ses bénéfices à court et long terme pour ralentir le déclin des fonctions motrices (*lire l'encadré « 3 questions à... »*). Et ce, quel que soit le type de myopathie de Duchenne, puisqu'il cible une conséquence de la maladie : l'inflammation du muscle. Néanmoins, la réponse au traitement peut varier selon les enfants et la prednisone a des effets indésirables : diminution de la croissance staturale, fragilisation osseuse et risque de fractures spontanées chez certains patients, prise excessive de poids si les apports caloriques de l'enfant ne sont pas régulés en fonction de son activité physique... D'où la recherche d'alternatives offrant une meilleure balance bénéfice/risque aux patients qui la tolèrent mal ou chez lesquels ses bénéfices sont limités.

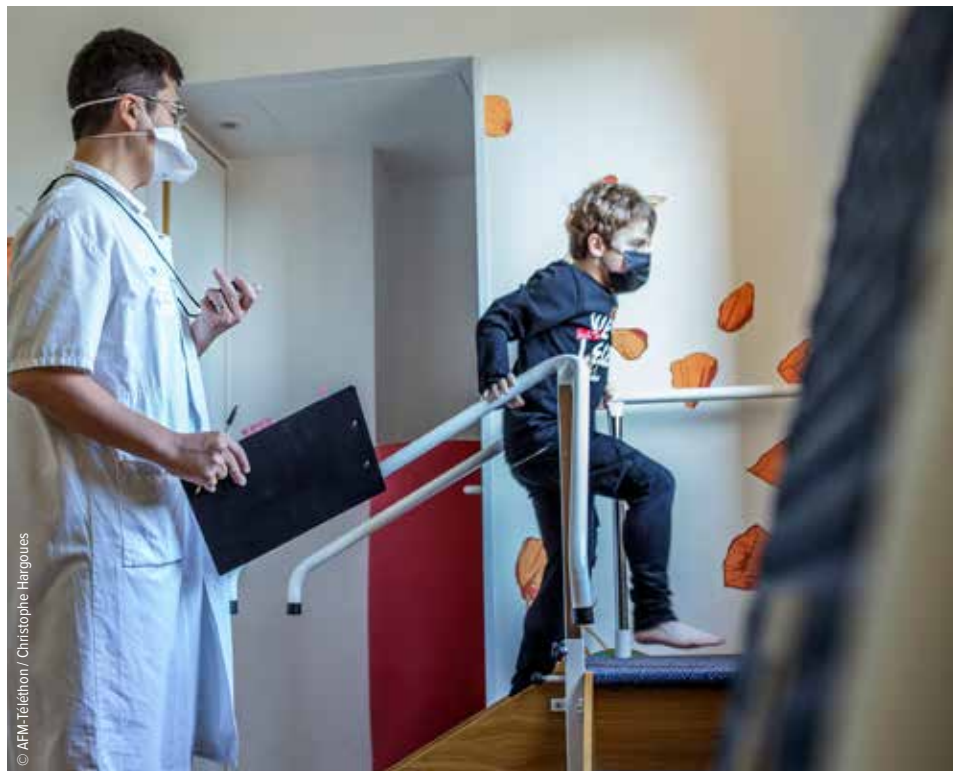
Désormais, un autre corticoïde, le deflazacort, peut ainsi être prescrit dès l'âge de 2 ans, au cas par cas, à titre exceptionnel : le médecin doit demander à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) une autorisation dite « d'accès compassionnel ».

Certaines études ont montré qu'il serait un peu plus efficace que la prednisone pour préserver les capacités motrices, d'autres n'ont pas constaté de différence. La difficulté à trancher tiendrait à la variabilité des formes de la myopathie de Duchenne. En revanche, « avec le deflazacort, le risque de surpoids est clairement moindre, souligne Helge Amthor, pédiatre à l'hôpital Raymond Poincaré de Garches. Le poids des enfants qui passent à ce corticoïde tend à se normaliser. Mais, à l'inverse, le risque de ralentissement de la croissance est plus élevé. »

## Bientôt un nouveau venu ?

Aujourd'hui, une troisième option se profile, avec le vamorolone (Agamree™), des laboratoires Santhera et ReveraGen. Ce produit stéroïdien a reçu, en décembre 2023, une autorisation de mise sur le marché européen dans la DMD, pour les patients de 4 ans et plus, et sera progressivement commercialisé dans les pays de l'UE. Son évaluation par rapport à la prednisone ou un placebo sur 121 enfants de 4 à 7 ans, durant plus de deux ans, était en effet concluante : son efficacité sur la fonction motrice serait proche de celle de la prednisone et il freinerait moins la croissance. En revanche, ses effets sur la prise de poids varieraient selon les patients. « On ne sait pas encore s'il préservera mieux la densité minérale osseuse des enfants que la prednisone ou le deflazacort, note Helge Amthor. Pour cela, il faudrait au moins cinq ans de recul. Mais, globalement, ces données sont encourageantes. Pour certains patients, le vamorolone pourrait présenter un meilleur rapport bénéfice/risque que les corticoïdes classiques. »

En France, la Haute Autorité de Santé a refusé à deux reprises l'accès précoce dérogatoire des patients à ce médicament, faute d'une plus-value significative par rapport aux autres traitements. Les négociations pour sa commercialisation et son remboursement vont bientôt démarrer. La finalisation d'un accord de prix risque d'être très compliquée.



© AFM-Téléthon / Christophe Hargoues



Yann Péréon

© AFM-Téléthon / Aurélien Mahot

## Un traitement complémentaire des corticoïdes

Autre perspective : le givinostat (Duvyzat™), développé par Italfarmaco. Ce médicament est d'ores et déjà autorisé aux États-Unis pour les patients à partir de 6 ans et la demande d'autorisation de mise sur le marché européen pourrait aboutir fin 2024. Le givinostat cible les conséquences de la maladie sur le muscle en inhibant des enzymes appelées « histones désacétylases » (HDAC), dont l'hyperactivité, dans la myopathie de Duchenne, contribue à la dégénérescence musculaire.

Pris au quotidien en association avec un corticoïde, il semble prometteur. L'essai international de phase 3, conduit durant dix-huit mois sur 179 patients de 6 à 17 ans, capables de marcher et tous sous corticoïdes, a montré que le déclin des capacités motrices serait plus lent chez les jeunes recevant du givinostat que dans le groupe placebo. De plus, le givinostat serait bien toléré, avec des effets secondaires transitoires faibles à modérés.

« Ce sont des résultats très positifs, souligne Yann Péréon, coordonnateur du centre de référence des maladies neuromusculaires de Nantes, qui a participé à cet essai. Les premiers depuis longtemps dans la DMD, où plusieurs médicaments à l'essai ont été abandonnés faute de bénéfices. Le givinostat ne bloque certes pas la maladie, mais il permet de proposer un traitement de plus aux patients pour retarder encore davantage la progression de la maladie, et c'est un grand pas. »



Stéphanie Fontaine-Carbonnel, pédiatre à l'Escale, le service de médecine physique et réadaptation pédiatrique de l'Hôpital Femme Mère Enfant du CHU de Lyon

© D. R.

## 3 questions à Stéphanie Fontaine-Carbonnel

### Quels sont les bénéfices à court et long terme d'un corticoïde comme la prednisone ?

En début de traitement, on observe un progrès des capacités motrices chez presque tous les enfants. Ils ont plus de facilité à marcher, monter les escaliers, courir. Puis il y a une phase plateau, avant le déclin progressif de ces capacités, jusqu'à la perte de la marche. Les corticoïdes peuvent la retarder de deux à quatre années, durant lesquelles beaucoup d'enfants ont une vie quasi ordinaire avec des activités physiques.

### Et après la perte de la marche ?

On adapte la dose pour prévenir la prise de poids, mais les corticoïdes restent actifs sur tous les muscles fonctionnels. Ils prolongent de quatre à huit ans la fonction des membres supérieurs, préservent la fonction pulmonaire et ont beaucoup réduit la fréquence de la scoliose à l'âge pédiatrique. Lorsque les patients les tolèrent bien, ils améliorent leur qualité de vie durant des années, y compris à l'âge adulte où ils agissent sur la déglutition.

### Que pensez-vous du givinostat ?

Ce nouveau médicament est intéressant parce qu'il est complémentaire des corticoïdes. L'avenir, dans la myopathie de Duchenne, ce sera peut-être une association de traitements, dont ceux qui protègent le muscle – comme le givinostat, plus un corticoïde – et les thérapies innovantes à venir pour restaurer la dystrophine.

© AFM-Téléthon / Christophe Hargoues

