

## Dystrophie musculaire de Duchenne

### Brève AFM

#### Thérapie génique de la DMD : les raisons d'y adhérer

*Deux études récentes décryptent les attentes des malades et des parents en matière de thérapie génique dans la dystrophie musculaire de Duchenne, en phase d'essai clinique ou comme traitement.*

Plusieurs essais cliniques de [thérapie génique](#) sont en cours dans la [dystrophie musculaire de Duchenne](#) (DMD). « *Si vous étiez concerné par l'un d'entre eux et que l'on vous proposait d'y participer, quels seraient vos critères de décision ?* » : c'est à cette question que 27 adultes et 247 parents d'enfants atteints de DMD ont répondu dans le cadre d'une étude américaine, basée sur la méthode « meilleur-pire » (*best-worst* en anglais). Celle-ci consiste à choisir, dans une liste de propositions, la plus et la moins importante.

#### Des priorités bien affirmées...

Dans cette étude, il s'agissait de hiérarchiser différents bénéfices et risques potentiels liés à l'essai clinique. Les participants ont cité comme critères prioritaires de décision, l'amélioration de la fonction musculaire et le fait que leur participation à cet essai pourrait limiter ultérieurement celle à d'autres essais de même type (transfert de gène, [édition du génome](#)). L'amélioration des fonctions pulmonaire (surtout après la perte de la marche) et cardiaque s'est également avérée prioritaire. *A contrario*, le risque d'une longue hospitalisation et l'éventualité d'être assigné par tirage au sort à un groupe [placebo](#) ou d'avoir des biopsies musculaires se sont avérés être des critères moins importants.

#### ... qui évoluent avec le temps

Toujours aux Etats-Unis, une étude basée sur des entretiens a été menée auprès de 6 adultes atteints de DMD et de 17 aidants. L'objectif était d'évaluer l'influence de différentes caractéristiques d'un traitement par thérapie génique : un caractère non curatif mais stabilisant sur le plan musculaire, cardiaque et pulmonaire, une administration unique mais un bénéfice limité dans le temps (8 à 10 ans), un risque éventuel de décès lié au traitement... Les participants ont pesé les arguments positifs et négatifs, dans le contexte d'une maladie évolutive.

Tous ont accordé une importance majeure aux bénéfices sur les muscles, le cœur et la respiration. Lorsque la maladie progresse, l'importance du bénéfice cardiaque et pulmonaire augmente, tout comme la tolérance aux risques éventuels du traitement. Enfin, pour la plupart des participants, le « bon moment » pour entreprendre une thérapie génique serait celui où une fonction à laquelle ils accordent une grande valeur risque d'être perdue. Ce moment idéal est donc différent selon que la maladie débute tout juste ou évolue depuis plusieurs années.

#### Sources

[Priorities when deciding on participation in early-phase gene therapy trials for Duchenne muscular dystrophy: a best-worst scaling experiment in caregivers and adult patients.](#)

Paquin RS, Fischer R, Mansfield C et al.

Orphanet J Rare Dis. 2019 May.

[Gene therapy as a potential therapeutic option for Duchenne muscular dystrophy: A qualitative preference study of patients and parents.](#)

Landrum Peay H, Fischer R, Tzeng JP et al.

PLoS One. 2019 May.

## Brève AIM

### Deux études nord-américaines décodent le point de vue des patients et des aidants sur la thérapie génique dans la DMD.

La [dystrophie musculaire de Duchenne](#) (DMD) est la plus fréquente des myopathies de l'enfant. Objet de plusieurs essais cliniques en cours, la thérapie génique dans cette maladie tend à s'inscrire au rang de ses options thérapeutiques.

#### Une décision stade-dépendante

Une enquête qualitative (entretiens) a été conduite auprès de 6 patients adultes et de 17 parents d'enfants atteints de DMD pour identifier les facteurs qui influenceraient leur choix en matière de participation à des essais de thérapie génique. Différents avantages et inconvénients ont été soumis à leur réflexion : un effet non curatif mais stabilisant sur les fonctions musculaire, cardiaque et pulmonaire, un risque de décès lié au traitement, une administration unique avec un bénéfice limité dans le temps... Parus en mai 2019 dans la revue *PLoS One*, les résultats de cette étude mettent en évidence :

- un arbitrage complexe entre les bénéfices potentiels du traitement, ses risques et l'évolution pour l'heure inéluctable de la maladie ;
- la forte valeur accordée par tous les répondants aux bénéfices thérapeutiques sur le fonctionnement musculaire squelettique, cardiaque et respiratoire ;
- un risque de 1% de décès lié à la thérapie génique considéré comme acceptable par plus de la moitié des participants (5 patients sur 7 et 10 parents sur 17) lorsqu'il est mis en perspective avec la progression de la maladie et l'absence de traitement curatif ;
- des réponses différentes selon le stade évolutif en ce qui concerne les bénéfices prioritaires, la tolérance au risque (accrue avec la progression de la maladie) et le moment idéal pour entreprendre une thérapie génique, la plupart des répondants préférant attendre qu'une fonction vitale à leurs yeux soit sur le point d'être perdue.

#### Les arguments du consentement

Une deuxième équipe a mené une étude sur les critères qui influencent cette fois la décision de participer à un essai clinique de thérapie génique en phase précoce. Elle a inclus 27 patients adultes et 247 parents d'enfants atteints de DMD. La méthode choisie était celle du « meilleur-pire » (*best-worst*) qui consiste à choisir, parmi une liste d'items, le plus important et le moins important.

Soumis à ce choix des extrêmes, les participants ont placé :

- en tête de leurs critères prioritaires pour décider de participer ou non à un essai de thérapie génique l'amélioration de la fonction musculaire, de la fonction respiratoire (surtout pour les adultes et les parents d'enfants non marchants), le risque d'une limitation de leur participation ultérieure à d'autres essais de thérapie génique (transfert de gène, CRISPR-Cas9) et l'amélioration de la fonction cardiaque ;
- en fin de classement, une durée des bénéfices thérapeutiques de 10 ans seulement, le risque d'une longue hospitalisation, l'éventualité d'être assigné par tirage au sort au groupe placebo et celle d'avoir des biopsies musculaires.

#### Sources

[Gene therapy as a potential therapeutic option for Duchenne muscular dystrophy: A qualitative preference study of patients and parents.](#)

Landrum Peay H, Fischer R, Tzeng JP et al.

*PLoS One*. 2019 May.

[Priorities when deciding on participation in early-phase gene therapy trials for Duchenne muscular dystrophy: a best-worst scaling experiment in caregivers and adult patients.](#)

Paquin RS, Fischer R, Mansfield C et al.

*Orphanet J Rare Dis*. 2019 May.