

Participer à un essai clinique dans la dystrophie musculaire de Duchenne

Christian Réveillère

Résumé

Cette recherche vise à mieux comprendre le processus de décision qui amène des parents à accepter que leur enfant, atteint de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), participe à un essai clinique [1]. L'étude aborde la question de la motivation des parents, leurs attentes et espoirs. Le point de vue des cliniciens investigateurs est également analysé. L'étude est qualitative et rétrospective (patients inclus dans un essai au cours des trois dernières années). Elle a été effectuée à partir d'un entretien semi-structuré.

Effectifs

15 parents (13 mères et 2 pères, 15 enfants inclus âgés de 6 à 15 ans) ; 6 essais différents réalisés aux États-Unis ou au Canada ; 11 cliniciens investigateurs impliqués.

Résultats

Le caractère évolutif et létal de la maladie influe principalement sur la décision qu'ont les parents de participation de leur enfant à un essai ; avec à la fois une attente forte et particulière de bénéfice direct, et une attente de moindre intensité de réussite globale de l'essai. Le niveau d'attente favorable est élevé et la possibilité d'un échec très peu envisagée par les parents (le *ratio* avantages/risques est nettement en faveur des premiers). La prise de décision est faite précocement car arrêtée avant la consultation spécifique d'informations et de signature du consentement éclairé. Cette prise de décision est complexe lorsque l'enfant peut être recruté dans plusieurs essais. Faire partie d'un essai a valeur de soutien moral important pour les parents : augmentation de l'optimisme et du sentiment de contrôle (être « actif et combatif » face à l'évolution de la maladie). Les cliniciens disent avoir du mal à réfréner le niveau d'attente élevé des parents comparé aux résultats cliniques escomptés. Enfin, parents et cliniciens partagent le même point de vue quant à la lourdeur de la démarche, ses délais et la complexité de la réglementation.

Commentaire

Alors que la démarche d'informations et d'acceptation, formalisée par la signature du formulaire de consentement éclairé, doit s'effectuer lors d'une consultation avec le médecin investigateur, l'étude montre que la décision des parents est prise bien avant. Pour la DMD, elle repose essentiellement sur la question de l'évolution et du pronostic vital. L'espoir et la « vigilance scientifique » se mettent en place très précocement et créent un phénomène, parfois intense, d'attente, d'impatience voire d'anxiété (« chaque mois qui passe, mon enfant est moins susceptible d'être en mesure de profiter de ce médicament » ; « il faut faire quelque chose avant qu'il ne soit trop tard », notamment éviter la perte de la marche...). D'où une perception de lenteur, lourdeur, complexité des différents étapes d'un essai clinique. Alors que le niveau de compréhension par les parents de la technique de l'essai est jugé bon par les cliniciens, ceux-ci disent en revanche avoir du mal à être entendus sur les risques potentiels qu'il comporte.

On peut enfin regretter que cette étude n'aborde pas ce qui se passe du côté des attentes et interrogations de l'enfant atteint, au moins du côté de l'information à donner à l'enfant. Pour la France, « La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique impose (article L.1122-2.-1) que l'enfant soit informé selon ses capacités de compréhension. Si son état et son âge le permettent, il est consulté : en cas de refus, son avis prime sur celui de ses parents » (pour complément voir *Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon : « Essais cliniques et maladies neuromusculaires »*, février 2016).

Clinical research

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCE

1. Peay HL, Scharff H, Tibben A, Wilfond B, Bowie J, Johnson J, Nagaraju K, Escolar D, Piacentino J, Biesecker BB, Watching time tick by... decision making for Duchenne muscular dystrophy trials. *Contemp Clin Trials* 2016 ; 46 : 1-6.

Christian Réveillère

Psychologue,
Attaché au Centre
de Référence Maladies
Neuromusculaires,
CHU Henri Mondor,
Créteil, France,
AFM, Évry.
Professeur, Université
de Tours, France.

Contact

creveillere@
afm-telethon.fr

Potentiels évoqués vestibulaires myogéniques oculaires (oVEMP) : un test diagnostique pour la myasthénie auto-immune ?

Tuy Nga Brignol

Résumé

Une évaluation correcte des symptômes oculaires est essentielle pour réduire le délai de diagnostic de la myasthénie auto-immune (MG). Cependant, les muscles extra-oculaires ne sont pas directement accessibles par *testing* clinique.

Afin d'explorer si les potentiels évoqués vestibulaires myogéniques oculaires (oVEMP pour *ocular vestibular evoked myogenic potentials*) peuvent être utilisés pour détecter une diminution de l'activité des muscles oculomoteurs dans la MG, une équipe australienne a réalisé une étude incluant 27 patients atteints de MG (dont 13 avec forme oculaire isolée et 14 avec forme généralisée) et 28 contrôles sains [1]. Les potentiels évoqués vestibulaires sont déclenchés par une stimulation vibratoire transcutanée à conduction osseuse, au niveau du front à la jonction cheveu/peau. Pour mettre en évidence la fatigabilité de la paupière supérieure, il est demandé à chaque participant de regarder vers le haut de façon soutenue afin de solliciter les muscles droits supérieurs et obliques inférieurs des deux yeux. Deux électrodes d'enregistrement de surface sont placées sous les yeux pour mesurer le signal EMG de surface des muscles obliques inférieurs. Les auteurs ont évalué le décrétement de plus de 10 répétitions de stimulus à 3 Hz, 10 Hz et 20 Hz. La stimulation répétitive à 20 Hz a donné la meilleure différenciation entre patients MG et sujets contrôles, avec une sensibilité à 89 % et une spécificité de 64 % en décrétement unilatéral de $\geq 15,2$ %. En utilisant un décrétement bilatéral $\geq 20,4$ %, le test oVEMP a permis de diagnostiquer les patients MG avec une spécificité de 100 %, mais une sensibilité légèrement réduite de 63 %. Pour les seuils, la sensibilité est similaire dans les deux formes de MG oculaire isolée et MG généralisée.

Cette étude fournit des preuves de classe III que le test oVEMP permet de faire un examen direct et non invasif de l'activité des muscles oculomoteurs, avec une bonne sensibilité diagnostique de MG.

Commentaire

La mise en évidence d'altérations de la transmission neuromusculaire est un élément clé dans le

diagnostic de la myasthénie. Les auteurs ont combiné le test de Simpson (mise en évidence la fatigabilité de la paupière supérieure dans la MG en demandant au malade de regarder vers le haut de façon soutenue afin de solliciter les muscles droit supérieur et oblique inférieur des deux yeux) à un test d'exploration de l'oreille interne utilisé par les ORL, les potentiels évoqués vestibulaires myogéniques oculaires (oVEMP).

À l'origine, oVEMP a été conçu pour évaluer la fonction des otolithes de l'oreille interne. Les auteurs ont démontré l'utilité du test oVEMP pour détecter le décrétement de l'EMG de surface des muscles oculomoteurs, notamment du muscle oblique inférieur. Comparé à d'autres tests, oVEMP serait un outil unique en MG oculaire, car il permet de révéler directement et de manière non invasive la fatigabilité pathognomonique des muscles extra-oculaires.

La myasthénie peut affecter l'un des six muscles extra-oculaires. La fréquence de la participation de chaque muscle extra-oculaire n'est pas bien établie dans la littérature. D'après une récente étude [2] comportant 30 patients ayant un diagnostic clinique de myasthénie avec atteinte des muscles extra-oculaires et diplopie, le muscle oblique inférieur a été impliqué plus souvent que tout autre muscle (63,3 %). Dix-huit (60 %) patients avaient un ptosis, dont six (20 %) d'entre eux avaient un ptosis bilatéral. Cependant, malgré l'importance du diagnostic précoce, il est souvent retardé car l'implication des muscles extra-oculaires peut mimer d'autres maladies. Étant donné le large spectre des pathologies des muscles extra-oculaires, toute atteinte de la motilité oculaire acquise, avec ou sans ptosis, mais avec un réflexe pupillaire normal, devrait faire suspecter la MG. Le test oVEMP pourrait alors représenter un outil de diagnostic prometteur pour la MG, en étant couplé à un équipement standard EMG dans toute unité d'électrophysiologie.

Clinical research

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Valko Y, Rosendren SM, Jung HH, Straumann D, Landau K, Weber KP. Ocular vestibular evoked myogenic potentials as a test for myasthenia gravis. *Neurology* 2016 ; 86 : 660-8.
2. Almog Y, Ben-David M, Nemet AY. Inferior oblique muscle paresis as a sign of myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2016 ; 25 : 50-3.

Tuy Nga Brignol
AFM-Téléthon, Évry,
France.

Contact
tnbrignol@afm-telethon.fr