

LES CORTICOSTÉROÏDES DANS LA DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE DUCHENNE : note d'orientation relative à la norme de soins de DMD Care UK

Michela Guglieri (Présidente)¹, Giovanni Baranello², Jen Dunne³, Sam Geuens⁴, Iain Horrocks³, Alex Johnson⁵, Adnan Manzur², Ros Quinlivan⁶, Emily Reuben⁵, Anna Sarkozy², Tracey Willis⁷, Sze Choong Wong³, Claire Wood¹, Anne-Marie Childs⁸

Avec le soutien de : Cathy Turner¹, Adam Kerr¹

Consultation et contribution du UK North Star Network

¹John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, Newcastle upon Tyne, Royaume-Uni ; ²Great Ormond Street Institute of Child Health, University College London, Royaume-Uni ; ³Royal Hospital for Children Glasgow, Royaume-Uni ; ⁴Hôpitaux universitaires de Louvain, Belgique ; ⁵Duchenne UK, Londres, Royaume-Uni ; ⁶National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Londres, Royaume-Uni ; ⁷The Robert Jones and Agnes Hunt Orthopaedic Hospital, Oswestry, Royaume-Uni ; ⁸Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, Royaume-Uni

Précisions relatives à la terminologie et au champ d'application

La présente note d'orientation se rapporte à l'utilisation des corticostéroïdes (deflazacort, prednisolone et vamorolone) chez les personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Bien que certaines informations puissent aussi concerner les rares femmes atteintes de DMD traitées par corticostéroïdes, le manque de données probantes chez cette population rend très difficile l'élaboration d'orientations spécifiques.

Aux fins du présent document, le terme « corticostéroïdes (CS) » **désigne tous les corticostéroïdes, y compris le vamorolone**, sauf indication contraire.

Les CS utilisés jusqu'à récemment au Royaume-Uni pour le traitement de la DMD étaient le deflazacort et la prednisolone – ici appelés « CS classiques ».

La prednisolone est la formulation disponible au Royaume-Uni. Elle est très similaire à la prednisone utilisée dans certains autres pays, notamment aux États-Unis. Pour devenir active, la prednisone est transformée en prednisolone par les enzymes hépatiques.

Lorsqu'il est fait référence à l'utilisation du vamorolone chez les patients atteints de DMD, il s'agit toujours d'une administration quotidienne.

A: Bénéfices apportés par l'administration de corticostéroïdes pour le traitement de la DMD

La norme de soins pour le traitement de la DMD (1,2) est la mise en route d'une corticothérapie (habituellement à base de prednisolone ou de deflazacort).

Le premier essai clinique sur l'efficacité des CS pour le traitement de la DMD a été publié en 1989 (3), et plusieurs études ultérieures ont confirmé leur capacité à retarder la progression de la maladie tout au long de la vie (1,4–11).

Les bénéfices apportés par l'administration de CS sur la force et la fonction musculaires en

cas de DMD varient d'une personne à l'autre et dépendent de plusieurs facteurs dont l'âge auquel la corticothérapie est mise en route, la fonction musculaire de départ, le schéma d'administration de CS suivi, etc.

Un résumé des bénéfices reconnus de l'administration des CS classiques dans la DMD est présenté dans l'encadré 1. 31 mars 2025

Ajout du vamorolone comme option de traitement par CS

Le vamorolone est un stéroïde récent conçu pour le traitement de la DMD et potentiellement d'autres affections inflammatoires. En janvier 2025, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) a autorisé le vamorolone comme option thérapeutique chez les personnes atteintes de DMD âgées de 4 ans et plus, et il constitue désormais une troisième possibilité de traitement de la DMD par CS en tant que traitement de référence. (www.nice.org.uk/guidance/ta1031).

Le vamorolone est décrit comme un « corticostéroïde dissociatif » qui conserve les mêmes bénéfices thérapeutiques que les corticostéroïdes classiques, tout en réduisant certains de leurs effets secondaires (12). L'Encadré 2 résume les bénéfices apportés par l'administration de vamorolone.

Le vamorolone a une action anti-inflammatoire similaire à celle de la prednisolone et du deflazacort (activité *transrépressive* qui agit par *inhibition* d'une voie inflammatoire spécifique, la voie NF-κB).

Le vamorolone ne présente pas d'affinité pour le site de liaison *glucocorticoid response element* (GRE) (élément assurant la réponse aux glucocorticoïdes), qui serait à l'origine de certains des effets secondaires des CS.

Contrairement aux CS classiques, le vamorolone est un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde (ARM), comme la spironolactone. À ce titre, il NE doit PAS être utilisé pour modifier la posologie du traitement les jours où celle-ci doit être adaptée (voir le Tableau 1). Les effets cardioprotecteurs potentiels du vamorolone n'ont, pour l'heure, pas tous été identifiés.

Les CS classiques sont utilisés pour le traitement de la DMD depuis la fin des années 1990. Il existe donc de nombreuses données concernant leurs effets à court et long termes sur la force et la fonction musculaires en cas de DMD. En revanche, seules des données sur l'exposition à court et moyen termes au vamorolone chez les enfants ambulatoires atteints de DMD ont été publiées à ce jour (à 6 mois dans une étude versus prednisone contrôlée par placebo, et jusqu'à 30 mois dans une étude en ouvert versus prednisone en comparaison d'une cohorte externe de patients) (13–15).

L'innocuité et l'efficacité à long terme du vamorolone ne sont pas encore connues. En outre, les éléments probants se limitent actuellement à l'utilisation du vamorolone chez les jeunes garçons atteints de DMD n'ayant jamais pris de stéroïdes. Il n'existe pas de données sur les effets (innocuité et efficacité) d'un passage au vamorolone après un traitement au long cours à la prednisolone ou au deflazacort, pas plus que sur son utilisation chez les patients plus âgés non ambulatoires.

Davantage de données probantes sur le profil d'efficacité et d'innocuité à long terme du vamorolone dans le traitement de la DMD chez des patients d'âges différents et à différents stades de la maladie devraient être disponibles dans les années à venir, plusieurs pays ayant autorisé l'utilisation du vamorolone chez une large population de patients atteints de DMD.

Encadré 1 : Bénéfices apportés par l'administration de corticostéroïdes classiques pour le traitement de la DMD

Les CS classiques (prednisolone ou deflazacort), administrés quotidiennement ou par intermittence pour le traitement de la DMD, ont démontré les effets suivants :

- **Amélioration de la force musculaire et de la fonction motrice des membres inférieurs**, mesurées par le temps mis pour se relever du sol, pour marcher/courir sur 10 mètres et selon l'échelle fonctionnelle NSAA (North Star Ambulatory Assessment) (7,16). Lorsqu'administrés précocement (avant l'âge de 6 ans) et selon un schéma quotidien, les CS peuvent entraîner une amélioration de la force musculaire et de la capacité à développer de nouvelles compétences motrices (par exemple, sauter), suivie d'un ralentissement du déclin par rapport aux patients n'ayant jamais pris de stéroïdes. L'amélioration peut être constatée dès les 3 premiers mois de traitement et peut se poursuivre jusqu'à 18 mois après le début du traitement (9,17).
- **Perte de la marche reculée** d'environ 3 ans (7).
- **Perte de fonction des membres supérieurs reculée**, mesurée par la capacité à lever les bras au-dessus de la tête, à porter les mains à la bouche et à se servir de ses mains de manière fonctionnelle (18).
- **Ralentissement du déclin de la fonction respiratoire** (5,6,19,20).
- **Survenue plus tardive et progression ralentie de la cardiomyopathie** (6,21).
- **Prévention ou survenue plus tardive des scolioses sévères** nécessitant une intervention chirurgicale (10,11).
- **Survie prolongée**. La mise en œuvre de normes de soin pluridisciplinaires, notamment la corticothérapie, l'assistance respiratoire programmée et les mesures cardiaques en amont, ont considérablement amélioré l'espérance de vie, dont la médiane est actuellement de 28 ans (22).

Encadré 2 : Bénéfices apportés par l'administration de vamorolone pour le traitement de la DMD

- Le vamorolone administré quotidiennement a démontré une efficacité similaire à celle de la prednisone sur divers critères d'évaluation fonctionnelle à 6 mois* (15). Le vamorolone a également démontré une efficacité similaire à celle des cohortes témoins antérieures traitées avec différents types et schémas de CS pendant une période pouvant aller jusqu'à 30 mois** (13).
- Le vamorolone à 2 mg/kg/jour est moins efficace que le vamorolone à 6 mg/kg/jour, la dose réduite entraînant une amélioration moindre sur la plupart des critères d'évaluation des fonctions motrices à 12 mois de traitement (14).
- La comparaison de l'efficacité n'a pas encore été établie à plus long terme.
- Aucune comparaison de l'efficacité entre le vamorolone et le deflazacort ou selon des schémas intermittents de CS n'a encore été publiée.
- Les améliorations observées après 6 mois de traitement quotidien à la prednisone chez les patients n'ayant jamais pris de stéroïdes ont été maintenues lors du « passage » au vamorolone à 6 mg/kg/jour (14). Aucune information n'a été publiée sur l'efficacité du passage à la vamorolone après un traitement au long cours à la prednisone ou au deflazacort (14).
- Bien qu'il n'existe actuellement aucune donnée probante sur l'efficacité du vamorolone sur les résultats cardiaques et respiratoires en cas de DMD, il n'y a aucune raison de s'attendre à ce qu'elle soit significativement différente de celle observée avec le deflazacort ou la prednisolone. Cela devrait également être le cas pour l'impact du vamorolone sur d'autres complications de la DMD telles que la scoliose.

* Étude VISION DMD, *vamorolone 6 mg/kg/jour versus prednisone 0,75 mg/kg/jour 6 mois après le début du traitement* ; critères de jugement : temps mis pour se relever du sol, distance parcourue en marchant 6 minutes, temps mis pour courir/marcher 10 mètres, temps mis pour monter 4 marches et score total selon l'échelle NSAA

** Étude LTE, vamorolone versus différents corticostéroïdes (tout type, dose et schéma thérapeutique) par rapport à l'histoire naturelle de la maladie établie par le réseau CINRG (pour Cooperative International Neuromuscular Research Group) et à la cohorte UK North Star. Critères de jugement : temps mis pour se relever du sol, distance parcourue en marchant 6 minutes, temps mis pour courir/marcher 10 mètres, temps mis pour monter 4 marches et score total selon l'échelle NSAA

B : Considérations relatives aux effets secondaires des corticostéroïdes dans le traitement de la DMD

1. Tous les types et schémas de CS sont associés à des effets secondaires.
2. Les plus courants sont présentés dans l'Encadré 3.
3. L'expérience clinique montre que les effets secondaires varient considérablement d'un individu à l'autre, tant en termes de sévérité que de délai de survenue après la mise en route du traitement. Ces variations doivent être clairement expliquées aux familles.
4. Tous les patients ne souffriront pas d'effets secondaires, même si le risque augmente en cas de doses cumulées. Le risque de présenter des effets secondaires et leur sévérité sont

donc proportionnels à la dose prescrite, à la durée du traitement et au schéma d'administration suivi, mais ils dépendent également des facteurs de susceptibilité propres à chaque individu.

5. L'importance et le fardeau d'un même effet secondaire peuvent varier d'un individu à l'autre, d'une famille à l'autre et au fil du temps chez une même personne, en fonction de facteurs démographiques et psychosociaux, de la croissance, du déclin physique au fil du temps et des priorités personnelles. Par exemple, l'impact sur l'apparence (caractéristiques cushingoïdes, prise de poids, retard de croissance, retard pubertaire) peut revêtir plus d'importance pendant l'adolescence, et l'intérêt porté à la taille peut être moindre après la perte de la marche.

6. L'impact des CS sur la santé osseuse et le risque accru de fracture constituent souvent une préoccupation majeure pour les parents et peuvent avoir un impact significatif sur le statut ambulatoire.

7. Certains effets secondaires (par exemple la prise de poids, la santé osseuse et le retard pubertaire) peuvent être atténués par des mesures spécifiques, tandis que d'autres peuvent s'avérer plus difficiles à prendre en charge et ne permettre aucune mesure fiable (par exemple en cas de retard de croissance). Voir le Tableau 1.

Encadré 3 : Profil d'effets secondaires des corticostéroïdes dans le traitement de la DMD

Effets secondaires des CS pouvant être observés au cours des 6 premiers mois de traitement :

- Insuffisance surrénale
- Changements comportementaux (crises de colère, dysrégulation émotionnelle, agressivité, insomnie)
- Prise de poids
- Reflux gastro-œsophagien et douleurs épigastriques
- Immunosuppression (risque accru d'infections)
- Hypertension

Effets secondaires supplémentaires davantage associés à l'exposition à des doses cumulées :

- Caractéristiques cushingoïdes
- Retard de croissance
- Déminéralisation osseuse et risque accru de fracture
- Retard pubertaire
- Autres symptômes gastro-intestinaux (par exemple, ulcère gastroduodéal)
- Cataracte
- Pilosité excessive (hypertrichose)
- Infections cutanées
- Autres modifications cutanées (par exemple, fragilité cutanée)
- Hyperglycémie

*Seules des données relatives à une exposition au vamorolone allant jusqu'à 30 mois ayant à ce jour ont été publiées, l'impact du vamorolone sur de nombreux effets secondaires liés à une exposition à des doses cumulées (par exemple, retard pubertaire, cataracte, résistance à l'insuline, modifications cutanées) n'est pas encore connu

** Aucun retard de croissance n'a été observé chez les garçons traités au vamorolone sur une durée allant jusqu'à 30 mois, alors qu'il est bien décrit dans le cas de la prednisolone et du deflazacort.

C : Les corticostéroïdes pour le traitement de la DMD : principes généraux pour la prise en charge clinique

1. Les CS doivent être expliqués à toutes les familles recevant un diagnostic de DMD. Cela doit généralement être fait au moment du diagnostic (ou peu après). Bien qu'il soit reconnu que les CS sont associés à plusieurs effets secondaires, leur effet sur la fonction motrice, sur la fonction cardiorespiratoire et sur la survie globale est bien établi et justifie la recommandation systématique de ce traitement (voir Encadrés 1 et 2).
2. La décision de recourir aux CS est un processus. Il faut être conscient du fait que l'annonce d'un diagnostic de DMD va être difficile à accepter par les familles. Les explications qui leur seront données doivent être claires, et il peut être préférable de procéder de manière progressive afin de ne pas accabler la famille. Il est recommandé de compléter l'entretien par une information écrite claire qui facilitera la prise de décision et garantira la confiance et l'engagement de la famille (un modèle de lettre destinée aux familles figure dans l'Annexe C et un autre à l'intention des médecins généralistes dans l'Annexe D). Les familles doivent être orientées vers des sources d'information valides et fiables, notamment les recommandations concernant les corticostéroïdes formulées par DMD Care UK à l'intention des familles (www.dmdcareuk.org).
3. La décision de recourir aux CS (début du traitement/schéma posologique/type) peut être difficile à prendre dans la mesure où cette solution est souvent considérée comme un choix ou bien un « compromis » à faire entre différents effets indésirables (mise en balance entre la perte de fonction et les effets secondaires ou les incertitudes).
4. Les priorités de la famille et du patient sont variables, elles doivent être soumises à réflexion et évoquées lors d'un entretien. Le rapport bénéfices/effets secondaires ne sera pas le même pour tous les patients ou pour toutes les familles, ni à toutes les étapes de la vie.
5. Les mêmes CS peuvent ne pas convenir à tout le monde et le meilleur choix à faire peut effectivement évoluer au fil du temps ainsi qu'en fonction de la réponse de l'individu et des effets secondaires ressentis.
6. Notre objectif est de privilégier certains schémas d'administration de CS dans le cadre de la pratique clinique et d'harmoniser la prise en charge en s'appuyant sur les données probantes actuelles. Il est toutefois reconnu qu'il existe un manque de données probantes robustes (par exemple issues d'études randomisées et contrôlées) sur les résultats à long terme (que ce soit en termes de bénéfices ou d'effets secondaires) des différents types de CS et les schémas d'administration qui leur sont associés. Cela signifie qu'il existe des limites dans la consultation des familles et les conseils qui peuvent leur être donnés. Ceci doit être clairement expliqué au cours des entretiens.
7. Ces orientations devront être révisées et mises à jour à mesure que de nouvelles données, notamment sur le vamorolone, seront rendues disponibles ; celles-ci devront être clairement expliquées aux patients.
8. Les données les plus récentes concernant les patients adultes non-ambulatoires sont en faveur de la poursuite de la corticothérapie après la perte de la marche de sorte à retarder la perte de fonction des membres supérieurs et ralentir le déclin de la fonction

cardiorespiratoire. Les données probantes concernant le type/schéma posologique de CS optimaux chez ces populations font cependant défaut et peuvent dépendre du profil d'effets secondaires.

9. Les familles doivent être informées sur la suppression de la fonction surrénalienne dès la prescription d'un CS. Il convient de s'assurer que l'information a bien été comprise en renouvelant les explications lors des consultations. La fourniture d'hydrocortisone à domicile à prendre en cas d'urgence doit être envisagée et proposée conformément à la norme de soins (23). Une fois la corticothérapie mise en route, les familles doivent être encouragées à utiliser l'application « Emergency Care », les cartes d'alerte médicales pour dépendance aux stéroïdes ainsi que les bracelets d'alerte (www.dmdcareuk.org).

10. Les CS ne doivent pas être arrêtés brutalement ni interrompus en cas de maladie aiguë (par exemple, une infection des voies respiratoires) en raison du risque de crise surrénalienne et du possible impact sur la fonction respiratoire. Une dose plus élevée de CS peut s'avérer nécessaire pendant une maladie aiguë (23). La décision d'arrêter le traitement doit être prise sur l'avis d'un spécialiste des maladies neuromusculaires et avec l'implication d'un collègue multidisciplinaire comprenant des endocrinologues, de sorte à apporter tous les conseils nécessaires sur le processus de sevrage.

11. Les principaux aspects à prendre en considération pour passer d'un CS classique au vamorolone sont évoqués dans les directives nationales du Royaume-Uni concernant la « [clinical monitoring of bone and endocrine outcomes in individuals with DMD on vamorolone](#) » formulées par le groupe de travail sur la surveillance endocrinienne et osseuse de DMD Care UK (24).

D : Instauration du traitement

1. Sur la base des connaissances actuelles, la prise de CS doit être initiée entre 4 et 6 ans, et il est recommandé de commencer le traitement tôt (dès 4 ou 5 ans) afin d'optimiser les bénéfices. Les données probantes sont à l'heure actuelle insuffisantes pour justifier l'instauration d'un traitement avant l'âge de 4 ans, compte tenu du profil d'effets secondaires potentiels à long terme.
2. L'instauration d'un traitement < 4 ans peut être envisagée dans certains cas, notamment lorsque cela peut constituer un facteur de participation à des essais cliniques. Il convient de noter que le vamorolone est autorisé au Royaume-Uni uniquement à partir de l'âge de 4 ans.
3. Une corticothérapie peut parfois être mise en route après l'âge de 6 ans (par exemple en raison d'un diagnostic tardif ou d'une décision parentale). L'instauration d'un traitement après l'âge de 6 ans est toujours recommandée mais peut ne pas être aussi bénéfique (il pourra, par exemple, ne pas entraîner d'amélioration des performances motrices mais, par contre, permettre de stabiliser ou de retarder le déclin de la fonction musculaire). Il convient d'en discuter avec les familles afin de répondre au mieux à leurs attentes.
4. L'instauration d'un traitement chez les patients non ambulatoires peut être envisagée dans certains cas dans le but de ralentir le déclin des membres supérieurs ou de la fonction respiratoire, bien que les données soient limitées pour évaluer de manière fiable les

bénéfices attendus et le profil d'effet secondaires chez cette population.

5. Les CS sont généralement à prendre le matin pour reproduire le rythme circadien (même si les données probantes à ce sujet sont rares et que cela doit être discuté au cas par cas). Ils doivent toujours être pris après les repas afin de limiter le risque de troubles gastro-intestinaux. Une prise le soir peut aussi être envisagée en cas de troubles du comportement, la possibilité que cela produise des insomnies devant toutefois être envisagée par les cliniciens.

6. L'observance de la famille et sa capacité à gérer les manifestations indésirables doivent être prises en compte et le traitement peut devoir être retardé jusqu'à ce que des mesures soient mises en place pour apporter du soutien à la famille. Le non-respect du traitement peut constituer une contre-indication à toute administration de CS en raison du risque associé de crise surrénalienne si le traitement n'est pas pris comme indiqué.

7. L'existence préalable de troubles comportementaux ou de difficultés d'apprentissage ne constitue pas une contre-indication absolue à la prise de CS. Les familles doivent être informées de la possibilité d'une détérioration du comportement au moment de la mise en route de la corticothérapie et l'accès à un soutien psychologique renforcé doit être envisagé.

E : Type et schéma de corticostéroïdes

1. Au début du traitement (entre 4 et 6 ans), on recommande un schéma quotidien (prednisolone, deflazacort ou vamorolone). Cette recommandation se base sur les connaissances actuelles selon lesquelles les schémas quotidiens de prednisolone et de deflazacort ont de meilleurs effets sur la fonction motrice que la prednisolone administrée pendant 10 jours suivis de 10 jours d'interruption. Il n'existe pas de différence significative entre les bénéfices apportés par l'administration quotidienne de prednisolone et de deflazacort pendant les 3 premières années de traitement. Le vamorolone n'ayant été testé que dans le cadre d'un traitement quotidien, il est recommandé de ne le prescrire que sur cette base. La prise quotidienne d'une dose de 6 mg/kg/jour de vamorolone a montré une efficacité similaire à celles des CS classiques sur divers critères d'évaluation à 6 mois et jusqu'à 30 mois (voir Encadré 2) (13–15). L'Encadré 5 résume une ligne de contrôle de référence recommandée préalablement à l'instauration d'un traitement de la DMD par CS.

2. Des études observationnelles incluant des patients plus âgés suggèrent une meilleure fonction motrice chez les patients traités par deflazacort par rapport à la prednisolone, mais ces résultats ne sont pas confirmés par d'autres études. La Prednisolone (ou le deflazacort) administrée pendant 10 jours suivis de 10 jours d'interruption a été mise en pratique cliniquement et pourrait être envisagée comme alternative selon la préférence de la famille, et après avoir scrupuleusement comparé devant elle les données probantes sur les bénéfices et les effets secondaires (voir Encadré 1 et Tableau 1).

3. À l'heure actuelle, les données probantes ne sont pas suffisantes pour recommander le recours à d'autres schémas d'administration. Le manque de données longitudinales robustes sur le long terme concernant ce recours fait qu'il est difficile de renseigner les familles sur les bénéfices et les effets secondaires attendus, et complique la prise en charge qui devient alors plus arbitraire. Les schémas intermittents de vamorolone n'ont pas été testés et ne

sont pas recommandés dans le cadre de la pratique clinique.

4. Les patients qui ne prennent pas de CS tous les jours doivent être examinés en tenant compte de la possibilité de les faire passer à une prise quotidienne (voir Encadré 4). Cette décision doit être prise au cas par cas en tenant compte des bénéfices attendus, de la capacité fonctionnelle, du profil d'effets secondaires et des préférences de la famille/du patient. L'impact potentiel des schémas alternatifs sur l'éligibilité aux essais cliniques doit faire partie des questions abordées avec les familles.

5. Les profils d'effets secondaires diffèrent selon les types et les schémas de CS, mais les données permettant de comparer leur profil d'effets secondaires sont limitées (Tableau 1). Le profil d'effets secondaires à long terme du vamorolone par rapport à la prednisone et au deflazacort n'est pas connu. De plus, les données probantes concernant l'impact d'un changement de type de CS (y compris depuis ou vers le vamorolone) et de schéma d'administration sur l'efficacité et les effets secondaires à long terme d'une corticothérapie sont insuffisantes, ce qui rend difficile la consultation des patients et des familles.

6. Les effets secondaires des CS et la comparaison entre les différents types et schémas sont résumés dans le Tableau 1. Le vamorolone n'a pas été associé à des retards de croissance et s'est avéré avoir moins d'impact négatif sur la santé osseuse que la prednisolone ou le deflazacort administrés quotidiennement. Il pourrait donc être préférable chez les jeunes enfants. Le deflazacort est associé à une prise de poids moindre par rapport à la prednisolone et pourrait être à privilégier chez les enfants présentant un IMC préexistant élevé lors de la mise en route du traitement. Le passage d'un CS à un autre (par exemple de la prednisolone au deflazacort ; de la prednisolone ou du deflazacort au vamorolone) et inversement peut se justifier dans l'optique de gérer les effets secondaires, par exemple chez les patients pour qui la prise de poids est un effet secondaire ou une préoccupation majeure. Le patient et la famille doivent cependant être informés de l'impact potentiel sur les autres effets secondaires (voir Tableau 1).

7. Il n'est pas recommandé de passer d'un schéma quotidien à un schéma de 10 jours de traitement suivis de 10 jours d'arrêt, en raison d'un risque de crise surrénale et de syndrome de sevrage aux stéroïdes (Encadré 4). Cette possibilité n'est pas à exclure dans certains cas au titre de la prise en charge des effets secondaires à condition d'en discuter avec un endocrinologue. Le patient et la famille doivent être mis au courant d'un impact potentiel sur les résultats fonctionnels ; ils doivent aussi savoir que les données probantes permettant de mesurer les différences d'effets secondaires font défaut (voir Tableau 1).

8. Le risque de syndrome de sevrage cortisonique est dose-dépendant et doit également être pris en compte lors du passage de la prednisolone ou du deflazacort au vamorolone. Se reporter au « [clinical monitoring of bone and endocrine outcomes in individuals with DMD on vamorolone](#) » pour obtenir des orientations sur les changements de traitement (24).

9. Réaliser les évaluations semestrielles (voir Encadré 6) au moment du passage d'un type et/ou d'un schéma de CS à un autre de sorte à obtenir des mesures de référence. En cas de passage au vamorolone (voir également l'Annexe A), veiller à disposer d'analyses sanguines récentes de la fonction hépatique et des électrolytes chez les individus sous antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (par exemple, l'éplérénone et la spironolactone).

ENCADRÉ 4 – Aspects à prendre en considération lors du changement de type ou de schéma de corticostéroïdes

- Le passage de la prednisolone au deflazacort ou inversement ne pose aucun problème et le changement peut se faire du jour au lendemain sans qu'il soit nécessaire de réduire progressivement la dose. La dose peut toutefois être ajustée (0,75 mg de prednisolone : 0,9 mg de deflazacort).
- L'équivalence posologique entre la prednisolone ou le deflazacort et le vamorolone n'est pas connue. Le risque de syndrome de sevrage cortisonique doit être pris en compte lors du passage de la prednisolone ou du deflazacort au vamorolone, et celui-ci est dose-dépendant.
- Il n'y a aucun inconvénient à passer d'un schéma de 10 jours de traitement suivis de 10 jours d'interruption à un schéma quotidien, et ce changement ne nécessite pas de réduction progressive de la dose.
- Le passage d'une prise quotidienne à un schéma de 10 jours de traitement suivis de 10 jours d'interruption n'est pas recommandé et apparaît plus problématique en raison du risque de syndrome de sevrage cortisonique. Il nécessite une diminution prudente et progressive de la dose. Ce changement doit faire l'objet d'un entretien préalable avec un endocrinologue.
- Lors du passage d'un type de CS à un autre ou d'un schéma de CS à un autre, l'impact des bénéfices et des effets secondaires doit toujours être évoqué avec le patient/la famille.
- D'après l'expérience clinique et selon l'avis d'experts, l'impact des effets secondaires devrait, à court terme, se limiter au poids (prise de poids plus importante avec la prednisolone qu'avec le deflazacort) et au comportement (effets potentiellement plus néfastes avec la prednisolone qu'avec le deflazacort), tandis que les différences au niveau des autres effets secondaires ne devraient apparaître qu'après une exposition au long cours (mois/années). Les données probantes sur les effets bénéfiques et les effets secondaires du changement de type ou de schéma de CS sont toutefois insuffisantes.
- Les données probantes actuelles indiquent que le passage de la prednisolone au vamorolone après une courte période de traitement est susceptible d'induire une amélioration de la croissance linéaire (chez les enfants) et de la santé osseuse. L'effet du passage de la prednisolone ou du deflazacort au vamorolone après une exposition au long cours est toutefois méconnu.
- L'impact potentiel sur les bénéfices et les effets secondaires du passage à la dose recommandée de vamorolone (6 mg/kg/jour ou 240 mg/jour si le poids est > 40 kg), doit être discuté avec la famille (voir Annexe C).

F : Dose

1. Lors de la mise en route du traitement, les CS doivent être prescrits à la dose optimale (0,75 mg/kg/jour de prednisolone, ou 0,9 mg/kg/jour de deflazacort, ou 6 mg/kg/jour de vamorolone) afin d'obtenir un bénéfice maximal et d'identifier précocement les patients qui ne répondent pas au traitement. Si le traitement est instauré à une dose plus faible et qu'aucun bénéfice évident n'est observé, il sera difficile de déterminer si cela est dû à une dose inappropriée ou bien à une absence de réponse au traitement (voir Section J).

2. La dose prescrite doit être réévaluée à chaque examen clinique, en fonction du poids récent. Les jeunes garçons ambulatoires doivent être maintenus à une dose la plus proche possible de la dose recommandée/kg (sans toutefois dépasser la dose maximale recommandée – voir le point 4 ci-dessous) en fonction du rapport bénéfices/effets secondaires (voir Tableau 1).
3. Il existe des éléments probants limités indiquant que chez les patients ambulatoires, les doses inférieures à 0,3 mg/kg/jour de prednisolone (0,4 mg/kg/jour de deflazacort) sont sous-thérapeutiques, car elles ont moins d'effet sur la force et la fonction musculaires mais peuvent néanmoins entraîner des effets secondaires. De même, chez les patients ambulatoires, le vamorolone à 2 mg/kg/jour est moins efficace que la prednisolone en prise quotidienne et le vamorolone à 6 mg/kg/jour.
4. Les doses maximales recommandées sont de 30 mg/jour de prednisolone, 36 mg/jour de deflazacort (1) et 240 mg/jour de vamorolone (www.nice.org.uk/guidance/ta1031).
5. Il n'existe actuellement aucune orientation sur la dose optimale de CS chez les patients non ambulatoires et chez les adultes atteints de DMD (voir la section H).
6. Il n'existe actuellement aucun consensus international sur le réajustement des doses de CS en réponse aux effets secondaires. En l'absence de recommandations fondées sur des données probantes robustes, les orientations publiées dans le cadre de l'étude FOR DMD peuvent servir de référence dans la mesure où elles ont révélé une bonne tolérance générale aux CS pendant au moins les trois premières années de traitement (16,25).
7. Les données probantes concernant l'impact de la réduction des doses ou de l'arrêt du traitement sur les effets secondaires après un traitement aux CS au long cours étant limitées, la consultation des patients et des familles est difficile. L'expérience clinique laisse entendre que certains effets secondaires (par exemple la prise de poids, le syndrome cushingoïde et les troubles comportementaux déclenchés par les CS) peuvent s'améliorer après la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement. Cependant, ces effets sont rarement complètement réversibles et le degré d'amélioration varie selon les patients, la durée d'exposition aux CS, l'âge et d'autres facteurs de risque individuels, et ne peuvent donc pas être prédits. Cela doit être clairement expliqué aux familles. D'autres études/données sont nécessaires pour fournir des données probantes susceptibles d'étayer ces observations cliniques.

G : Surveillance et prise en charge

1. Pour évaluer leur réponse au traitement, surveiller la survenue d'effets secondaires et en assurer la prise en charge, les patients traités par CS doivent faire l'objet d'un suivi moyennant un bilan clinique et fonctionnel qui sera réalisé au moins tous les 6 mois. Des évaluations neuromusculaires plus rapprochées sont recommandées en début de traitement (par exemple pour obtenir des références, puis tous les 3 et 6 mois) afin de mesurer les bénéfices et les effets secondaires précoces et intervenir rapidement le cas échéant (voir les

Encadrés 5 et 6). Les réajustements de la dose et du schéma de CS en réponse à ces bilans, et ensuite le suivi clinique, doivent être adaptés à chaque patient en fonction de sa situation particulière. Voir également l'Annexe B (15)

ENCADRÉ 5 – Bonne pratique : liste de référence des contrôles à effectuer préalablement à l’instauration d’une corticothérapie pour le traitement de la DMD

- Antécédents familiaux et médicaux (notamment les antécédents familiaux de diabète et de tuberculose, et la vaccination contre la varicelle)
- Calendrier national de vaccination à jour, y compris le vaccin antipneumococcique 23 polyvalent (20).
- Immunité contre la varicelle et la rougeole. Si aucun anticorps IgG n’est détecté, le patient devra être vacciné conformément aux directives nationales (<https://www.gov.uk/government/publications/measles-the-green-book-chapter-21> et <https://www.gov.uk/government/publications/varicella-the-green-book-chapter-34>). La corticothérapie peut être mise en route une fois l’immunisation complète obtenue, même si aucune IgG n’a été détectée. Chez les enfants pour qui la recherche d’IgG demeure négative, il convient toutefois de demander l’avis d’un spécialiste en cas d’exposition ultérieure. Il convient d’évaluer le risque de présenter une tuberculose conformément aux directives nationales, et en cas de doute, de consulter un spécialiste.
- Constantes vitales (y compris la taille, le poids, la fréquence cardiaque et la tension artérielle).
- Antécédents médicaux et examen clinique (orienté vers la recherche de symptômes et de signes de reflux gastro-œsophagien - RGO).
- Évaluation de la fonction motrice (par ex. à l’aide de l’échelle NSAA et d’un test fonctionnel chronométré).
- Bilan respiratoire (voir les orientations sur la surveillance respiratoire (20)).
- Analyses sanguines comprenant un test hématologique (avec formule leucocytaire) et un test biochimique (comprenant une mesure des électrolytes, de l’urée, de la créatinine et de la fonction hépatique* (notamment en cas de traitement par vamorolone afin de permettre d’ajuster la dose en cas d’insuffisance hépatique), un profil osseux et un dosage de la vitamine D).
- Test sur bandelette réactive pour déceler la présence de glucose dans l’urine
- Consultation d’un endocrinologue en cas d’antécédent familial de troubles métaboliques (par exemple, de diabète)
- Bilan cardiaque (voir les orientations sur la surveillance cardiaque (21)).
- Bilan ophtalmologique (réalisé par un ophtalmologue ou un opticien) pour exclure la préexistence d’un glaucome ou d’une cataracte.
- Surveillance de la santé osseuse notamment en réalisant une imagerie de référence du rachis thoraco-lombaire de profil (soit par radiographie de la colonne vertébrale, soit par DEXA - colonne de profil, afin de rechercher la présence de fractures préexistantes de vertèbres (voir les [orientations sur la surveillance endocrinienne](#)). Un examen de référence de la colonne vertébrale par DEXA doit être réalisé pour évaluer la densité osseuse chez les enfants âgés de 5 ans et plus.
- Une supplémentation en vitamine D doit être prescrite systématiquement au moment de la mise en route de la corticothérapie conformément aux recommandations nationales.
- Un conseil diététique et comportemental doit être fourni. Des informations supplémentaires sur les recommandations spécifiques à la DMD devraient être publiées sous peu à l’issue de travaux de recherche en cours dans ces domaines (23,26).
- Plan d’urgence écrit à suivre en cas de maladie aigüe à communiquer à la famille ; l’informer des signes et des symptômes associés à une crise surrénalienne et lui expliquer comment celle-ci doit être prise en charge (23,26).

** La fonction hépatique standard peut être difficile à interpréter compte tenu de l’affection musculaire sous-jacente – envisager un suivi par contrôle du dosage des Gamma GT, de la bilirubine, de l’albumine et par un test de la coagulation (taux de prothrombine et rapport international normalisé -TP-RIN).*

ENCADRÉ 6 – Bonne pratique : liste de contrôles à effectuer lors des consultations neuromusculaires semestrielles de routine

- Constantes vitales (y compris la taille, le poids, la fréquence cardiaque et la tension artérielle). Il peut être difficile de mesurer la taille avec précision, notamment chez les patients non ambulatoires (voir l'Encadré 2 (20) pour plus d'informations).
- Le poids – doit être vérifié à chaque rendez-vous de suivi pour garantir l'innocuité des doses prescrites ; un lève-personne ou une balance pour fauteuil roulant doit être mis à disposition dans tous les établissements assurant le suivi des patients atteints de DMD ; le cas échéant, rappeler aux patients d'apporter leur harnais lors de chaque visite de suivi.
- La taille – doit être mesurée à chaque rendez-vous de suivi. Elle est nécessaire à l'évaluation de la fonction respiratoire. Il peut être difficile de mesurer la taille avec précision, notamment chez les patients non ambulatoires (voir l'Encadré 2 (20) pour plus d'informations.)
- La tension artérielle (TA)– surveillance étroite comprenant un suivi mensuel pendant les trois premiers mois suivant la mise en route de la corticothérapie afin d'exclure une hypertension aiguë, suivi d'une consultation de contrôle tous les 6 mois. Se reporter aux orientations de l'ESH pour la mesure de la TA (27).
- Les antécédents médicaux et l'examen clinique (orienté spécifiquement sur les symptômes et les signes de reflux gastro-œsophagien - RGO).
- Évaluation de la fonction motrice (par ex. échelle NSAA, test fonctionnel chronométré, échelle de Brooke et/ou PUL 2.0)
- Bilan respiratoire (voir les orientations sur la surveillance respiratoire (20)).
- Analyses sanguines annuelles comprenant un test hématologique (avec formule leucocytaire) et un test biochimique (comprenant une mesure des électrolytes, de l'urée, de la créatinine et de la fonction hépatique*, un profil osseux et un dosage de la vitamine D, du magnésium et de la vitamine B12 en cas de traitement par omeprazole.
- Test sur bandelette réactive – surveillance étroite comprenant une mesure mensuelle pendant les trois premiers mois suivant la mise en route de la corticothérapie afin de détecter la présence de glucose dans les urines, puis surveillance tous les 6 mois dans le cadre d'une visite de consultation.
- Bilan ophtalmologique annuel (par un ophtalmologue ou un opticien).
- Surveillance annuelle de la santé osseuse (voir les orientations sur la surveillance endocrinienne 23)).
 - Les conseils diététiques et comportementaux doivent être renouvelés si nécessaire.
 - Bilan cardiaque annuel (voir les orientations sur la surveillance cardiaque (21)).
 - Révision et mise à jour du plan d'urgence écrit à suivre en cas de maladie aiguë et répétition des explications sur les signes, les symptômes et la gestion des crises surrénaliennes.

** La fonction hépatique standard peut être difficile à interpréter compte tenu de l'affection musculaire sous-jacente – envisager un suivi par contrôle du dosage des Gamma GT, de la bilirubine, de l'albumine et par un test de la coagulation (taux de prothrombine et rapport international normalisé -TP-RIN).*

H : Les corticostéroïdes après la perte de la marche et chez l'adulte

1. Les données les plus récentes concernant les patients non ambulatoires et adultes sont en faveur de la poursuite de la corticothérapie après la perte de la marche afin de retarder la perte des fonctions des membres supérieurs et le déclin des fonctions cardiaques et respiratoires. Bien qu'il n'existe encore aucune donnée probante sur l'effet du vamorolone

après la perte de la marche, on peut raisonnablement penser que la poursuite du vamorolone après cette étape aura un effet similaire à celui des CS classiques sur les critères de jugement clinique (fonctions des membres supérieurs et fonctions respiratoire et cardiaque).

2. Il n'existe aucune donnée sur la dose et le schéma de CS recommandés après la perte de la marche ou à l'âge adulte. Des recherches supplémentaires sont nécessaires à ce sujet.

3. Lorsque les patients perdent la marche, ils reçoivent généralement une dose inférieure à celle recommandée en début de traitement. Pour les CS classiques, il existe un consensus selon lequel, après la perte de la marche, la dose recommandée doit être réduite approximativement d'un tiers (ce qui équivaut à environ 0,5 mg/kg/jour de prednisolone et à 0,6 mg/kg/jour de deflazacort), mais ce consensus repose uniquement sur l'avis d'experts et la situation doit être évaluée au cas par cas. Aucune donnée ne vient étayer la recommandation concernant la dose minimale efficace chez l'adulte.

4. On ne dispose pas de données sur la dose de vamorolone appropriée pour les adultes. En cas de passage de la prednisolone ou du deflazacort au vamorolone chez l'adulte, la dose recommandée est de 6 mg/kg/jour ou de 240 mg/jour chez les patients de 40 kg ou plus afin de réduire le risque de suppression de la fonction surrénalienne. La dose peut ensuite être réduite progressivement (voir les orientations sur la surveillance endocrinienne (23,26). Le risque d'effets secondaires doit être soigneusement évoqué avec le patient et sa famille.

5. Dans la pratique clinique, la dose est souvent maintenue après la perte de la marche et à l'âge adulte, et elle n'est ensuite pas ajustée au poids corporel. La dose prescrite doit être évaluée lors de chaque examen clinique. Les réajustements de dose doivent s'effectuer au titre d'effets secondaires difficiles à prendre en charge ou mal vécus par les patients et des bénéfices pour la fonction musculaire, notamment celle des membres supérieurs et la fonction respiratoire.

6. L'instauration d'un traitement chez les patients non ambulatoires n'ayant jamais reçu de CS ou la reprise du traitement chez ceux qui l'avaient interrompu, doit être envisagé dans certains cas afin de ralentir le déclin des membres supérieurs ou de la fonction respiratoire. En l'absence de données probantes, les bénéfices potentiels doivent être évalués par rapport aux différents effets secondaires. Le choix peut s'avérer plus compliqué chez les patients plus âgés, et la question doit être abordée avec un clinicien expérimenté dans le traitement des adultes atteints de DMD. Les bénéfices apportés par l'administration d'un CS par rapport à un autre chez la population adulte doivent être évalués au cas par cas.

I: Arrêt du traitement

1. L'arrêt des CS est une décision à prendre conjointement par les cliniciens et le patient/famille, toujours en fonction des souhaits du patient et à partir de l'évaluation des bénéfices par rapport aux effets secondaires.

2. S'il a été décidé d'arrêter les CS :

- L'arrêt d'un CS, quel qu'il soit, ne doit jamais être soudain. Une réduction progressive,

associée au contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, est nécessaire et doit être évoquée avec un endocrinologue.

- Les patients et leur famille doivent être prévenus du risque de suppression de la fonction surrénalienne, et l'on doit continuer à leur fournir des stéroïdes à prendre en cas d'urgence conformément aux recommandations endocrinologiques relatives à la prise en charge de la suppression de la fonction surrénalienne (23). Le vamorolone provoque une suppression de la fonction surrénalienne, de la même manière que la prednisolone et le deflazacort.
- Les attentes relatives à l'impact de l'arrêt du traitement sur les effets secondaires doivent être abordées avec prudence et faire l'objet d'une discussion approfondie avec le patient et sa famille avant de progressivement diminuer la dose.

3. Les patients et leur famille doivent être prévenus de la possible détérioration de la force et de la fonction musculaire, y compris de la fonction respiratoire, suite à l'arrêt du traitement. Un suivi rapproché (par exemple, 3 mois après l'instauration de la réduction progressive) doit être envisagé afin de surveiller les changements survenant dans les fonctions musculaire et respiratoire et d'orienter la prise en charge et la prise de mesures (décider de réduire les doses de CS ou orienter le patient vers le service de pneumologie si les critères sont réunis, par exemple).

J: Remarque sur les « sujets ne répondant pas »

Il est admis que certains jeunes garçons ne semblent pas tirer autant de bénéfices de l'administration de CS que l'on pourrait s'y attendre au vu des données issues de l'histoire naturelle et des essais cliniques. Ces patients (qui ne répondent pas ou peu aux CS) sont des cas complexes dont la prise en charge peut s'avérer compliquée et les soins cliniques difficiles à fournir. En raison de la variabilité des réactions aux CS d'un individu à l'autre et des facteurs associés, il est très difficile, dans la pratique clinique, d'affirmer qu'un patient ne tire aucun bénéfice de l'administration de CS, d'autant plus que l'on ne dispose pas de données qui permettraient de déterminer si l'absence de réponse ou la faible réponse aux CS sur les muscles squelettiques permet de prédire quelle sera la réponse au niveau de la fonction respiratoire ou cardiaque. L'expérience clinique montre cependant que même les patients qui ne répondent pas ou qui répondent peu peuvent développer des effets secondaires liés aux CS.

Les corticothérapies impliquant toujours des bénéfices versus des effets secondaires, la question de l'arrêt des CS doit se poser dans ces cas-là, et il importe de consacrer du temps pour en discuter avec les patients et leur famille. En l'absence d'autres options thérapeutiques, il est reconnu que l'arrêt des CS est dans ces cas-là un choix difficile à faire qui peut bouleverser les familles. S'il a été décidé d'arrêter, il est recommandé d'entreprendre une surveillance plus étroite des fonctions musculaire et respiratoire afin de rapidement détecter les changements survenant au cours de la réduction progressive/arrêt des CS, et peut-être de mieux comprendre la réponse qui a été obtenue et ainsi apporter plus de soutien à la famille.

Tableau 1 : Considérations relatives aux effets secondaires des CS (voir également l'Annexe B, (15) pour plus d'informations)

Effets secondaires	Commentaires	Comparaison des différents types et schémas	Surveillance	Prise en charge et mesures à prendre
<p>Insuffisance surrénale</p>	<p>Toutes les personnes atteintes de DMD auxquelles ont été prescrits des CS, y compris le vamorolone, et quel que soit le schéma d'administration, doivent être considérées comme souffrant d'insuffisance surrénale et, à ce titre, comme étant exposées à un risque de crise surrénale en cas de maladie aiguë, d'urgence ou de stress important.</p>	<p>Le risque d'insuffisance surrénale existe avec tous les types et schémas de CS, proportionnellement à la dose prescrite.</p>	<p>La réalisation systématique d'un test de l'axe surrénalien n'est pas recommandée en cours de corticothérapie (quel que soit le type ou le schéma de CS).</p> <p>Il est impératif de réaliser un test de l'axe surrénalien lors de l'arrêt des CS et de consulter un endocrinologue.</p> <p>Se reporter au document clinical monitoring of bone and endocrine outcomes in individuals with DMD on vamorolone pour obtenir des orientations sur le passage de la prednisolone/du deflazacort au vamorolone. (24)</p> <p>Le passage d'une prise quotidienne à un schéma intermittent 10 jours <i>On</i> et 10 jours <i>Off</i> n'est pas à envisager de manière systématique.</p>	<p>Veiller à la mise en place d'un plan de traitement par stéroïdes en cas de maladies aiguës modérées et graves. Se reporter aux recommandations de DMD Care UK relatives à la surveillance endocrinienne et osseuse dans la DMD (26).</p> <p>Le vamorolone est un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes et, par conséquent, il NE doit PAS être utilisé pour modifier la posologie du traitement les jours où celle-ci doit être adaptée au risque d'entraîner des anomalies de la concentration en électrolytes.</p> <p>Se reporter au document de <i>DMD Care UK - Clinical monitoring of bone and endocrine outcomes in individuals with DMD on vamorolone</i> pour obtenir des orientations sur le passage d'un traitement à un autre. (24)</p>

			Si cela est jugé cliniquement approprié, prendre l'avis d'un endocrinologue.	
Prise de poids	<p>La prise de poids est fréquente avec tous les types et schémas de CS.</p> <p>Le moment où la prise de poids se manifeste et sa sévérité peuvent varier considérablement d'un patient à l'autre.</p> <p>Elle peut être suffisamment importante pour imposer une réduction des doses, et elle constitue l'une des causes les plus fréquentes d'arrêt des traitements.</p>	<p>L'administration quotidienne de deflazacort est associée à une prise de poids moindre par rapport à la prednisolone (que ce soit en prise quotidienne ou intermittente 10 jours <i>On</i> et 10 jours <i>Off</i>), même si la prise de poids est réelle avec un traitement par deflazacort.</p> <p>Le Vamorolone est associé à une prise de poids et à une augmentation de l'indice de masse corporelle similaires à celles observées lors de l'administration quotidienne de prednisolone.</p>	<p>Vigilance accrue (en particulier si le patient, un parent, un frère ou une sœur souffre d'obésité).</p> <p>Renouveler les conseils diététiques avant de démarrer les stéroïdes et à l'occasion de chaque bilan clinique (s'adresser à toute la famille et pas seulement au patient).</p> <p>Prévenir les familles d'une augmentation de l'appétit lors de la mise en route des CS.</p>	<p>Le deflazacort peut être envisagé en première intention en cas de prédisposition à l'obésité.</p> <p>Un réajustement de la dose de CS peut être envisagé pour parvenir à un équilibre entre les résultats musculaires et les souhaits de la famille (voir l'Annexe B pour obtenir une orientation).</p> <p>Envisager de passer de la prednisolone au deflazacort en cas de prise de poids importante.</p> <p>L'impact du passage du deflazacort au vamorolone sur le poids n'est pas connu.</p> <p>Prévoir de consulter un endocrinologue en cas de prise de poids importante/d'obésité.</p>

				<p>Le groupe de travail sur la nutrition de DMD Care UK travaille actuellement à l'élaboration de recommandations sur la gestion du poids.</p>
--	--	--	--	--

<p>Retard de croissance et petite taille</p>	<p>Il s'agit d'un effet secondaire très fréquent de la prednisolone et du deflazacort, qui peut être important et mal vécu par les patients, notamment lors des phases ambulatoires.</p> <p>Les jeunes garçons traités au vamorolone pendant une période allant jusqu'à 30 mois se sont par contre maintenus dans le même percentile de taille.</p>	<p>Les prises quotidiennes de prednisolone et deflazacort sont à l'origine de retards de croissance plus importants que lorsque de la prednisolone est administrée pendant 10 jours suivis de 10 jours sans.</p> <p>La prise quotidienne de deflazacort est associée à un impact plus mauvais sur la croissance.</p> <p>Cependant, aucun schéma de CS classiques (prednisolone ou deflazacort, à prise quotidienne ou en intermittence 10 jours <i>On</i>/10 jours <i>Off</i>) ne permet d'empêcher complètement les retards de croissance. Le vamorolone n'est par contre pas associé à des retards de croissance.</p>	<p>Surveiller la croissance (taille) lors de chaque bilan de suivi.</p> <p>Chez les patients non ambulatoires, il convient de mesurer les segments corporels (par ex. la longueur du cubitus ou l'envergure des bras). L'estimation de la taille à partir de la mesure des segments corporels conduit cependant généralement à une surestimation de la taille chez les garçons atteints de DMD traités par CS Encadré 2 des orientations sur la surveillance respiratoire (20).</p> <p>Surveiller l'apparition d'une scoliose (évaluation clinique ; radiographie antéro-postérieure de la colonne lors de la perte de la marche si l'examen révèle une courbure ou si l'évaluation clinique est inappropriée (par ex. en cas d'obésité sévère)</p>	<p>Le vamorolone peut être envisagé chez les jeunes enfants afin d'éviter les retards de croissance, et chez les enfants prépubères lorsque le retard est mal vécu.</p> <p>Si la croissance linéaire suscite de fortes préoccupations, envisager d'orienter le patient vers un endocrinologue pour une évaluation de la croissance.</p> <p>Chez les enfants âgés de 12 ans ou plus, envisager une orientation vers un endocrinologue en vue d'un éventuel traitement par testostérone qui pourrait améliorer quelque peu la croissance.</p>
--	---	---	---	---

		L'effet négatif de la prednisolone sur la croissance semble se résorber partiellement suite au passage au vamorolone, après une exposition de courte durée (les 6 premiers mois de traitement). L'effet sur la croissance du passage au vamorolone après une exposition plus longue aux CS classiques n'est pas connu.		Les traitements par hormones de croissance ne sont pas recommandés pour améliorer la taille en cas de DMD, sauf en cas de diagnostic de déficit en GH. Aucun rattrapage significatif de la croissance n'est observé, probablement en raison d'une résistance aux hormones de croissance. Des effets secondaires cliniquement significatifs (notamment le diabète de type 2 et l'hypertension intracrânienne bénigne) ont été rapportés.
Ostéoporose et fractures de fragilisation	L'utilisation prolongée de CS augmente le risque de fracture, notamment de fractures des os longs et des vertèbres. Les fractures de vertèbres peuvent être asymptomatiques et ont été signalées dès six mois suivant le début du traitement. Le risque de fracture est proportionnel à la dose prescrite et à la durée d'exposition aux CS.	Les prises quotidiennes sont associées à un risque plus élevé de fracture que lors d'un traitement 10 jours <i>On</i> /10 jours <i>Off</i> . La prise quotidienne de deflazacort n'épargne pas les os et est associée à un risque comparable de fracture à celui de la prednisolone prise quotidiennement. Contrairement à la prednisolone et au deflazacort, le vamorolone ne supprime pas les marqueurs de renouvellement	Dépistage annuel des fractures de vertèbres par radiographie latérale du rachis thoracolumbaire ou examen DEXA - colonne de profil. Prescription d'une supplémentation en vitamine D au moment de la mise en route des CS. Surveillance annuelle du profil osseux et des taux de vitamine D – prescrire une supplémentation en vitamine D en cas d'indication	Envisager un traitement à base de vitamine D et de bisphosphonates tel qu'indiqué dans les orientations relatives à la surveillance osseuse et endocrinienne de DMD Care UK (26) : http://tinyurl.com/k6dz2a5v

		<p>osseux. Cependant, le vamorolone augmente toujours le risque de fracture vertébrale par rapport à un non apport de CS. Les résultats préliminaires suggèrent toutefois que les fractures de vertèbre sont moins fréquentes chez les garçons traités par vamorolone que chez ceux traités quotidiennement par prednisone ou deflazacort (données jusqu'à 30 mois d'exposition au traitement). <i>Données présentées mais non évaluées par des pairs à ce jour (28)</i></p> <p>On ne dispose actuellement d'aucune information sur l'impact du vamorolone sur le risque de fracture des os longs.</p>	<p>(en visant des taux > 50 nmol/L).</p> <p>Voir les orientations relatives à la surveillance osseuse et endocrinienne de DMD Care UK (26) : http://tinyurl.com/k6dz2a5v</p>	
--	--	--	---	--

<p>Troubles comportementaux</p>	<p>Les troubles cognitifs et comportementaux, notamment les difficultés d'apprentissage, les troubles du spectre autistique, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, l'anxiété et la dépression sont fréquents dans la DMD. Les problèmes comportementaux, dont l'anxiété, la dépression, les crises de colère, l'agressivité et l'insomnie peuvent être déclenchés ou exacerbés par les CS, mais il existe peu de publications décrivant l'impact des corticothérapies sur le comportement dans la DMD. Les troubles comportementaux demeurent l'une des principales raisons qui conduisent à l'arrêt des traitements.</p>	<p>L'expérience clinique indique que le deflazacort pourrait être associé à moins de problèmes comportementaux que la prednisolone ; les patients qui suivent un schéma intermittent rapportent parfois davantage de troubles de l'humeur que ceux qui suivent un schéma quotidien.</p> <p>Le vamorolone pourrait être associé à moins de problèmes comportementaux que la prednisolone. <i>Données présentées mais non évaluées par des pairs à ce jour (29).</i></p>	<p>Prendre en considération les besoins psychosociaux préalablement à la mise en route du traitement et à l'occasion de chaque rendez-vous de suivi. Les parents doivent être informés de la possibilité que le comportement de l'enfant soit affecté lors de la mise en route du traitement ; dans la plupart des cas, les symptômes s'améliorent au bout de quelques semaines, même si des difficultés comportementales peuvent persister sur le long terme.</p> <p>Le groupe de travail psychosocial de DMD Care UK travaille actuellement à l'élaboration d'orientations relatives à l'évaluation comportementale.</p>	<p>Envisager une évaluation et un soutien psychosociaux, dont l'indication d'un traitement pharmacologique, avant la mise en route du traitement, en particulier chez les enfants présentant des troubles préexistants du comportement.</p> <p>Essayer éventuellement une prise de médicament le soir si les symptômes affectent les résultats ou l'assiduité scolaires.</p> <p>Il peut s'avérer nécessaire de réajuster la dose si les symptômes sont mal vécus par le patient ou sa famille.</p>
--	---	--	--	--

<p>Caractéristiques cushingoïdes</p>	<p>Elles sont fréquemment observées.</p> <p>Elles comprennent un faciès pléthorique et une « bosse de bison » (accumulation excessive de graisse entre les omoplates), qui peuvent se manifester peu après le début du traitement, bien que le moment de leur survenue et leur sévérité puissent varier considérablement d'un patient à l'autre.</p> <p>Cet effet secondaire peut être mal vécu pour les patients, en particulier à l'adolescence.</p>	<p>Les données de comparaison entre le deflazacort et la prednisolone manquent de cohérence.</p> <p>Certaines études montrent une fréquence plus élevée/une plus grande sévérité sous prednisolone, d'autres indiquent la même chose avec le deflazacort. Les schémas intermittents entraîneraient des caractéristiques cushingoïdes moindres.</p> <p>Étant donné le manque de cohérence entre les données rapportées, il est difficile de comparer le vamorolone aux autres CS en ce qui concerne les caractéristiques cushingoïdes associées aux CS.</p>	<p>Examen clinique lors de chaque rendez-vous de suivi.</p> <p>En cas de signes cushingoïdes significatifs, tenir compte du risque accru de troubles respiratoires pendant le sommeil. (20)</p>	<p>Aucun traitement disponible. Un réajustement de la dose peut être envisagé si les symptômes commencent à être mal vécus par le patient. L'impact sur les fonctions musculaire et respiratoire doit néanmoins soigneusement être évoqué avant le réajustement.</p> <p>Envisager un soutien psychologique.</p>
---	--	--	---	---

<p>Retard pubertaire</p>	<p>Très fréquent chez les patients suivant une corticothérapie au long cours.</p> <p>Il peut affecter la santé osseuse et la croissance et avoir un impact significatif sur la santé mentale (estime de soi et confiance en soi).</p>	<p>L'expérience clinique laisse entendre que la plupart des jeunes garçons atteints de DMD traités par CS présentent un retard pubertaire et que ce risque pourrait être moindre chez ceux qui suivent un schéma intermittent.</p> <p>On ne dispose actuellement d'aucune information sur l'impact du vamorolone sur les retards pubertaires.</p>	<p>Évaluation pubertaire systématique.</p> <p>Voir les orientations relatives à la surveillance osseuse et endocrinienne de DMD Care UK (26) : http://tinyurl.com/k6dz2a5v</p>	<p>Traitement par testostérone si indication.</p> <p>Voir les orientations relatives à la surveillance osseuse et endocrinienne de DMD Care UK (26) : http://tinyurl.com/k6dz2a5v</p>
---------------------------------	---	---	--	---

<p>Symptômes gastro-intestinaux</p>	<p>Ils comprennent notamment des douleurs épigastriques, un reflux gastro-œsophagien et des ulcères gastroduodénaux.</p>	<p>Inconnu</p>	<p>Poser des questions sur les symptômes ressentis tels que les douleurs gastriques/abdominales et les brûlures d'estomac à chaque rendez-vous de suivi.</p> <p>Examen clinique de l'abdomen à chaque visite de suivi le cas échéant.</p>	<p>Recommander de prendre les CS après un repas (par ex. après le petit-déjeuner).</p> <p>Éviter les AINS.</p> <p>Seuil bas à définir pour les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les antiacides en présence de symptômes ou de signes cliniques. Compte tenu des effets secondaires potentiels liés à l'utilisation prolongée d'IPP (par ex. réduction de l'absorption du calcium et du magnésium, carence en vitamine B12, etc.), les IPP ne sont pas recommandés à titre prophylactique.</p> <p>Si des IPP sont prescrits sur le long cours, contrôler les taux de vitamine D, de vitamine B12 et de magnésium, et tenir compte des autres effets secondaires des IPP sur le long terme (par ex. œsophage de Barrett).</p>
--	--	----------------	---	---

				Envisager des examens complémentaires et/ou le réajustement de la dose de CS si les symptômes persistent.
Cataracte	Souvent asymptomatique.	<p>Le risque de cataracte est plus élevé avec le deflazacort (il serait de 10 % après trois années de traitement) qu'avec la prednisolone.</p> <p>On dispose actuellement de peu d'informations concernant l'impact du vamorolone sur le risque de cataracte.</p>	Bilan ophtalmologique annuel chez un ophtalmologue ou auprès d'un opticien.	<p>Les premiers signes de cataracte doivent inciter à orienter le patient vers un ophtalmologue pour un suivi.</p> <p>Dans la plupart des cas, un traitement chirurgical n'est pas nécessaire car la cataracte reste souvent asymptomatique. Une fois retirée, la cataracte ne réapparaît généralement pas.</p>
Immunosuppression/risque accru d'infection	Les CS sont connus pour augmenter le nombre de globules blancs (leucocytose), principalement en raison de l'augmentation du nombre de neutrophiles circulants (augmentation de la libération par la moelle osseuse et réduction de l'apoptose, sans augmentation de la production de neutrophiles). Bien qu'il n'existe aucune donnée réellement probante, les patients DMD qui suivent une corticothérapie au long cours	Inconnu	S'assurer que la vaccination contre la varicelle et le ROR est à jour (ainsi que celle contre la tuberculose pour les populations à risque) avant de commencer la corticothérapie (avec documentation des IgG positifs après une infection ou après une vaccination complète) car ces vaccins ne peuvent pas être inoculés pendant les corticothérapies (vaccins vivants).	<p>Respecter le calendrier national de vaccination, y compris le vaccin antipneumococcique 23 polyvalent.</p> <p>Éviter les vaccins vivants pendant le traitement (privilégier les vaccins inactivés comme le vaccin antigrippal intramusculaire (IM flu jab) plutôt que la formulation nasale).</p> <p>Traiter rapidement les infections.</p>

			Sensibiliser les parents et le médecin généraliste sur le risque d'infection grave et sur l'importance de traiter rapidement les infections mineures.	
Hypertrichose	Généralement légère et sans gêne pour le patient.	Inconnu	Procéder à un examen clinique à chaque rendez-vous de suivi.	Informers les parents. N'entraîne généralement aucune gêne pour le patient ; aucune intervention requise.
Hypertension	Les CS peuvent provoquer de l'hypertension, aussi bien en début de traitement qu'après une exposition prolongée.	Inconnu	Vérifier la TA à chaque rendez-vous de suivi et la comparer aux percentiles correspondant à l'âge et à la taille. Se reporter aux orientations ESH pour une description précise de la surveillance de la TA. (27)	Donner des conseils diététiques sur la consommation de sodium et la prise de poids. Se rapprocher d'un cardiologue/centre spécialisé dans l'hypertension et envisager un traitement (inhibiteurs de l'ECA) en cas de confirmation par une prise mesures répétée. Il peut être nécessaire d'arrêter les CS si le traitement est sans effet sur l'hypertension.
Hyperglycémie et diabète	Les CS sont associés à des anomalies dans la régulation du glucose et la sensibilité à l'insuline. Les muscles squelettiques assurent la majeure partie de l'absorption postprandiale du glucose présent dans le sang.	Inconnu	Surveiller la glycosurie dans les urines à chaque rendez-vous semestriel de suivi. Les conseils diététiques sur la consommation de sucre doivent être renouvelés régulièrement.	En cas de glycosurie, vérifier la présence de cétones ; un dosage de la glycémie doit être réalisé dès que la glycosurie est détectée. Une glycémie supérieure ou égale à 11,1 mmol/L, ou HbA1c supérieure ou égale à 48 mol/mol, sont des indicateurs de diabète.

	<p>Les anomalies dans la régulation du glucose pourraient être, en conséquence, plus fréquentes chez les adolescents plus âgés et les adultes atteints de DMD.</p> <p>Le diabète sucré de type 2 n'est pas considéré comme courant, mais cela peut se produire.</p>		<p>Interroger les patients/les familles sur la présence d'une polyurie/polydipsie.</p> <p>Le groupe de travail sur la nutrition de DMD Care UK travaille actuellement à l'élaboration de nouvelles orientations.</p>	<p>Demander si le patient présente des symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids, léthargie) et se rapprocher immédiatement du service concerné.</p> <p>Un diabète sucré de type 1 (affection chronique relativement courante chez les enfants) doit d'abord être envisagé.</p> <p>En cas de glycosurie et de glycémie < 11,1 mmol/L, se rapprocher du service concerné qui pourra conseiller des examens complémentaires (par ex. HbA1C ou test oral de tolérance au glucose).</p>
Fragilité cutanée	<p>Les CS induisent des changements atrophiques de la peau pouvant entraîner un amaigrissement et une fragilité cutanés, un purpura, une télangiectasie et des vergetures. La fragilité cutanée</p>	Inconnu	<p>Procéder à un examen clinique à chaque rendez-vous de suivi.</p>	<p>La fragilité cutanée doit être suivie de près en raison du risque d'infection.</p> <p>La cicatrisation des plaies doit faire l'objet d'une surveillance attentive.</p>

	Le purpura et la télangiectasie peuvent être observés plus fréquemment sur le visage. Les vergetures se développent plus souvent sur l'abdomen, les hanches, les cuisses et à l'intérieur des bras.			<p>Pour les vergetures, donner des conseils diététiques sur le contrôle pondéral.</p> <p>Chez les patients plus âgés et moins mobiles, surveiller attentivement l'apparition d'escarres et renforcer les mesures préventives.</p>
Acné et autres infections cutanées (par ex. teigne et verrues)	Peu fréquentes mais peuvent se produire après une exposition prolongée aux CS. L'acné peut s'accroître pendant la puberté.	Inconnu	Procéder à un examen clinique à chaque rendez-vous de suivi. Informer le patient sur le risque acnéique à l'adolescence.	<p>Pour l'acné : recourir à des mesures thérapeutiques supplémentaires (par ex. les médicaments topiques). Il est rare d'avoir à réajuster la dose prescrite. Pour les autres infections cutanées : recourir à des mesures thérapeutiques supplémentaires (par ex. des médicaments oraux ou topiques). Ces infections peuvent être difficiles à traiter, envisager d'orienter le patient vers un dermatologue. Un réajustement de la dose peut être envisagé</p>

Encadré 8 : Importance du suivi des données

Suite à la validation récente du vamorolone parmi les corticostéroïdes autorisés pour le traitement de la DMD, la saisie systématique de données cliniques complètes et précises issues de tous les patients traités par corticostéroïdes dans la base de données de North Star devient d'autant plus indispensable. Ce rassemblement de données va permettre de combler les lacunes dans les connaissances, notamment en ce qui concerne l'impact à **long terme** du vamorolone sur les fonctions musculaire, respiratoire et cardiaque et sur les complications telles que la scoliose. Il donnera une idée plus claire du profil complet des effets secondaires à long terme du vamorolone en permettant de comparer ses effets secondaires et son efficacité à ceux des corticostéroïdes classiques. Cela permettra de définir une future prise en charge de référence ainsi qu'une prise de décision plus éclairée sur le type de corticostéroïdes le mieux adapté à chaque patient.



DMD Care UK est une initiative collaborative qui réunit le John Walton Muscular Dystrophy Research Centre de l'université de Newcastle et Duchenne UK, du réseau britannique UK North Star Network. Elle est financée par Duchenne UK, Duchenne Research Fund et Joining Jack.

