



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 janvier 2011

MEXILETINE AP-HP 200 mg, gélule
Boîte de 50 (code CIP : 559 549-8)

Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris)
AGEPS

Chlorhydrate de mexilétine
Code ATC : M09AX

Liste I

Médicament à prescription hospitalière, nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament inscrit sur la liste « rétrocession ».

Date de l'AMM initiale : 19/06/1979 (procédure nationale)

Date de l'extension d'indication « Traitement symptomatique des syndromes myotoniques » :
28/06/2010

Cette ampliation d'AMM a également entériné l'abrogation de l'indication historique « tachycardies ventriculaires ».

Date du dernier rectificatif d'AMM : 12/10/2010

- changement du nom du médicament de MEXITIL 200 mg, gélule en MEXILETINE AP-HP 200 mg, gélule,
- changement d'exploitant de Boehringer Ingelheim France à AGEPS - Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP.
- changement de titulaire d'AMM de Boehringer Ingelheim France à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans la nouvelle indication : « Traitement symptomatique des syndromes myotoniques »

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Chlorhydrate de mexilétine

1.2. Indication

« Traitement symptomatique des syndromes myotoniques (dystrophies myotoniques et myotonies non dystrophiques ou canalopathies). »

1.3. Posologie

« Il convient de débiter le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG (voir rubrique 4.4 du RCP).

Le traitement doit être débuté à la dose de 200 mg par jour (1 gélule par jour). La posologie quotidienne pourra être augmentée, si les symptômes cliniques le nécessitent, jusqu'à 600 mg par jour. Le traitement d'entretien varie donc de 1 à 3 gélules par jour, en prises régulièrement espacées sur la journée, à adapter selon l'intensité des symptômes et la réponse clinique. Ne pas dépasser la posologie de 3 gélules par jour sans une surveillance cardiaque renforcée (voir rubrique 4.3 du RCP). Les gélules sont à prendre avec un verre d'eau en évitant la position allongée. En cas d'intolérance digestive, la prise au cours d'un repas est conseillée.

Utilisation chez l'enfant : Compte-tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité dans cette population de patients, il est recommandé de ne pas utiliser ce médicament chez l'enfant.

Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques : Les données disponibles ne permettent pas de définir des règles d'adaptation posologique dans cette population en raison de l'absence de données fiables d'exposition systémique en fonction du grade de l'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP). L'utilisation de la mexilétine chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée se fera avec précaution. En l'absence de données, l'utilisation de la mexilétine chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère est déconseillée (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP).

Utilisation chez les patients insuffisants rénaux : Aucune adaptation posologique ne semble devoir s'imposer chez ces patients. En l'absence de données, l'utilisation de la mexilétine chez les patients avec une insuffisance rénale sévère est déconseillée (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP). »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

M : Système musculo-squelettique
M09 : Autres médicaments du système musculo-squelettique
M09A : Autres médicaments du système musculo-squelettique
M09AX : Autres médicaments du système musculo-squelettique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres agents bloquants le canal sodium qui peuvent être utilisés dans le traitement des syndromes myotoniques (hors AMM) : carbamazépine (TEGRETOL), phénytoïne (DIHYDAN)

L'acétazolamide (DIAMOX) indiqué dans le « Traitement des hypertonies oculaires ».

Les autres anti-arythmiques (hors AMM) : disopyramide, tocainide...

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'extension d'indication de la mexilétine dans le traitement symptomatique des syndromes myotoniques a été validée par l'AMM sur la base de données issues d'une revue de la littérature.

A l'appui de sa demande auprès de la Commission de la transparence, le laboratoire a cité 20 références bibliographiques :

Quatre études cliniques comparatives versus placebo et/ou comparateur actif : Kratz 1986¹ et Martens 2005² (abstracts qui ne seront pas développés dans cet avis), Kwiecinski 1992³ et Logigian 2010⁴.

Trois études de cohorte : Rossi 1985⁵, Meola 1997⁶ et Weber 2006⁷.

L'étude Rossi a consisté en une évaluation electro-physiologique de 5 patients avec myotonie congénitale. Pour ces raisons, elle ne sera pas détaillée dans cet avis.

L'étude de Meola s'est intéressée aux caractéristiques cliniques de la myotonie et à l'efficacité du traitement par mexilétine 200 mg, 2 fois par jour, chez 25 patients avec dystrophie myotonique de type 2, n'ayant pas quantifié l'effet de la mexilétine (seule une appréciation de la réponse au traitement par les prescripteurs est disponible) ne sera pas développée dans cet avis.

L'étude Weber dont l'objectif principal était d'évaluer si la résonance magnétique du sodium pouvait être utilisée pour visualiser l'accumulation du sodium intracellulaire et les effets des traitements spécifiques des myotonies, pour cette raison ne sera pas détaillée.

Trois études de pharmacologie clinique : Ces études consistaient en une évaluation de mesures fonctionnelles (Hammaren 2005⁸) ou sur l'utilisation de la mexilétine dans d'autres pathologies que la myotonie (Kuwabara 2004⁹ et Lucetti 2000¹⁰). Pour ces raisons, elles ne seront pas développées dans cet avis.

Neuf études de cas, ayant inclus chacune 1 ou 2 patients. Compte tenu de leur méthodologie, elles ne seront pas détaillées dans cet avis.

Une revue Cochrane¹¹ relative aux traitements des myotonies.

3.1.1. Etudes comparatives

1 Kratz R et al. Treatment of myotonia with mexiletine. Muscle Nerve . 1986.

2 Martens W et al. Mexiletine: effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1 (DM1), 57th Ann Mtg of the American Academy of Neurology. 2005 Apr 16

3 Kwiecinski H et al. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. Acta Neurol Scand 1992;86:371-5

4 Logigian EL, Martens W et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type . Neurology 2010 4;74:1441-8.

5 Rossi B et al. Electrophysiological evaluation of congenital myotonia. Electromyogr Clin Neurophysiol 1985;25:413-22.

6 Meola G et al. Clinical spectrum of proximal myotonic myopathy (PROMM) syndrome. Basic Appl Myol 1997;7:317-20.

7 Weber MA et al. Evaluation of patients with paramyotonia at 23Na MR imaging during cold-induced weakness. Radiology 2006;240:489-500.

8 Hammaren E et al. Quantification of mobility impairment and self-assessment of stiffness in patients with myotonia congenita by the physiotherapist. Neuromuscul Disord 2005 Oct;15(9-10):610-7

9 Kuwabara S et al. The effects of mexiletine on excitability properties of human median motor axons. Clin Neurophysiol 2005;116:284-9.

10 Lucetti C et al. Mexiletine in the treatment of torticollis and generalized dystonia. Clin Neuropharmacol 2000;23:186-9.

11 Trip J, Drost G, van Engelen BG, Faber CG. Drug treatment for myotonia. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD004762.

Etude Kwiecinski 1992²

Cette étude en simple-aveugle a comparé l'efficacité de la mexilétine MXT, de la phénytoïne (DPH), du disopyramide (DPM), du tocainide (TCD) et d'un placebo chez 30 patients adultes (18 à 55 ans, âge moyen 31,8 ans) avec myotonie modérée à sévère : 9 dystrophies myotoniques, 12 myotonies congénitales dominantes (maladies de Thomsen) et 9 récessives, par rapport à un groupe contrôle suivis pendant 4 semaines.

L'efficacité des traitements a été évaluée selon les 4 critères :

- temps pour ouvrir les paupières après contraction maximale
- temps pour ouvrir la main après contraction maximale
- test de l'escalier : temps mis pour monter 10 marches
- temps de relaxation à l'EMG.

Chaque test est répété 3 fois à intervalle d'au moins 10 minutes.

Résultats : cf tableau 1

Tableau 1 : temps pour effectuer les 4 actions définies, résultats en secondes +/- DS (nombre de patient)

	Temps pour ouvrir les yeux	Temps pour ouvrir la main	Temps mis pour monter 10 marches : Test de l'escalier	Temps de relaxation à l'EMG
Contrôle	5,3 +/- 3,2 (12)	7,5 +/- 4,9 (30)	16,4 +/- 7,9 (20)	14,1 +/- 7,3 (30)
Placebo	5,2 +/- 2,9 (12)	7,6 +/- 4,0 (30)	16,8 +/- 6,7 (20)	14,9 +/- 7,2 (30)
DPM	3,4 +/- 2,0 (8)	4,5 +/- 1,8 (10)	11,8 +/- 3,2 (8)	10,5 +/- 3,9 (10)
DPH	2,4 +/- 1,7 (11)	3,1 +/- 2,0 (30)	8,9 +/- 3,2 (20)	8,2 +/- 4,6 (29)
MXT	0,7 +/- 0,9 (8)	1,8 +/- 1,3 (22)	6,3 +/- 2,3 (16)	4,6 +/- 3,3 (22)
TCD	0,9 +/- 0,7 (8)	1,1 +/- 0,8 (15)	6,0 +/- 1,6 (12)	3,1 +/- 1,8 (15)

Les auteurs concluent que la mexilétine et le tocainide sont des agents anti-myotoniques plus efficaces que leurs comparateurs (phénytoïne, disopyramide, placebo).

Compte tenu de la méthodologie de cette étude (faible nombre de patients inclus et leur hétérogénéité, courte durée de suivi, absence de test statistique) ses résultats doivent être interprétés avec prudence.

Etude Logigian 2010⁴

Objectif : Evaluer l'efficacité et la tolérance de la mexilétine en termes de réduction des symptômes myotoniques chez des patients avec myotonie dystrophique (DM1).

Méthode : Deux études comparatives versus placebo randomisées en double aveugle ont été réalisées chez 30 patients avec DM1.

La première étude a comparé la mexilétine 150 mg 3 fois par jour au placebo et la seconde la mexilétine 200 mg 3 fois par jour au placebo.

Ces deux études consistaient en 2 périodes séquentielles de 7 semaines de traitement (mexilétine / placebo ou placebo / mexilétine) séparées par une période de wash-out de 4 à 8 semaines.

Dix des 30 patients ont participé aux deux études (période de wash out de 8 semaines entre les deux études).

Critères d'inclusion : patients adultes de 18 à 80 ans, avec une DM1 confirmée cliniquement et génétiquement, pouvant effectuer au moins 15 pas seuls et possédant une flexion suffisante des doigts leur permettant de saisir une poignée.

Critère de jugement principal : temps moyen de relâchement des doigts (défini par une réduction de la force de 90 à 5%, de 90 à 10% et de 50 à 5%) après une contraction volontaire maximale de 3 secondes.

Résultats : cf. tableaux 2 et 3

Tableau 2 : Temps de relâchement des doigts (seconde), mexilétine 150 mg 3 fois par jour, n=20

	MEXILETINE 150 mg, 3 fois par jour	Placebo	Différence versus placebo [IC95%]	p
A l'inclusion (DS)				
- force 90% à 5%	2,15 (1,28)		-	-
- force 90% à 10%	1,61 (1,01)			
- force 50% à 5%	1,76 (1,13)			
Après 7 semaines de traitement				
- force 90% à 5%	1,32	2,55	-1,23 [-1,81 ; -0,64]	0,0004
- force 90% à 10%	0,92	1,76	-0,84 [-1,35 ; -0,33]	0,003
- force 50% à 5%	0,98	2,18	-1,19 [-1,79 ; -0,60]	0,0006

Tableau 3 : Temps de relâchement des doigts (seconde), mexilétine 200 mg 3 fois par jour, n=20

	MEXILETINE 200 mg, 3 fois par jour	Placebo	Différence versus placebo [IC95%]	p
A l'inclusion (DS)				
- force 90% à 5%	2,80 (1,40)			
- force 90% à 10%	1,95 (1,09)			
- force 50% à 5%	2,39 (1,36)			
Après 7 semaines de traitement				
- force 90% à 5%	1,27	2,63	-1,36 [-2,09; -0,63]	0,001
- force 90% à 10%	0,98	1,98	-1,00 [-1,63 ; -0,37]	0,004
- force 50% à 5%	0,92	2,19	-1,27 [-1,96 ; -0,57]	0,001

Après 7 semaines de traitement, le temps moyen de relâchement des doigts a été significativement réduit avec la mexilétine par rapport au placebo :

mexilétine 150 mg, 3 fois par jour versus placebo :

- Diminution de la force de 90 à 5% : différence -1,23 seconde [-1,81 ; -0,64], réduction 48%, p=0,0004.
- Diminution de la force 90 à 10% : différence -0,84 seconde [-1,35 ; -0,33], réduction 48%, p=0,003.
- Diminution de la force 50 à 5% : différence -1,19 seconde [-1,79 ; -0,60], réduction 55%, p=0,0006.

mexilétine 200 mg, 3 fois par jour versus placebo :

- Diminution de la force 90 à 5% : différence -1,36 seconde [-2,09; -0,63], réduction 52%, p=0,001.
- Diminution de la force 90 à 10% : différence 1,00 seconde [-1,63 ; -0,37], réduction 51%, p=0,004.
- Diminution de la force 50 à 5% : différence -1,27 seconde [-1,96 ; -0,57], réduction 58%, p=0,001.

3.1.2. Revue Cochrane : Trip 2006¹⁰

L'objectif de cette revue était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements chez les patients avec myotonies.

Les études sélectionnées étaient comparatives, randomisées, versus placebo, traitement actif ou absence de traitement médicamenteux.

Cette revue a sélectionné 10 études (n=133, 103 patients avec myotonie dystrophique de type 1 et 30 patients avec myotonie congénitale) concernant 12 médicaments différents : procainamide, mexilétine, phénytoïne, clomipramine, imipramine, benzodiazépines, antagonistes calciques, taurine, prednisone.

Les critères de jugement étaient variables d'une étude à l'autre. La qualité méthodologique des études est faible : peu d'études randomisées, petits effectifs (9 à 30 patients), résultats disponibles uniquement en *per-protocole*. Compte tenu de ces faiblesses méthodologiques, la réalisation d'une méta-analyse n'a pas été possible.

Les auteurs ont conclu que les effets bénéfiques de ces médicaments ne pouvaient pas être exclus pour traiter les myotonies ; leur utilisation pour traiter des patients atteints de myotonies sévères semble appropriée mais l'absence de données de bonne qualité et d'étude randomisée, ne permet pas de s'assurer de l'efficacité et la sécurité des traitements de la myotonie.

L'Afssaps a demandé à l'AGEPS la mise en place d'une étude d'efficacité de la mexilétine dans les myotonies non dystrophiques. L'inclusion des patients n'a, à ce jour pas débuté.

3.2. Effets indésirables

Selon le RCP, les événements indésirables les plus fréquents sont (> 1%) :

- Troubles du système nerveux : somnolence, sensations vertigineuses, tremblements, nystagmus, paresthésies ;
- Troubles oculaires : vision floue ;
- Affections cardiaques : palpitations, bradycardie. Comme tous les médicaments ayant des effets anti-arythmiques et pro-arythmiques, la mexilétine peut provoquer l'aggravation de troubles du rythme préexistants ou l'apparition de nouveaux troubles du rythme ;
- Troubles gastro-intestinaux : dyspepsies, nausées, vomissements, gastralgies ;
- Atteintes cutanées : éruptions cutanées.

Les effets anti-arythmiques et pro-arythmiques sont particulièrement importants chez les patients avec dystrophies myotoniques de type 1 ou 2 chez lesquels une atteinte cardiaque est fréquente.

Dans le PSUR couvrant la période du 3 octobre 2005 et du 3 octobre 2008 fourni par la firme, 8 décès d'origine cardiaque ont été observés chez les patients traités par MEXILETINE utilisé comme anti-arythmique (indication initiale).

3.3. Mises en garde et précaution d'emploi

Effets pro-arythmiques :

Selon le RCP, « La mexilétine peut provoquer la survenue d'une arythmie ou aggraver une arythmie préexistante diagnostiquée ou non.

Un bilan cardiologique et un ECG sont recommandés avant la mise en route du traitement et, au cours du traitement, les contrôles ECG seront effectués avec une périodicité adaptée à chaque patient.

Compte tenu de l'effet pro-arythmogène des anti-arythmiques de classe I, notamment à l'étage ventriculaire, l'utilisation de ce traitement chez les patients traités pour un syndrome myotonique justifie un bilan cardiaque approfondi avant l'instauration du traitement, précocement (par exemple 48 heures après le début) pour évaluer la bonne tolérance cardiologique, puis de manière répétée au cours du suivi. L'apparition d'un trouble du rythme cardiaque doit faire réévaluer dans les plus brefs délais le bénéfice de la poursuite du traitement par la mexilétine.

Les dystrophies myotoniques de type 1 et 2 sont associées à un risque accru de complications rythmiques et conductives. Le rapport bénéfice risque doit être discuté au cas par cas en fonction du bénéfice sur la myotonie et du risque de complications rythmiques».

3.4. Conclusions

Plusieurs études ont évalué l'efficacité de la mexilétine chez les patients avec syndromes myotoniques (3 études comparatives et une revue Cochrane). Ces syndromes sont constitués par les myotonies non dystrophiques ou congénitales sans atteinte cardiaque et les dystrophies myotoniques de type 1 ou 2 chez lesquelles une atteinte cardiaque est fréquente.

Dans une étude (Kwiecinski 1992) en simple-aveugle réalisée chez 30 patients adultes avec myotonie modérée à sévère, l'efficacité anti-myotonique après 4 semaines de traitement semble plus importante dans le groupe traité par mexilétine 200 mg/j que dans les groupes placebo ou « autres traitements » (phénytoïne, disopyramide.....). Compte tenu de la méthodologie de cette étude (simple-aveugle, patients inclus peu nombreux et hétérogènes, courte durée de suivi, absence de test statistique), les résultats doivent être interprétés avec prudence.

La revue Cochrane (Trip 2006), qui a inclus 10 études, chez des patients avec syndromes myotoniques, conclue que les effets bénéfiques des médicaments utilisés dans la myotonie (dont la mexilétine) ne peuvent pas être exclus, que leur utilisation dans les myotonies sévères semble appropriée mais que l'absence de données de bonne qualité et d'étude randomisée, ne permet pas de s'assurer de l'efficacité et la sécurité de ces traitements de la myotonie.

Dans deux études (Logigian 2010) randomisées en double aveugle chez 30 patients avec dystrophie myotonique de type 1, le temps moyen de relâchement des doigts après 7 semaines de traitement, a été réduit avec la mexilétine par rapport au placebo : de 48 à 55% avec la mexilétine 150 mg, 3 fois par jour et de 51 à 58% avec la mexilétine 200 mg, 3 fois par jour.

Selon le RCP, les événements indésirables les plus fréquents (> 1%) sont : somnolence, sensations vertigineuses, tremblements, nystagmus, paresthésies, vision floue, dyspepsies, nausées, vomissements, gastralgies, éruptions cutanées, palpitations, bradycardie.

Comme tous les anti-arythmiques de classe I, la mexilétine a un effet pro-arythmogène pouvant provoquer l'aggravation de troubles du rythme préexistants ou l'apparition de nouveaux troubles du rythme. Compte tenu de cet effet pro-arythmogène, son utilisation chez les patients avec syndrome myotonique justifie un examen cardiaque approfondi avant l'instauration du traitement, précocement (par exemple 48 heures après le début) pour évaluer la bonne tolérance cardiologique, puis de manière répétée au cours du suivi. L'apparition d'un trouble du rythme cardiaque doit faire réévaluer dans les plus brefs délais le bénéfice de la poursuite du traitement par la mexilétine ou de son arrêt.

Les dystrophies myotoniques de types 1 et 2, chez lesquelles une atteinte cardiaque est fréquente, sont associées à un risque accru de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque. Le rapport bénéfice risque de la mexilétine doit être discuté au cas par cas en fonction du bénéfice sur la myotonie et du risque de complications cardiaques. Sauf cas particulier, du fait de son effet pro-arythmique, l'utilisation de la mexilétine n'est pas recommandée en présence de troubles du rythme ventriculaire documentés ou quand la fonction ventriculaire est altérée (FEVG < 45%).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les myotonies sont des affections se manifestant par une difficulté à la décontraction musculaire qui constitue un handicap invalidant pouvant altérer la qualité de vie. Ces myotonies peuvent être multisystémiques et peuvent, en cas d'atteinte cardiaque ou pulmonaire, engager le pronostic vital du patient (dystrophie myotonique de type 1 et 2).

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Il s'agit d'un traitement médicamenteux de première intention.

Compte tenu des données cliniques disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans l'extension d'indication est :

- moyen chez les patients avec myotonies non dystrophiques ou congénitales, sans atteinte cardiaque,
- faible chez les patients avec dystrophie myotonique de type 1 ou 2 chez lesquels une atteinte cardiaque est fréquente en raison de l'effet pro-arythmogène de la méxilétine.

Intérêt de santé publique :

Les myotonies sont des affections graves, invalidantes, pouvant mettre en jeu le pronostic vital mais qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de leur rareté (maladie orpheline).

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies orphelines, dont les myotonies, constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Maladies Rares).

Au vu des données cliniques disponibles limitées et en l'absence de données sur la qualité de vie, l'impact attendu de la spécialité MEXILETINE AP-HP, en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie n'est pas quantifiable.

La réponse au besoin de santé publique établi à laquelle la spécialité MEXILETINE AP-HP pourrait contribuer n'est pas assurée.

En conséquence et compte tenu de la taille restreinte de la population concernée, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique de la mise à disposition sur le marché de la spécialité MEXILETINE AP-HP dans cette indication.

Des alternatives thérapeutiques médicamenteuses, n'ayant pas d'AMM sont utilisées.

Le service médical rendu par MEXILETINE AP-HP dans son extension d'indication est :

- **modéré** chez les patients avec myotonies non dystrophiques ou congénitales sans atteinte cardiaque,
- **faible** chez les patients avec dystrophie myotonique de type 1 ou 2 chez lesquels une atteinte cardiaque est fréquente.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Au regard des données cliniques disponibles, MEXILETINE AP-HP apporte :

- une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patients avec myotonies non dystrophiques ou congénitales sans atteinte cardiaque,
- une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients avec dystrophies myotoniques de type 1 ou 2 chez lesquels une atteinte cardiaque est fréquente.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique¹²

Les syndromes myotoniques sont des affections se manifestant par une difficulté à la décontraction musculaire en relation avec un état d'hyperexcitabilité de la membrane de la fibre musculaire. On distingue deux groupes, en fonction de l'association ou non à un

12 www.orpha.net

processus dystrophique sous-jacent : les myotonies non dystrophiques et les myotonies dystrophiques (dystrophies myotoniques de type 1 et 2).

Myotonies non dystrophiques :

Les myotonies non dystrophiques sont des maladies dans lesquelles la myotonie est généralisée et extrêmement gênante mais dans lesquelles il n'y a pas d'atteinte cardiaque. Elles sont dues à des mutations des gènes codant pour les canaux ioniques musculaires : chlore ou sodium. Elles peuvent être séparées en trois grands groupes : les myotonies congénitales, les paramyotonies congénitales et les myotonies du canal sodium. La gêne ressentie guide le traitement qui fait appel aux agents bloquant les canaux sodiques comme la mexilétine, la carbamazépine ou la diphénylhydantoïne.

Les myotonies congénitales (ex : Thomsen et Becker) sont des myotonies qui présentent la particularité d'être améliorées par l'effort (phénomène d'échauffement). Elles sont rarement douloureuses et concernent principalement les muscles des membres inférieurs. Leur sévérité est variable, allant de symptômes discrets et épisodiques à une contraction quasi permanente.

La paramyotonie congénitale (ou de Von Eulenburg) se caractérise par une myotonie persistante provoquée par l'exercice et aggravée par le froid et s'accompagne d'une faiblesse musculaire. Elle concerne principalement la face et les mains mais certains patients peuvent également présenter des accès paralytiques faisant suite à des accès de raideur. Ces paramyotonies sont peu évolutives et n'engagent pas le pronostic vital mais peuvent être responsables d'un handicap important.

Les myotonies du canal sodium regroupent différents syndromes myotoniques non dystrophiques, dont les 3 principaux sont : la myotonie fluctuante (myotonia fluctuans), la myotonie permanente (myotonia permanens) et la myotonie sensible à l'acétazolamide. Elles se manifestent par l'apparition, dans l'enfance ou l'adolescence, d'une myotonie dont la sévérité est variable selon le syndrome en cause pouvant intéresser, dans la forme permanente, les muscles pharyngés et respiratoires et occasionner des accès dyspnéiques. Certains patients décrivent un net phénomène d'échauffement alors que d'autres rapportent une aggravation de la myotonie à l'effort (myotonie paradoxale). Cependant ils ne présentent jamais d'accès paralytique et la sensibilité au froid est inconstante. La myotonie s'aggrave avec l'ingestion de potassium, c'est pourquoi ces affections ont été également appelées « myotonies aggravées par le potassium ».

Dans les myotonies non dystrophiques les atteintes cardiaques sont rares.

Dystrophies myotoniques :

Ces dystrophies sont caractérisées par des myotonies habituellement moins sévères mais fréquemment associées à une atteinte cardiaque et notamment des troubles du rythme.

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) ou maladie de Steinert est la plus fréquente des dystrophies myotoniques musculaires de l'adulte. Elle est caractérisée par une atteinte multisystémique associant, à des degrés divers, un déficit musculaire, des troubles du rythme et/ou de conduction cardiaque, une cataracte, une atteinte endocrinienne, des troubles du sommeil, une calvitie. La prise en charge nécessite idéalement un suivi multidisciplinaire annuel. L'évolution est habituellement lentement progressive mais une dégradation rapide peut parfois être observée. L'espérance de vie est grevée d'une mortalité accrue par complications pulmonaires et cardiaques

La dystrophie myotonique de type 2 (DM2) est une affection multisystémique, caractérisée par : un déficit moteur proximal (ceintures scapulaire et pelvienne) associé à de fréquentes myalgies, un tremblement, une atteinte cardiaque avec troubles du rythme et de conduction et une possible cardiomyopathie, une cataracte capsulaire postérieure, des troubles endocriniens avec hyperhydrose, atrophie testiculaire, résistance à l'insuline et diabète ...

Une prise en charge et un suivi multidisciplinaire notamment cardiaque sont recommandés pour les patients atteints de DM2. Le pronostic reste lié à l'atteinte cardiaque.

Place de la MEXILETINE AP-HP

La MEXILETINE AP-HP est un traitement symptomatique de première intention des myotonies non dystrophiques et des dystrophies myotoniques.

La prescription de MEXILETINE AP-HP dans les dystrophies myotoniques de type 1 et 2 devra faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice risque pour chaque patient et devra notamment être validée par un cardiologue consultant dans un centre de référence ou de compétence des maladies neuromusculaires.

Tous les examens complémentaires (holter ECG, épreuve d'effort le cas échéant, exploration électro-physiologique endovasculaire...) utiles pour s'assurer de l'absence d'effet proarythmique de la MEXILETINE AP-HP pourront être réalisés à la demande du cardiologue.

Du fait de l'effet pro-arythmique de la méxilétine, son utilisation n'est pas recommandée en présence de troubles du rythme ventriculaire documentés ou que la fonction ventriculaire est altérée (FEVG < 45%).

4.4. Population cible

La population cible de MEXILETINE AP-HP est représentée par les patients présentant des syndromes myotoniques (dystrophies myotoniques et myotonies non dystrophiques ou canalopathies). Elle peut être estimée à partir des éléments suivants (Source ORPHANET).

Les myotonies non dystrophiques :

- Myotonie congénitale de Thomsen et Becker : 1 à 10/100 000 personnes.
- Paramyotonie congénitale d'Eulenburg : 0,6/100 000 personnes.
- Myotonies aggravées par le potassium : quelques cas recensés jusqu'à présent.
- Paralysie périodique primitive hyperkaliémique : moins de 1/100 000 personnes.

Les dystrophies myotoniques :

- Type 1 (maladie de Steinert) : prévalence de 1/20 000,
- Type 2 : prévalence de 1/100 000 personnes.

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer la proportion de patients asymptomatiques et des patients présentant une atteinte cardiaque ne pouvant de ce fait pas être traités par MEXILETINE. Ainsi, la population cible de MEXILETINE ne peut être clairement établie.

A titre indicatif, le nombre de patients traités à ce jour en France par MEXILETINE est d'environ 550.

Les données disponibles et les avis d'experts permettent d'estimer la population cible de MEXILETINE à un maximum de 700 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

Conditions de prescriptions :

La MEXILETINE AP-HP est un médicament à prescription hospitalière, nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La commission de la Transparence considère que la mise sous traitement requiert l'avis d'un cardiologue spécialisé dans les pathologies neuromusculaires.