

AVANCÉES dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker

- > *myopathie de Duchenne (DMD)*
- > *myopathie de Duchenne de Boulogne*
- > Duchenne muscular dystrophy
 - > *myopathie de Becker (DMB)*
 - > Becker muscular dystrophy

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE

Les dystrophies musculaires de Duchenne (DMD) et de Becker (DMB) sont des maladies génétiques rares qui touchent l'ensemble des muscles squelettiques et le muscle cardiaque. Elles concernent majoritairement des hommes et, dans de très rares cas, des femmes.

La DMD se manifeste par une faiblesse musculaire progressive qui apparaît dans l'enfance, et la DMB, par une faiblesse musculaire moins sévère et apparaissant dans l'enfance ou l'adolescence, voire plus tard.

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2023, présente les actualités de la recherche de l'année écoulée dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker : approches thérapeutiques, sélection d'études et essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

Il est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations concernant les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker.

WEB www.afm-telethon.fr



Sommaire

Rédaction

▪ Myoinfo,
Département d'information sur
les maladies neuromusculaires
de l'AFM-Téléthon, Évry

Validation

▪ Stéphanie Lorain
Cheffe de projet scientifique,
AFM-Téléthon, Évry

Nous remercions les personnes
du Groupe d'Intérêt
Duchenne-Becker de l'AFM-
Téléthon qui ont contribué à la
relecture de ce document et
partagé leurs remarques.

Les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker	4
Des anomalies du gène <i>DMD</i> codant la dystrophine	4
Peu ou pas de dystrophine fragilise les cellules musculaires.....	4
Des conséquences cellulaires et tissulaires nocives.....	5
Une atteinte musculaire multiple.....	6
Vivre avec la maladie	7
Journées Duchenne/Becker à l'âge adulte : s'informer, partager	7
Pas de surpoids à l'adolescence, ça se prépare dès l'enfance	7
Suivi sur le plan moteur et rééducation à distance	7
Une bonne qualité de vie sous ventilation assistée	8
Une respiration bien surveillée c'est une VNI dès qu'il le faut	8
Troubles du rythme cardiaque : recommandations internationales.....	9
Des douleurs relativement fréquentes	9
PNDS : des bonnes pratiques toujours d'actualité	10
Dystrophie musculaire de Becker : mieux connaître la maladie	10
Une analyse de plus de 170 études.....	10
Femmes et dystrophinopathies : mieux les prendre en compte	10
Différents profils de dystrophinopathie précoce	10
Un atelier ENMC parle des femmes.....	11
Suivre et traiter aussi le cœur	11
Agir précocement : à quand le dépistage néonatal ?	12
La recherche dans les DMD et DMB	13
Approches thérapeutiques et essais cliniques.....	13
Des essais cliniques en plusieurs phases.....	13
Trois approches en essais cliniques dans la DMD et la DMB.....	14
Trois questions clés pour les essais dans les DMD et DMB	15
En un coup d'oeil : sélection d'essais, études et registres	17
Les essais cliniques pour produire de la dystrophine	18
Les essais de thérapie génique.....	18
Cinq micro-dystrophines développées	19
GNT 0004 (Généthon)	20
SRP-9001 (Sarepta).....	21
PF-06939926 (Pfizer).....	22
SGT-001 (<i>Solid Biosciences</i>).....	23
RGX-202 (Regenxbio) Nouveau !.....	25
Les essais de saut d'exon	26
Le saut d'exon appliqué à la dystrophine	26
Treize oligos antisens en développement dont quatre autorisés	27
NS-089/NCNP-02 (saut d'exon 44).....	28
AOC 1044 : morpholino + anticorps (saut d'exon 44) Nouveau !.....	28
Casimersen / Amondys 45 [®] / SRP-4045 (saut d'exon 45)	28
Renadirsen - DS-5141b (saut d'exon 45)	29
Eteplirsen - Exondys 51 [®] (saut d'exon 51).....	29
Vesleleplirsen (SRP-5051) (saut d'exon 51).....	30
SQY51 : un tricyclo-ADN (saut d'exon 51) Nouveau !.....	31
DYNE-251 : morpholino + anti-TfR1 (saut d'exon 51) Nouveau !.....	33
PGN-EDO51 : morpholino + peptide (saut d'exon 51) Nouveau !.....	33
Golodirsén /Vyondys 53 [®] / SRP-4053 (saut d'exon 53).....	33
Viltolarsen / Viltepso [®] / NS-065/NCNP-01 (saut d'exon 53).....	34
WVE-N531 (saut d'exon 53).....	35



scAAV9.U7.ACCA (AT 702) : duplication de l'exon 2.....	35
La translecture des codons stop	36
Forcer le passage des codons stop	36
L'ataluren (Translarna [®] , PTC-124)	36
Des essais de thérapie cellulaire.....	37
Apporter des cellules souches qui soignent	37
CAP-1002 : des cellules souches cardiaques toujours à l'essai	37
Le DT-DEC01 : des cellules chimériques exprimant la dystrophine.....	38
Transplantation de myoblastes : une autre approche à l'essai	39
Des essais cliniques pour agir sur le muscle	39
Stimuler l'utrophine	39
Thérapie génique <i>GALGT2</i>	39
La tubastatine A inhibe HDAC6 et augmente aussi l'utrophine	40
Augmenter la masse de muscle en bloquant la myostatine	40
Le givinostat à l'essai dans la DMD	40
Givinostat et dystrophie musculaire de Becker : résultats mitigés.....	41
Lutter contre la perte de muscle.....	42
Le Sarconeos (BIO101) : un nouveau protocole soumis en 2023	42
Réduire la fibrose.....	42
Le tamoxifène : l'essai TAMDMD non concluant	42
Le pamrevlumab (FG-3019) : les essais se poursuivent.....	43
Réduire l'inflammation.....	44
Les corticoïdes : une valeur sûre malgré les effets secondaires.....	44
Le vamorolone dans la DMD : bien toléré et aussi efficace.....	45
Le vamorolone dans la DMB : un essai en cours.....	46
Le canakinumab (ILARIS [®]) : un anti-interleukine	46
Le TAS-205 : inhiber la voie de la prostaglandine D2	46
L'ATL1102 : un oligo antisens contre l'inflammation.....	47
Agir sur les mitochondries et sur l'oxydation des tissus.....	47
L'ASP0367 (MA-2011) pour augmenter les mitochondries	48
Les antioxydants : en attente de nouveautés	48
Préserver les fibres musculaires via les myofibrilles	48
L'EDG-5506 : protéger le muscle des patients atteints de Becker	48
L'EDG-5506, dans Duchenne aussi	49
Le muscle cardiaque : un muscle vital à sauvegarder.....	49
L'Ifétoaban : limiter l'effort cardiaque	49
Le nébivolol : dans l'attente des résultats.....	49
Autres pistes thérapeutiques : CRISPR où en est-on ?.....	50
Registres, bases de données, autres études.....	50
Le registre français des dystrophinopathies.....	50
Base de données internationale <i>Treat-NMD Global Registry</i>	51
Le registre DuchenneConnect de PPMD	51
Les registres BIND 1 et BIND 2 pour caractériser l'atteinte cognitive	51



Les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker

▪ Les dystrophies musculaires de Duchenne (DMD) et de Becker (DMB) sont des maladies rares, d'origine génétique, à transmission récessive liée au chromosome X : elles touchent surtout les hommes.

La majorité des femmes dont le chromosome X porte une anomalie du gène *DMD* n'a pas de symptôme, sauf certaines qui ont une atteinte cardiaque et/ou musculaire, voire développent une authentique dystrophie musculaire de Duchenne. L'anomalie génétique peut se transmettre à leur descendance via le chromosome X (garçon atteint, fille transmettrice).

La prévalence d'une maladie particulière représente le nombre de personnes atteintes par cette maladie à un instant donné.

▪ **Prévalence.** La DMD et la DMB touchent respectivement en moyenne 4,8 et 1,6 personnes sur 100 000, selon une méta-analyse basée sur 25 publications s'étalant de 1982 à mars 2021 et regroupant plus de 900 millions de personnes dans le monde.

Salari N et al. J Orthop Surg Res, 2022 fev.

Des anomalies du gène *DMD* codant la dystrophine

Le chromosome X est porteur du **gène *DMD*** qui code une protéine, la **dystrophine**. La DMD et la DMB sont dues à des anomalies du gène de la dystrophine qui entraînent son absence ou sa moindre production. Ce sont des dystrophinopathies.

▪ Dans la myopathie de Duchenne (DMD), il n'y a pas dystrophine produite.

▪ Dans la myopathie de Becker (DMB), la dystrophine existe en faible quantité ou avec une taille anormale et elle est partiellement fonctionnelle.

Peu ou pas de dystrophine fragilise les cellules musculaires

▪ La dystrophine est une protéine structurale des cellules (ou fibres) musculaires localisée sous la membrane (sarcolemme). Plusieurs dystrophines de différentes longueurs sont issues du même gène *DMD*.

- La dystrophine « pleine longueur » (Dp427), se trouve dans les muscles squelettiques, le cœur, le cerveau, le cervelet, les muscles lisses.

- Les formes plus petites sont présentes dans la rétine (Dp260), les reins (Dp140), le cerveau (Dp140, Dp71 et Dp40) et aussi les muscles.

▪ La dystrophine se lie à des protéines des cellules musculaires, ce qui contribue à leur résistance mécanique quand le muscle se contracte.

- Par son extrémité C-terminale, elle s'associe au complexe protéique DAP (« *Dystrophin Associated Proteins* ») constitué notamment des dystroglycanes et des sarcoglycanes. Cet assemblage protéique traverse la membrane de la fibre musculaire et s'attache à la matrice extracellulaire.

- Par l'autre extrémité N-terminale, elle se lie à l'actine, une protéine du cytosquelette de la cellule qui forme un maillage interne solide.

▪ **L'absence de dystrophine, son déficit partiel ou encore une réduction** de sa taille fragilise la membrane des fibres musculaires. Les contractions musculaires répétées finissent par entraîner la nécrose des fibres musculaires. Mais elles sont aussi capables de se régénérer, grâce aux cellules souches présentes dans le muscle, les cellules satellites.

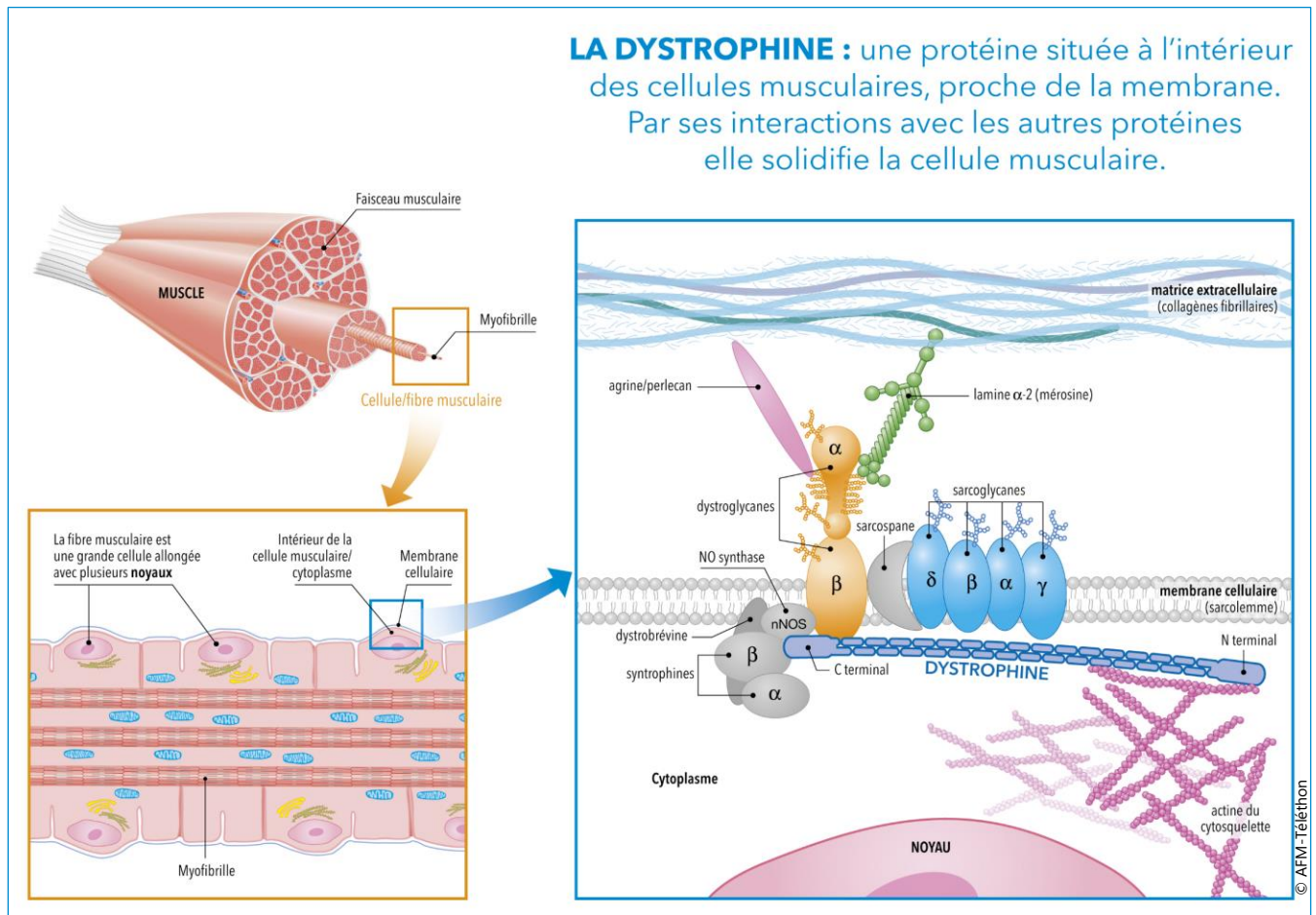
Quand les cellules musculaires meurent, des cellules satellites se différencient en myoblastes qui fusionnent entre eux pour reformer du

La matrice extracellulaire est un réseau complexe de protéines dans lequel baignent les cellules. Elle joue un rôle essentiel dans la constitution, le maintien, l'adhérence, le mouvement et la régulation de ces cellules au sein d'un tissu/organe. La matrice extracellulaire du muscle (ou myomatrice) est capable d'amortir les contraintes mécaniques dues à l'activité contractile des fibres musculaires.

La nécrose cellulaire est un mécanisme de mort des cellules, due à des facteurs extérieurs (manque d'oxygène, intoxication, maladie...). Une cellule trop endommagée se nécrose : elle se gorge d'eau au point d'éclater. Son contenu se déverse dans le milieu environnant, provoquant une inflammation et des lésions des tissus alentours.



muscle. Mais elles ne sont pas inépuisables et peuvent perdre leur capacité à s'autorenouveler : si beaucoup de cellules musculaires meurent, la régénération du muscle est moins efficace.



Un peu de dystrophine, c'est déjà beaucoup

Une étude française soutenue par l'AFM-Téléthon a réparti en 3 groupes, selon leur pourcentage de dystrophine, 90 personnes ayant une anomalie du gène *DMD* répertoriées dans la *banque de données UMD-DMD France* :

- **zéro dystrophine** : 75 % de ces personnes ont développé une DMD ;
- **moins de 5 % de dystrophine** : 61 % ont développé une DMB ;
- **plus de 5% de dystrophine** : 57 % ont développé une DMB.

Mais surtout, **avec moins de 0,5% de dystrophine**, les signes cliniques étaient plus modérés que dans le groupe zéro dystrophine : perte de la marche et arthrodèse vertébrale plus tardives et durée de vie plus longue, Ce qui montre qu'un peu de dystrophine permet déjà d'aboutir à des formes modérées de dystrophinopathie.

De Feraudy Y et al. Ann Neurol. 2021 Feb.

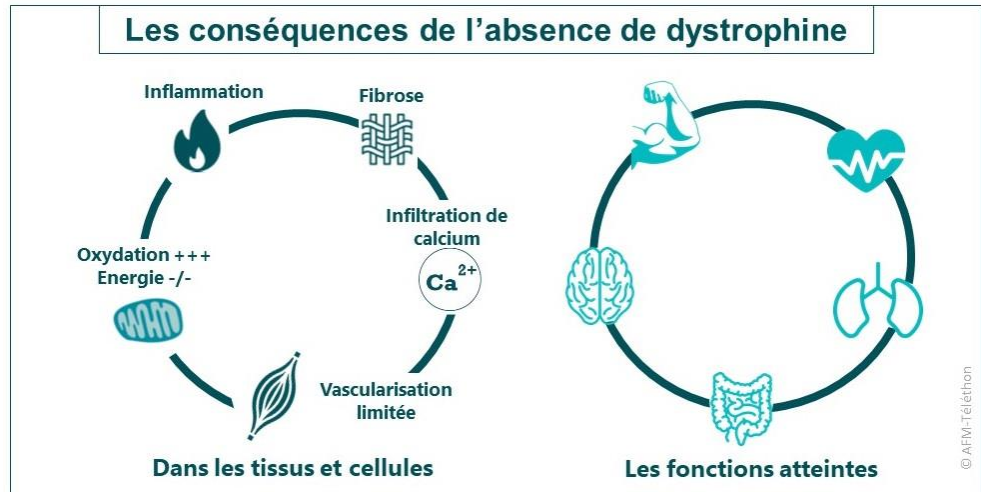
Des conséquences cellulaires et tissulaires nocives

• **Calcium, fibrose, inflammation...** La membrane fragilisée des cellules laisse entrer du calcium (Ca^{2+}) en grande quantité ce qui augmente les radicaux libres et le stress oxydatif. Progressivement le muscle est remplacé par du tissu fibreux (fibrose) et du tissu adipeux (graisse). La nécrose des cellules musculaires et la dégénérescence du muscle s'accompagne d'un phénomène d'inflammation. Enfin, les vaisseaux sanguins irriguent mal les muscles qui manquent d'oxygène.

Le **stress oxydatif** participe à la dégénérescence du muscle. Il correspond à l'oxydation des différents constituants de l'organisme, sous l'action des radicaux libres (espèces réactives oxygénées), issus de la transformation de l'oxygène utilisé par les cellules. Ils sont toxiques car ils oxydent d'autres molécules de la cellule et contribuent à sa dégradation. Ils accentuent aussi les phénomènes inflammatoires.



Une atteinte musculaire multiple



▪ **L'atteinte des muscles squelettiques.** Progressive, elle provoque une diminution de la force musculaire et de la possibilité de réaliser certains mouvements. Certains muscles s'affaiblissent et d'autres compensent ce manque de force, ce qui oblige à modifier sa gestuelle et sa posture. Des rétractions des muscles et des tendons apparaissent, provoquées par le manque de mouvements, les postures de compensation, le déséquilibre de force entre les muscles... Certaines articulations et leurs ligaments s'enraidissent (déformations orthopédiques).

WEB 1 minute pour comprendre : les différents types de muscles | AFM-Téléthon

La prise en charge orthopédique précoce permet de ralentir la progression de l'atteinte motrice et de limiter les effets de la perte de muscle : préserver la souplesse des articulations, éviter les rétractions...

▪ **L'atteinte des muscles lisses.** La dystrophine est présente dans les muscles lisses des parois du tube digestif et de l'appareil urinaire. C'est pourquoi la DMD et la DMB peuvent s'accompagner d'une constipation, d'un reflux gastro-œsophagien et de difficultés urinaires (envie pressante, perte ou au contraire rétention d'urines...). Leur traitement repose sur des mesures diététiques, des massages abdominaux et/ou des médicaments.

▪ **L'atteinte cardiaque et respiratoire.** Le muscle cardiaque et les muscles responsables des mouvements respiratoires (diaphragme, intercostaux, abdominaux...) sont atteints eux aussi.

Peu à peu, la respiration perd en qualité : une aide ventilatoire mécanique permet alors de remettre en mouvement les échanges gazeux au niveau des poumons : élimination du gaz carbonique (CO₂) produit par l'organisme et l'entrée de l'O₂, qui peut alors rejoindre la circulation sanguine et les organes.

L'atteinte du muscle cardiaque altère le fonctionnement du cœur. Une **prise en charge médicamenteuse** précoce (Inhibiteur de l'enzyme de conversion) aide à préserver le cœur en limitant les efforts qu'il a à fournir.

▪ **L'atteinte cognitive.** Concernant environ 50% des garçons atteints de DMD et un peu moins dans la DMB, elle se manifeste de façon variable chez les enfants et les adultes : troubles de la mémoire, des fonctions exécutives et de l'attention, troubles comportementaux et de la



communication. Environ 17% des enfants atteints de DMD souffriraient de troubles du spectre autistique, 26 % de troubles de l'attention et d'hyperactivité, 22% d'anxiété, 14% de dépression. Dans la dystrophie musculaire de Becker, on retrouve une anxiété chez 19% et une dépression chez 17% des garçons.

Vivre avec la maladie

Journées Duchenne/Becker à l'âge adulte : s'informer, partager

Les 23 et 24 juin 2022 à Créteil près de Paris, l'AFM-Téléthon organisait pour la première fois des journées dédiées aux dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker à l'âge adulte. Adultes concernés, aidants et professionnels de santé, 196 personnes ont pu participer sur site ou à distance à cette grande première qui a fait une large place aux témoignages, aux avis d'experts et aux échanges sur des thèmes très concrets.

Ces Journées ont permis d'aborder les problématiques spécifiques auxquelles les personnes atteintes de ces myopathies font face au quotidien, notamment en santé, alors qu'il n'existe pas suffisamment de recommandations de prise en charge les concernant. Des échanges d'une grande richesse qu'il est possible de retrouver dans les enregistrements vidéo des plénières et de la plupart des ateliers, disponibles en ligne, sur la chaîne YouTube de l'AFM-Téléthon.

WEB [Journées Duchenne & Becker à l'âge adulte 2022](#)

Pas de surpoids à l'adolescence, ça se prépare dès l'enfance

Une étude néerlandaise portant sur 48 garçons atteints de DMD (10,8 ans en moyenne) dont 22 marchants, a montré que 19 d'entre eux étaient obèses, principalement les jeunes de 9-13 ans et les non-marchants.

L'étude a décortiqué le menu selon l'âge et constaté que, par rapport aux recommandations, l'apport calorique est trop important chez les 4 et 8 ans (290 kilocalories/jour en trop) et trop faible chez les 9-13 ans (349 kilocalories/jour en moins), tandis que l'apport en fibres, fruits secs oléagineux (noix, noisettes, amandes...) et viandes, poissons, œufs et laitages est insuffisant à tous les âges.

Limiter l'apport calorique (sucreries, gâteaux, bonbons, sodas) et augmenter la consommation de fibres (lentilles, haricots, pois-chiches, fruits, légumes, céréales complètes...) et de protéines (viande, poisson, œufs, lait...) dès le plus jeune âge permettrait d'éviter au mieux l'apparition ultérieure d'un surpoids.

[Dietvorst C.A.W. et al. J. Neuromuscul. Dis. 2022 Nov.](#)

Suivi sur le plan moteur et rééducation à distance

Les professionnels de santé surfent sur les vagues de l'épidémie de Covid-19 pour proposer des outils de télémédecine de suivi et de rééducation.

- **Evaluer la fonction motrice.** Les mouvements utilisés par les patients pour compenser des gestes qu'ils ne peuvent plus faire sont de bons indicateurs de l'évolution de leur fonction motrice. Grâce à une application mobile, le **DVA pour Duchenne Video Assessment**, ils peuvent être évalués à distance. Des enregistrements vidéo des patients effectuant des mouvements prédéfinis sont analysés selon une grille qui permet de relier mouvements compensatoires et perte de fonction.



Pour harmoniser les pratiques, une enquête auprès de deux groupes de kinésithérapeutes a permis d'évaluer la pertinence des mouvements à effectuer par le patient pendant la prise vidéo. Chez ceux qui marchent, monter les escaliers, courir, se lever de la position assise, sauter, marcher s'avèrent pertinent pour montrer des changements fonctionnels. Chez les non-marchants, se retourner dans son lit, enlever son tee-shirt, tendre la main pour prendre son téléphone, lever la main au-dessus de la tête, manger 10 bouchées... s'avèrent plus appropriés.

[*Contesse M.G. et al. Physiother Res Int. 2023 Jan.*](#)

▪ **Rééduquer à distance, c'est mieux si c'est supervisé.** Une étude turque a proposé à dix-neuf participants atteints de DMD, marchants, âgés entre 6 et 15 ans, de suivre un programme de 3 séances par semaine de rééducation pendant deux mois, à distance, basées sur des vidéos, et supervisées ou non en visio par un kinésithérapeute. Les séances consistaient en des mouvements d'intensité faible à modérée avec des flexions et extensions des bras ou des jambes en position assise.

Après deux mois, la force de certains muscles des épaules, du cou, des genoux et des chevilles s'est améliorée chez les participants du groupe supervisé par le kinésithérapeute, mais pas dans le groupe non supervisé. Aucune des deux approches n'a amélioré la fonction motrice.

[*Kenis-Coskun, O. et al. Acta Neurol Belg. 2022 Oct.*](#)

Une bonne qualité de vie sous ventilation assistée

Les équipes de l'AFM-Téléthon ont réalisé une étude auprès de 119 patients sous ventilation assistée, atteints de différentes maladies neuromusculaires, dont 59 de DMD (23 sous ventilation non invasive et 36 sous trachéotomie) et 2 atteints de DMB (sous trachéotomie). La qualité de vie exprimée par les patients est plutôt bonne, indépendamment de l'âge, du diagnostic ou de la sévérité de l'atteinte respiratoire (trachéotomie ou non). Il ressort aussi que :

. plus la mise en place de la ventilation est ancienne, meilleure est la qualité de vie. La perception s'ajuste en effet au fil du temps en fonction de sa situation personnelle, de son entourage, de ses activités...

. les personnes ayant leur « chez soi » et qui ne sont pas dépendantes de leur famille ou de leur conjoint pour les soins disent avoir une meilleure qualité de vie, car ces soins peuvent reposer sur d'autres aidants.

[*Delorme M. et al. Thorax. 2023 Jan.*](#)

Une respiration bien surveillée c'est une VNI dès qu'il le faut

Une étude auprès de 24 centres pédiatriques du réseau français « Ventilation non invasive (VNI)/Pression positive continue (CPAP) » montre que sur 1447 enfants traités par ce type de ventilation, 77 enfants étaient atteints de DMD (âge moyen 15,8 ans). Le suivi permet de détecter plus tôt les difficultés respiratoires, en particulier les anomalies respiratoires survenant au cours du sommeil (apnée, baisse de saturation en oxygène) ou des gaz du sang déséquilibrés dans la journée, ce qui permet une mise en place de la ventilation en période calme. Dans 15% des cas seulement, celle-ci se fait après un épisode respiratoire aigu, un bon chiffre qui traduit la qualité du suivi après le diagnostic de la maladie.

[*Allaer L. et al. Neuromuscul Disord. 2022 Déc.*](#)



Troubles du rythme cardiaque : recommandations internationales

Des experts internationaux en cardiologie ont établi des recommandations pratiques devant les troubles du rythme cardiaque rencontrés dans les maladies neuromusculaires et notamment dans la dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker, à partir des échanges de pratiques et d'une analyse de la littérature.

- Dans les DMD et DMB, les arythmies ventriculaires sont les troubles les plus fréquemment rencontrés contrairement aux bradyarythmies (ralentissement du rythme cardiaque) peu fréquentes. Elles s'ajoutent à la cardiomyopathie et l'insuffisance cardiaque.

- La surveillance cardiaque régulière est fondamentale, et surtout celle du rythme cardiaque, car les troubles du rythme peuvent passer inaperçus.

- La décision de poser un dispositif électronique cardiaque implantable pour traiter un trouble du rythme doit être prise entre le cardiologue référent, le patient et sa famille, au regard des bénéfices et des risques.

Groh WJ. Et al. Heart Rhythm. 2022 Oct.

Le saviez-vous ?

Des traitements de fond pour protéger le cœur

• Les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine**.

L'angiotensine, présente naturellement dans l'organisme, augmente la pression artérielle.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) agissent en limitant la synthèse de l'angiotensine, ce qui permet de baisser la pression artérielle et de protéger le cœur.

- **Les IEC** sont prescrits dès l'âge de 10 ans, en prévention, dans la DMD où ils préviennent les décès prématurés et, le plus tôt possible dans la DMB, en fonction de l'évolution de la maladie.

• **Les bêtabloquants** permettent de traiter l'insuffisance cardiaque avérée. Un traitement avec des bêtabloquants peut être proposé dans la DMD. Ces médicaments limitent la fréquence cardiaque et la force de contraction du muscle cardiaque, ce qui le protège.

• Bêtabloquants et IEC peuvent être associés, pour une meilleure efficacité.

Porcher R et al. Eur Heart J. 2021 Mar. - Stalens C. et al. J Neuromuscul Dis. 2021 Mar.

WEB #JADB Atelier : Le cœur, un muscle pas comme les autres | AFM-Téléthon - YouTube

Des douleurs relativement fréquentes

Une étude coréenne a interrogé sur la présence de douleurs 148 garçons dont 62 étaient capables de marcher et 86 ne l'étaient plus (dont 35 âgés de moins de 15 ans et 51 âgés de 15 ans ou plus).

- Un peu moins de la moitié (45%) avait eu des douleurs dans les quatre semaines précédentes. Ces douleurs sont présentes à tous les âges.

- Le fait de marcher ou non ne faisait pas de différence, tout comme la présence ou non d'une scoliose ou de rétractions musculo-tendineuses.

- Les garçons de 15 ans et plus (non-marchants) avaient plus mal au quotidien, surtout dans le bas du dos, aux fesses, au thorax et au ventre. Les douleurs, aggravées par la position assise, sont soulagées en changeant de position. Dans ce groupe, leur impact sur le moral est très important.

- Chez les garçons ambulants, la douleur des mollets (déclenchée ou aggravée par la marche) est la plus fréquente.

Différents moyens peuvent diminuer la douleur : massage, repos, correction de la station assise, alternance posturale, antalgiques.

Kim A. et al. BMC Musculoskelet Disord. 2022 Jun.

L'arythmie cardiaque

correspond à une modification du rythme cardiaque qui devient irrégulier (ralentissement, accélération, désorganisation...). Il existe différentes formes d'arythmie qui peuvent être traitées, selon leur gravité, par des modifications des habitudes de vie, la prise de médicaments ou la chirurgie.

Une cardiomyopathie est une atteinte du muscle cardiaque. Elle peut être asymptomatique (n'entraînant aucun signe visible), ou se manifester par une fatigue importante, des difficultés à respirer, des troubles du rythme cardiaque, ou, plus rarement, des douleurs thoraciques.



Les Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS)

sont des recommandations destinées aux professionnels de santé. « L'objectif d'un PNDS est d'expliquer aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire » comme le précise la Haute Autorité de Santé (HAS). Tous les PNDS publiés sont consultables sur le site de la HAS.

WEB [Haute Autorité de Santé - Professionnels \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies-rares/Protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-PNDS)

PNDS : des bonnes pratiques toujours d'actualité

La Filière de santé des maladies rares neuromusculaires FILNEMUS a élaboré les PNDS dans la DMD (2019) et la DMB (2020). En accès libre sur le site de la Haute autorité de santé (HAS), ils présentent les standards de prise en charge, du diagnostic au traitement des fonctions motrice, cardiaque, respiratoire, le conseil génétique et la transition enfant-adulte. [Haute Autorité de Santé - Dystrophie musculaire de Duchenne \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies-rares/Protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-PNDS/DMD)
[Haute Autorité de Santé - Dystrophie musculaire de Becker \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies-rares/Protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-PNDS/DMB)

Voir aussi les recommandations de la HAS sur la trachéotomie de 2020 élaborées notamment à la demande de l'AFM-Téléthon.

[Haute Autorité de Santé - Place et gestion de la trachéotomie dans la prise en charge de la dépendance ventilatoire des patients atteints de maladies neuromusculaires lentement évolutives \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies-rares/Protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-PNDS/Trachéotomie)

Dystrophie musculaire de Becker : mieux connaître la maladie

Une analyse de plus de 170 études

Publiées entre les années 2000 et 2022, ces études provenant d'Europe, d'Asie et d'Amérique du Nord portent au total sur plusieurs centaines de patients atteints de DMB, âgés de 1 à 88 ans. Chez les patients de 41 ans et plus, il ressort que :

- 84 % avaient une faiblesse musculaire et 36 % besoin du fauteuil roulant au quotidien (deux fois moins pour les 18 - 40 ans et 8% avant 17 ans) ;
- 71 %, une cardiomyopathie (deux fois moins pour les 18 - 40 ans, 27 % avant l'âge de 17 ans) ;
- 56 %, une insuffisance respiratoire (6 % chez les 18 - 40 ans, aucun avant) ;
- 54 % avaient une fonction cognitive normale (12,5 % une déficience).

Les premiers symptômes apparaissent autour de l'âge de 12 ans en moyenne et la faiblesse musculaire vers l'âge de 20 ans en moyenne.

[Mickle AT. Et al. MDA Conference mars 2023.](#)

Femmes et dystrophinopathies : mieux les prendre en compte

Les travaux de recherche portant sur les femmes atteintes de dystrophinopathie se multiplient apportant des connaissances plus précises sur la maladie qui s'exprime aussi chez certaines femmes ayant une anomalie du gène *DMD*. L'enjeu est de leur permettre d'avoir accès à des soins adaptés à la maladie et son évolution. C'est vrai pour les filles présentant une authentique myopathie de Duchenne et pour celles qui ont peu de symptômes mais doivent être surveillées régulièrement.

Différents profils de dystrophinopathie précoce

Une étude néerlandaise a fait le point sur le diagnostic et les symptômes, de 11 femmes ayant eu des signes de dystrophinopathie avant l'âge de 16 ans et suivies sur une durée de 1 à 36 ans. Un bilan clinique en 2021 a produit des données de ces patientes alors âgées entre 9 et 56 ans.

- La maladie est apparue à l'âge de 4 ans en moyenne.
- Le diagnostic a été posé entre l'âge de 10 mois et 30 ans, dans un délai de 6 mois à 23 ans après les 1^{ers} symptômes.
- Lors du bilan, huit femmes sur 11 pouvaient marcher, dont deux sur une courte distance avec une aide et deux qui montaient difficilement des marches. Trois femmes avaient perdu la marche à 20, 36 et 48 ans.



- Certaines femmes souffraient de fatigue, de douleurs musculaires du bas du dos et/ou des articulations avec des restrictions dans leurs activités professionnelles, domestiques, sportives ou lors de la scolarité.
- Chez trois femmes, des anomalies mineures ont été détectées à l'électrocardiogramme ou à l'échographie cardiaque.
- Chez deux femmes seulement, la capacité vitale, qui rend compte de l'état respiratoire, était inférieure à 60% sans symptôme pour l'une, tandis que la deuxième était sous ventilation non invasive.
- Toutes les participantes étaient suivies régulièrement par un spécialiste des maladies neuromusculaires et avaient eu un bilan cardiologique dans les cinq dernières années. Trois participantes étaient suivies de façon intermittente en rééducation et une avait un suivi de kinésithérapie.

Houwen-van Opstal SLS. Et al. Dev Med Child Neurol. 2022 Dec.

Un atelier ENMC parle des femmes

L'European Neuromuscular Center (ENMC) a réuni en mai 2022 une vingtaine d'experts mondiaux et de représentants de patients pour faire le point sur la physiopathologie, la prévalence et la prise en charge des personnes de sexe féminin présentant un déficit, partiel ou complet, en dystrophine. Points clés des conclusions et recommandations :

- la nécessité d'abandonner le terme de « transmettrices » ou de « porteuses » de dystrophie musculaire de Duchenne au profit de celui de personnes de sexe féminin atteintes de dystrophinopathie afin de pouvoir faire la distinction entre celles qui présentent des symptômes et celles qui n'en ont pas ;
- la mise en évidence d'un intérêt très limité des études de l'inactivation du chromosome X ;
- l'importance d'un suivi cardiologique régulier ;
- le manque de modèles animaux pertinents pour mieux comprendre la maladie dans ce contexte et prédire ses conséquences.

Sarkozy A et al. Neuromuscul Disord. 2023 Mar.

Suivre et traiter aussi le cœur

Des recommandations britanniques élaborées par des cardiologues pour enfants et adultes, des médecins et des infirmières spécialistes des maladies neuromusculaires, ainsi que des représentants de patients, décrivent les modalités de surveillance et les traitements adaptés aux altérations cardiaques, dans la myopathie de Duchenne.

Les modalités de suivi sont les mêmes pour les garçons atteints et pour les femmes transmettrices dont on estime que 7 à 17% d'entre elles présenteront une atteinte cardiaque au cours de leur vie, qu'elles aient ou non des symptômes musculaires.

Dès le diagnostic de dystrophinopathie posé, un bilan cardiologique doit être effectué (électrocardiogramme, échocardiographie, voire IRM cardiaque) et **répété tous les deux ans en l'absence d'anomalie**.

La conduite médicale à tenir, avant et au cours de l'évolution des symptômes cardiaques éventuels, s'adapte au statut cardiaque et utilise des médicaments, notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les bêtabloquants pour limiter les symptômes et protéger le cœur.

Bourke J. et al. Open Heart. 2022 Oct.

L'European Neuromuscular Centre (ENMC) est une organisation internationale visant à soutenir la recherche dans le domaine des maladies neuromusculaires. Il organise régulièrement des rencontres internationales rassemblant scientifiques et cliniciens sur une thématique donnée.

WEB <https://www.enmc.org/>



Agir précocement : à quand le dépistage néonatal ?

Le dépistage néonatal d'une maladie consiste à la rechercher de façon systématique à la naissance, chez tous les nouveau-nés.

En France, 13 maladies sont concernées par ce dépistage néonatal.

WEB [Programme national de dépistage néonatal](#)

S'il concerne la SMA, le projet pilote DEPISMA initié par l'AFM-Téléthon ouvre aussi la voie au dépistage néonatal d'autres maladies comme la DMD. Son but est d'évaluer la faisabilité d'un dépistage néonatal génétique de la SMA autour du 3^{ème} jour de la vie de l'enfant. En cours dans 2 régions en France (Grand-est et Nouvelle-Aquitaine), il repose sur la recherche d'une anomalie génétique (mutations du gène *SMN1* en cause) et non d'une protéine comme pour les maladies déjà dépistées.

WEB [Haute Autorité de Santé - Dépistage néonatal : s'informer pour décider \(has-sante.fr\)](#)



Connaître tôt le diagnostic facilite la prise de décision

- Aux États-Unis, déjà plus de 30 maladies font partie du panel de dépistage néonatal recommandé (RUSP pour *recommended uniform screening panel*). La dernière à avoir intégré ce programme est l'amyotrophie spinale proximale en 2018. La myopathie de Duchenne (DMD) pourrait suivre très prochainement.
- Près de 70 familles américaines concernées par les myopathies de Duchenne ou de Becker ont été interrogées sur leur ressenti au sujet du dépistage néonatal. Chez ces familles, l'âge moyen du diagnostic de la maladie de l'enfant était de quatre ans alors que les premiers symptômes étaient apparus autour de l'âge de deux ans.

Seulement un tiers des familles aurait aimé connaître le diagnostic avant l'âge de 6 mois, un petit chiffre qui doit s'entendre au regard de l'absence de traitement curatif. Car s'il existait un traitement, elles sont 93% à être favorables au dépistage néonatal. Elles affirment aussi qu'apprendre précocement le diagnostic de leur enfant les aurait aidées à prendre des décisions importantes dans leur vie.

[Crossnohere NL. Et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2022 Jun.](#)



La recherche dans les DMD et DMB

Les connaissances sur les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker et la recherche de traitements progressent : le nombre de publications scientifiques et d'essais ou d'études cliniques en témoigne.

709 publications scientifiques
entre mai 2022 et mai 2023

Source : [Pubmed](#)

89 essais cliniques en cours ou en préparation dans le monde dans les DMD/DMB dont 8 dans la DMB et 3 chez les femmes au 15 mai 2023

Source : [Clinicaltrials.gov](#)

Approches thérapeutiques et essais cliniques

Des essais cliniques en plusieurs phases

Les essais cliniques consistent à évaluer les effets d'un traitement potentiel dans une maladie (un candidat médicament, un dispositif médical...) pour s'assurer qu'il y est bien toléré et efficace.

Au cours d'essais successifs dits de phases I, II, III et IV, chaque candidat médicament est évalué sur des cohortes de patients de taille croissante. Chaque phase permet de répondre à une ou plusieurs questions : le produit est-il bien supporté par les malades, quelle est la dose qui semble la meilleure, quels sont ses effets sur l'organisme, est-ce qu'il est efficace ?

Dans les maladies rares, certains essais combinent plusieurs phases (phase I/II, phase I/II/III...) pour notamment s'adapter au petit nombre de patients représentés, tout en gardant une qualité scientifique.



Le saviez-vous ?

Les critères d'inclusion : indispensables à la qualité des essais

- Définis dans le protocole de chaque essai, les critères d'inclusion caractérisent la population de malades qui pourra y participer. Ils sont stricts et permettent de former des cohortes de participants relativement homogènes, pour pouvoir interpréter les résultats de l'essai. Ils sont décidés en fonction du produit, de la maladie, de son évolution... et de ce que la recherche veut montrer.
- **Dans la DMD** les critères sont, par exemple, l'anomalie génétique, l'âge, le sexe, des indicateurs fonctionnels moteurs (marchant ou non, distance parcourue...) et physiologiques (capacité respiratoire, état du cœur...).

Le promoteur d'un essai clinique

est la personne physique, la société ou l'institution qui prend l'initiative d'un essai clinique et en assume les responsabilités et le financement. Il est responsable de l'organisation, de la mise en place et du suivi de l'essai clinique.



Par conséquent, si un protocole est conçu pour des garçons atteints de DMD, ambulants, il exclut les non ambulants ou les plus âgés, tout comme les filles symptomatiques du même âge.

• **À savoir** : si les résultats d'essais ciblant certains critères sont positifs, cela accélère la mise en place d'essais cliniques pour d'autres groupes de malades. Cela peut aussi accélérer la mise à disposition du médicament via un dispositif d'accès précoce comme il en existe en France.

Trois approches en essais cliniques dans la DMD et la DMB

• **Restaurer la dystrophine**

Thérapie génique, saut d'exon, translecture des codons stop sont destinés à amener aux cellules musculaires les outils génétiques ou pharmacologiques permettant de fabriquer de la dystrophine. L'édition du génome (Crispr) est une autre approche en développement préclinique dans la DMD.

• **Favoriser la régénération des muscles**

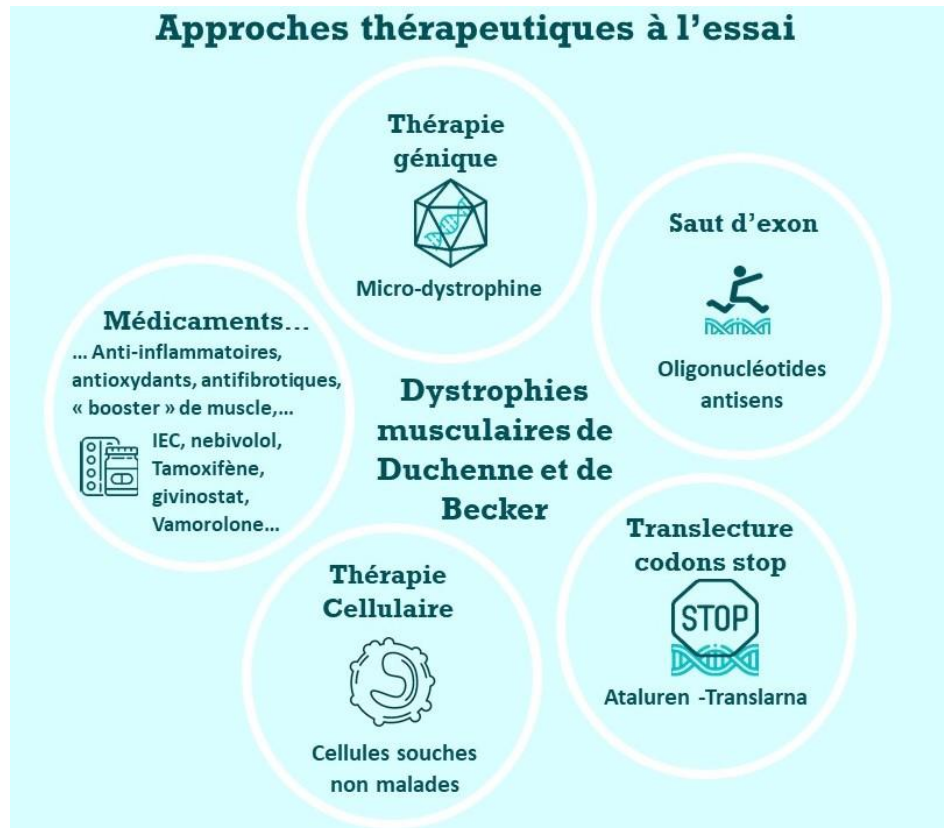
Les thérapies cellulaires sont destinées à apporter des cellules souches non malades pour coloniser et reconstituer les tissus cibles dont le muscle.

• **Limiter les conséquences de l'absence de dystrophine**

Des médicaments plus classiques agissent sur l'inflammation, la fibrose, les défauts d'oxygénation, la chute de la masse musculaire... qui détruisent peu à peu les organes touchés (muscles, cœur, organes digestifs...).

On entend **par thérapie génique** toutes les techniques qui introduisent dans l'organisme, du matériel génétique sous forme d'ADN ou d'ARN (gène médicament, oligonucléotides antisens...) à des fins thérapeutiques.

la **thérapie cellulaire** est fondée sur l'utilisation de cellules vivantes. Cette technique consiste à prélever des cellules soit chez le patient à traiter, soit chez un donneur, à les purifier, éventuellement à les modifier, et les multiplier. Ces cellules sont alors réimplantées chez le malade pour remplacer des cellules déficientes ou disparues.



Pour aller plus loin, un article de revue publié en septembre 2022 fait le point sur les pistes thérapeutiques et les molécules en essai clinique.

Markati T. et al. Lancet Neurol. 2022 Sep.



Trois questions clés pour les essais dans les DMD et DMB

Optimiser les essais cliniques ? Un atelier de l'ENMC fait le point

Le 269^{ème} atelier de l'ENMC (9 au 11 décembre 2022) a réuni 24 industriels, cliniciens spécialistes des maladies neuromusculaires et représentants de patients de 5 pays européens et des États-Unis, pour travailler sur la conception, le déroulement, les difficultés et les points d'amélioration des essais dans la DMD. Quelques « recommandations » :

- l'intérêt d'avoir **des groupes de patients traités homogènes** selon des critères d'inclusion et d'exclusion stricts et donc de bien connaître la maladie, sa progression et sa variabilité, grâce à des études.
- **prendre en compte les facteurs pronostiques** (corticoïdes, taille, poids, IMC de départ) pour concevoir et analyser des essais car ils expliquent jusqu'à 40 % de la variabilité de la progression de la maladie.
- **disposer de données en vie réelle** pour enrichir les résultats des essais.
- **introduire des critères plus fins** que les classiques critères primaires et secondaires (6 minutes de marches, relevé du sol...) pour évaluer au plus juste l'efficacité des produits.
- prendre en compte le **poids important de la participation aux essais** pour les patients et leur famille lorsque les visites à l'hôpital sont fréquentes, notamment en fournissant, avant le début de l'essai, des documents clairs sur son déroulement, les examens et les soins.
- revoir **la question des groupes placebo d'une durée longue** (1 à 2 ans) et la lourdeur, notamment dans ces groupes, d'examen de type biopsie musculaire ; mettre en place des stratégies pour que les enfants inclus dans les groupes placebo et dont l'état se détériore puissent passer dans le groupe traité (« stratégie de sauvetage »), comme cela se fait dans d'autres essais concernant d'autres maladies.

WEB [Clinical trials in DMD: Ten years on, what have we learned? How can we optimize future trial design? 269e ENMC Workshop. 2022 Dec.](#)

Groupes contrôles : une méthodologie à assouplir dans la DMD ?

Pour évaluer l'efficacité d'un produit, on compare en général un groupe de patients traités et un autre groupe témoin non traités. Dans la DMD, ces groupes se veulent aussi homogènes que possible pour le génotype des patients, c'est-à-dire l'anomalie génétique du gène *DMD* qui a été diagnostiquée pour eux. Mais cela est-il bien nécessaire pour former les groupes contrôles (tout particulièrement pour les essais de sauts d'exon) ?

Un consortium international de chercheurs et cliniciens propose de s'affranchir de cette contrainte de génotype dans le design de futures études comparatives. En effet, ils soulignent que le génotype des patients atteints de DMD compterait pour 2% seulement dans les variations des mesures fonctionnelles et motrices contrairement aux facteurs pronostiques (âge, taille, poids, prise de corticoïdes, capacités motrices) responsables de 30 %. Ces données sont issues du suivi sur un an de plus de 700 patients atteints de DMD ayant des anomalies génétiques distinctes (éligibles aux sauts d'exon 44, 45, 51 ou 53, mutations non-sens ou autres mutations) inclus dans 6 études d'histoire naturelle de différents pays.

[Muntoni et al. Neurology. 2023 Feb.](#)

Le génotype est l'ensemble des caractères génétiques d'un être vivant. C'est en quelque sorte la carte d'identité génétique d'un individu.

L'étude d'histoire naturelle d'une maladie permet de faire la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.



Quel essai clinique choisir ? Un dilemme pour les patients

Devant la multiplication inédite des essais cliniques de thérapie innovante dans la DMD (treize molécules de saut d'exon dont six pour le seul saut d'exon 51 et cinq produits de thérapie génique AAV-micro-dystrophine actuellement en essai clinique), un collectif international de médecins et l'association *Duchenne Parent Project* éclairent les familles sur les aspects auxquels être attentif avant de candidater à tel essai.

Parmi eux :

- l'investissement dans l'essai : la durée plus ou moins longue (2 ans, 4 ans...), les contraintes du mode d'administration (une injection toutes les semaines, toutes les deux semaines, une fois par mois...);
- le type et le nombre d'exams comme les biopsies, parfois mal vécues ;
- les bénéfices possibles et les différences d'efficacité supposées entre deux molécules similaires (évalués en préclinique) tout comme le rapport bénéfice/risque ;
- l'exclusion systématique de la possibilité de participer ultérieurement à d'autres essais cliniques, notamment si on participe à un essai AAV-micro-dystrophine ;
- la nature de l'essai : en double aveugle, en ouvert, les deux successivement, et la possibilité de recevoir le traitement suite à l'essai ;
- la volonté du laboratoire d'impliquer les patients dans le design de l'essai...

[Aartsma-Rus, A. et al. Journal of Neuromuscular Disease. 2023 Jan.](#)

*Dans un **essai en double aveugle**, ni les patients ni les médecins ne savent quel traitement (produit évalué, placebo, produit de référence) les patients prennent.*

*Un **essai en ouvert** est un essai thérapeutique dans lequel les médecins et les participants ont connaissance du traitement à l'essai.*



En un coup d'oeil : sélection d'essais, études et registres

APPROCHE	CANDIDAT MEDICAMENT	ESSAIS	Où...
Restaurer la dystrophine			
Thérapie génique Micro-dystrophine	<ul style="list-style-type: none"> • GNT 0004 (Généthon) • SRP-9001 (Sarepta) • PF-06939926 (Pfizer) • SGT-001 (Solid Biosciences) • RGX-202 (Regenxbio) nouveau ! 	Ph. I/II/III Ph. I/II/III Ph. III Ph. I/II Ph. I/II	En France À l'étranger En France À l'étranger À l'étranger
Saut d'exon	<ul style="list-style-type: none"> • NS-089/NCNP-02 (saut d'exon 44) • AOC 1044 (saut d'exon 44) nouveau ! • SRP 4045/casimersen (saut d'exon 45) AMM (USA) • DS-5141b/Renadirsen (saut d'exon 45) • Eteplirsén (saut d'exon 51) AMM (USA) • Vesleleplirsén (saut d'exon 51) • PGN-ED051 (saut d'exon 51) nouveau ! • Dyne-251 (saut d'exon 51) nouveau ! • SQY51 –(saut d'exon 51) nouveau ! • SRP-4053/golodirsén (saut d'exon 53) AMM (USA) • NS-065/viltolarsén (saut d'exon 53) AMM (Japon, USA) • WVE-N531 (saut d'exon 53) • scAAV9.U7.ACCA (saut d'exon 2) 	Ph. I/II Ph. I/II Ph. III Ph. II Ph. III Ph. II (En préparation) Ph. I/II Ph. I/II Ph. III Ph. I, III et IV Ph. I/II Ph. I/II	À l'étranger À l'étranger En France À l'étranger En France À l'étranger À l'étranger En France En France À l'étranger À l'étranger À l'étranger
Translecture des codons stops	<ul style="list-style-type: none"> • Ataluren / Translarna® AMM Europe Patients 2 ans et plus ambulants Dispositif post-ATU France 	Suivi Post-AMM Registre STRIDE-	En France
Thérapie Cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Transplantation de myoblastes • CAP-1002 – cellules souches cardiaques • DT-DEC01 – cellules chimériques nouveau ! 	Ph. I/II Ph. II Ph. I	À l'étranger À l'étranger À l'étranger
Protéger et régénérer le muscle			
<ul style="list-style-type: none"> • Stimuler l'utrophine • Inhiber la myostatine 	<ul style="list-style-type: none"> • GALGT2 - rAAVrh74.MCK.GALGT2 • Givinostat / DMD • Givinostat / DMB 	Ph. I/II Ph. III (Terminé)	À l'étranger En France À l'étranger
<ul style="list-style-type: none"> • Lutter contre la perte de muscle 	<ul style="list-style-type: none"> • Sarconeos (BIO 101) 	(En préparation)	À l'étranger
Réduire la fibrose	<ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifène • Pamrevlumab • Pamrevlumab 	(Terminé) Ph. III/marchant Ph. III/non-marchant	En France En France En France
Réduire l'inflammation	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisone/prednisolone • Deflazacort AMM USA, Accès précoce en France • Vamorolone (VBP15) Accès étendu (USA, Canada, Israël) Demande AMM en cours (Europe et USA) • Canakinumab (ILARIS) • TAS-205 • ATL1102 	Prescrit B/DMD Ph. IV Ph. III / DMD Ph. II / BMD Ph. I/II Ph. III Ph. IIb	En France À l'étranger À l'étranger À l'étranger À l'étranger À l'étranger
<ul style="list-style-type: none"> • Agir sur les mitochondries • Limiter l'oxydation • Protéger les myofibrilles 	<ul style="list-style-type: none"> • ASP0367 (MA-0211) • Epicatéchine DMB • EDG-5506 BMD DMD 	(Suspendu) (Terminé) Ph. I et II / BMD Ph. II DMD	À l'étranger À l'étranger À l'étranger À l'étranger
<ul style="list-style-type: none"> • Protéger le cœur • Limiter ses efforts 	<ul style="list-style-type: none"> • Néбиволоl • Ifétroban 	(Terminé) Ph. II	En France À l'étranger
Disposer de données cliniques et moléculaires sur les DMD et DMB			
<ul style="list-style-type: none"> • Études d'histoire naturelle • Registres 	<ul style="list-style-type: none"> • Etude d'histoire naturelle pré-AAV microdystrophine • Etudes BIND 1 et 2 /atteinte cognitive • Registre français des dystrophinopathies • Registre DuchenneConnect 	Observationnelle Observationnelle Recueil de données Recueil de données	En France En France En France À l'étranger

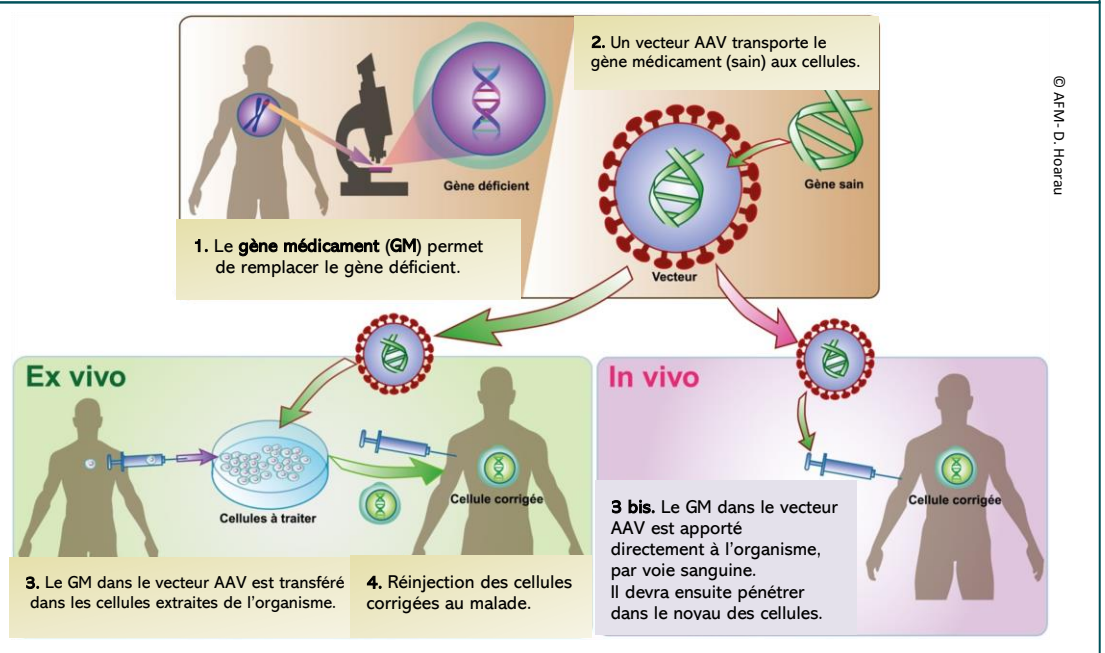




Les essais cliniques pour produire de la dystrophine

Les essais de thérapie génique

La thérapie génique consiste à apporter un gène thérapeutique (ou gène médicament) dans des cellules où un gène est défectueux ou manquant, grâce à un vecteur viral adéno-associé (AAV), pour y fabriquer une protéine fonctionnelle. Le gène transféré est appelé transgène. Il ne s'intègre pas dans le génome. Une fois à l'intérieur des cellules, l'AAV exprime le gène médicament (comme une micro-dystrophine). Plus de 250 essais cliniques de thérapie génique utilisant des AAV sont en cours actuellement dans différentes maladies.



Pour restaurer la dystrophine, le produit de thérapie génique contient :

- un gène de micro-dystrophine avec les parties du gène DMD utiles pour que la protéine produite soit fonctionnelle et se lie aux protéines de la membrane des cellules musculaires et à l'actine du cytosquelette
- un promoteur ADN qui ordonne la fabrication de la dystrophine dans le tissu ciblé (muscle, cœur)
- un vecteur viral adéno-associé (AAV), AAV8, AAVrh74 proche de l'AAV8, AAV9, pour transporter le produit dans les tissus cibles : les cellules musculaires squelettiques et les cellules cardiaques.

WEB 1 minute pour comprendre : la micro-dystrophine | AFM-Téléthon



Les AAV de thérapie génique : le défi de l'immunité

Un virus adéno-associé (AAV pour *adeno-associated virus*) est un virus à ADN présent dans l'environnement. Il peut infecter l'être humain sans provoquer de maladie. En revanche les personnes infectées deviennent immunisées ou « positives » à cet AAV. Leur administrer un traitement de thérapie génique qui utilise cet AAV devient alors impossible car elles développeraient une réaction immunitaire importante contre le traitement. On estime qu'entre 10 et 40 % de personnes sont positives à l'un ou l'autre des AAV utilisés dans les thérapies géniques micro-dystrophine, selon l'âge et le type d'AAV.

Pour relever ce défi immunitaire, les chercheurs et les industriels explorent différentes pistes comme se servir d'immunosuppresseurs ou de produits qui inhibent l'activité des anticorps et désensibilisent les patients immunisés contre les AAV, modifier les vecteurs AAV pour les rendre moins immunogènes, ou encore réduire les anticorps circulants dans le sang avant d'effectuer le traitement.

Earley J. et al. Trends in biotechnology. 2022 Dec. Potter R.A. et al. ASGCT conference, 2023 May. Gross D-A. et al. Front.immunol. 2022 Apr. Lagrue E. et al. Cahiers de Myologie 2021 Aout.

Un **vecteur** est un système permettant le transfert de gènes médicaments dans les cellules d'un organisme.

Grâce à lui, le gène médicament accède au noyau de la cellule, où est situé l'ADN, en ayant franchi plusieurs barrières biologiques (vaisseaux et tissus conjonctifs), et les membranes de la cellule et du noyau. Le vecteur peut être soit viral, soit non viral (plasmides, vecteurs lipidiques ...).



Cinq micro-dystrophines développées



Plusieurs laboratoires ont développé des thérapies géniques par micro-dystrophine dans la DMD, cette solution étant destinée à cibler la plupart des anomalies génétiques du gène de la dystrophine. Les laboratoires nomment « micro-dystrophine » le gène médicament ou « mini-dystrophine » pour l'un d'entre eux (Pfizer). Par commodité, on parle de micro-dystrophine pour toutes.

Micro-dystrophine	Pré-clinique	PHASE I	PHASE II	PHASE III
GNT-0004 <i>Généthon</i>	Phase I/II/III			
SRP-9001 <i>Sarepta Therapeutics</i>	Approbation conditionnelle (Etats-Unis)			
PF-06939926 <i>Pfizer</i>				
SGT-001 <i>Solid Biosciences</i>				
RGX-202 <i>Regenxbio</i>				

Les **anomalies génétiques** rencontrées dans les gènes peuvent être notamment des **délétions** (suppression d'une région du gène, un exon par exemple), des **duplications** (région en deux exemplaires), mutations ponctuelles (un des nucléotides de l'ADN a été remplacé par un autre) ou encore **insertion** (un morceau d'ADN est venu s'insérer dans une région du gène).

Des critères d'inclusion réajustés

Les premiers essais micro-dystrophine ont révélé l'association entre certaines anomalies du gène *DMD* et les effets secondaires graves survenus suite à la thérapie génique chez certains patients les possédant. C'est en collaborant et en croisant leurs données que les laboratoires promoteurs de ces essais micro-dystrophine ont remarqué la similitude des effets secondaires et fait le lien avec ces anomalies du gène *DMD* chez les patients traités. Un fait inédit que cette collaboration, mis en avant lors du congrès *Myology 2022* organisé par l'AFM-Téléthon à Nice en septembre 2022. De nouveaux critères d'inclusion excluent désormais ces mutations des essais micro-dystrophine. Autre ajout aux protocoles, la prise d'un traitement immunosuppresseur au moment de l'administration du produit, pour éviter les effets secondaires d'ordre immunitaire.

WEB Avancées et défis des thérapies géniques, Braun S. *Myology 2022*
Wilton-Clark H. et al. *Genes 2022 Jan.* Philippidis A. *Human Gene Therapy. 2022 Mar.*

« Pour » des demandes d'autorisation accélérée

Des chercheurs et cliniciens américains et le directeur scientifique de l'AFM-Téléthon plaident pour utiliser la mesure du taux de micro-dystrophine produite dans les muscles des patients traités par thérapie génique AAV-micro-dystrophine comme critère d'évaluation du bénéfice thérapeutique à la place de l'évaluation fonctionnelle, dans le cadre de procédures de demande d'autorisation accélérée, auprès de l'autorité sanitaire américaine (FDA).

- Cette procédure applicable aux États-Unis est possible pour les candidats médicaments visant une maladie grave et potentiellement mortelle, dès lors qu'ils ont un effet sur un paramètre (biologique, moléculaire...) prédictif probable d'un bénéfice clinique. Ce qui serait le cas de la micro-dystrophine selon les auteurs.

Au cours des essais cliniques, on évalue la **tolérance du candidat médicament et son innocuité**. C'est-à-dire, que l'on vérifie s'il cause, chez les participants, des effets secondaires et lesquels. En fonction de ce qui est observé, les conditions d'administration du produit peuvent être réajustées, par exemple, les doses, les patients ciblés... En cas d'effets secondaires graves, le développement du médicament peut être stoppé.



En effet :

- les « petites dystrophines » produites par thérapie génique dans le muscle sont supposées être efficaces car elles contiennent les parties essentielles à leur fonction. Et nul besoin d'une grande quantité. Pour preuve, dans la vraie vie, 20% d'une dystrophine plus courte suffit à modérer la sévérité de la dystrophie musculaire de Becker et 5 à 10 % aboutissent à des DMD moins sévères.

- la micro-dystrophine est également produite très vite après le traitement : sa quantité serait mesurable dès 2 mois après celui-ci. Un délai qui permettrait de s'assurer de son innocuité et de sa tolérance.

À savoir qu'une fois cette autorisation accélérée obtenue, l'évaluation de l'efficacité clinique se poursuit sous forme d'essais confirmatoires, une condition incontournable. À titre d'exemple, les quatre oligonucléotides antisens (eteplirsén, casimersén, golodirsén, viltolarsén) autorisés aux États-Unis dans la DMD sont toujours en essais cliniques.

[*Chamberlain J.S. et al. Human Gene Therapy 2023 Mar.*](#)

[*Boehler J.F. et al. Neuromuscular disorders 2022 Dec.*](#)

GNT 0004 (Généthon)



Conçu par les chercheurs de **Généthon**, le laboratoire de l'AFM-Téléthon, en collaboration avec l'équipe du Pr George Dickson (Université de Londres), cette thérapie génique associe un vecteur viral AAV8 et une micro-dystrophine (**AAV8.Spc5.12.micro-dystrophine**). Validé en préclinique pour ses effets à long terme chez le chien, ce produit est codéveloppé par Généthon et *Sarepta Therapeutics*.

Micro-dystrophine GNT 0004 : faits marquants

- Un programme clinique qui associe :
 - une **étude d'histoire naturelle** : étape de pré-inclusion et de suivi clinique des garçons (étude de « *baseline* ») atteints de DMD, pour obtenir des données de base et interpréter les résultats de l'essai à suivre. Le recrutement est en cours selon les nouveaux critères d'inclusion du protocole 2022.
 - un **essai clinique** de phase I/II/III : visant les enfants pré-inclus dans l'étude d'histoire naturelle, répondant aux critères d'inclusion de l'essai.
- L'essai interrompu en avril 2021 a été de nouveau autorisé le 1^{er} mars 2022, avec un protocole et des critères d'inclusion ajustés : les délétions dans les exons 1 à 17 du gène *DMD* ne permettent pas d'y participer et un traitement immunosuppresseur est administré au début de l'essai.
- Deux patients ont été inclus depuis la reprise de l'essai en 2022 et il n'y a pas d'effets indésirables graves jusqu'à ce jour.

L'étude d'histoire naturelle de pré-inclusion

L'étude d'histoire naturelle d'une maladie permet de faire la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.

Étude d'histoire naturelle de la dystrophie musculaire de Duchenne



En France,
Royaume-Uni, Israël,
États-Unis.



100 participants (5 à 9 ans)
ambulants



Recrutement en cours



3 mois à 3 ans de suivi



Juin 2019 – Juin 2023

NICT03882827




Un essai en double aveugle où tous les participants sont traités

Essai de phase I/II/III du GNT 0004



**En France,
Royaume-Uni, Israël,
Etats-Unis.**



**50 participants (6 à 10 ans)
pré-inclus, répondant aux
critères de l'essai clinique**

Recrutement en cours

5 ans de suivi

**Janv. 2021/Mars 2022 –
Déc. 2027**

2020-002093-Z7

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

Un essai en trois parties : la 1^{ère} permet de définir la dose optimale de produit, la 2^{ème} en double aveugle permet d'évaluer l'efficacité et la sureté de cette dose dans une cohorte de patients en comparaison d'un placebo pour une seconde cohorte, et la 3^{ème} partie durant laquelle tous les patients ont reçu une dose de traitement et sont suivis 5 ans. Le traitement est administré par perfusion intraveineuse.

La 1^{ère} partie est en cours, avec 3 patients, en France, ayant reçu une injection du produit de thérapie génique.

*Le **placebo** est un produit dont la présentation est identique à celle d'un médicament, mais qui ne contient pas de principe actif. Dans un essai clinique, un placebo est utilisé pour mesurer l'action réelle du médicament testé, en comparant les effets du médicament testé contenant le principe actif et ceux du placebo.*

SRP-9001 (Sarepta)



Le SRP-9001 (delandistrogene moxeparavec) développé par le laboratoire *Sarepta Therapeutics* associe un vecteur viral adéno-associé AAVrh74 (proche d'un AAV8) ayant une affinité pour les cellules musculaires squelettiques et cardiaques, ainsi qu'un promoteur MHCK7 spécifique du muscle : **rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophine**.

Quatre essais du SRP-9001, plus de 200 patients inclus

Un traitement administré en une seule perfusion, quel que soit l'essai.

1. **Un essai de phase I/II** en ouvert (terminé) : 4 patients (âgés de 4 à 7 ans inclus) marchants, traités puis suivis pendant 5 ans, aux États-Unis ([NCT03375164](#)).
2. **Un essai de phase II** en double aveugle contre placebo (en cours) : 41 patients (âgés de 4 à 7 ans inclus) marchants, traités puis suivis pendant 4 ans, aux États-Unis (fin prévue en avril 2026) ([NCT03769116](#)).
3. **Un essai de phase Ib en ouvert (ENDEAVOR)** chez 38 patients (enfants âgé de plus de 3 ans, adultes), marchants ou non, traités puis suivis pendant 5 ans (fin prévue en janvier 2028) ([NCT04626674](#)).
4. **Un essai de phase III (EMBARC)**

Essai EMBARK de phase III contre placebo dans la DMD



**Allemagne, Belgique, États-Unis,
Espagne, Hong-Kong, Italie,
Japon, Royaume-Uni, Taïwan**



126 participants (4 à < 8 ans)

Recrutement terminé

**1 an de suivi
après traitement**

Oct. 2021 – Nov. 2024

NCT05096221

Phase III
Efficacité



Aux États-Unis, il revient à la Food and Drug Administration (FDA) d'autoriser, ou non, la commercialisation des nouveaux médicaments. Elle a mis en place en 1997 le « **fast track drug development program** ». Il a pour but de faciliter le développement et d'accélérer l'examen réglementaire des demandes de commercialisation de nouveaux médicaments pour des maladies graves qui ne disposent pas encore de traitement.

Micro-dystrophine SRP-9001 : faits marquants

- **Une demande d'autorisation accélérée déposée auprès de la FDA** aux États-Unis est en cours d'examen (décision prévue d'ici le 22 juin 2023).

- Ciblant les patients atteints de DMD et âgés de 4 à 5 ans, marchants.
- Si approbation il y a, des résultats confirmatoires d'efficacité clinique devront l'entériner, via l'essai de phase III EMBARK (*a minima* fin 2023).
- Selon ces résultats, l'indication pourrait être étendue à d'autres âges.

- **Plus de 200 patients traités avec le SRP-9001** dans 4 essais cliniques :

- Des patients jeunes entre 3 et 7 ans, ambulants.
- Des patients « tous âges », ambulants ou non.

- **Des résultats 1 an après l'administration du traitement**

Les données intégrées des essais 1, 2 et 3, chez 52 patients confirment :

- une amélioration fonctionnelle significative chez les 4 à 7 ans (inclus), comparés à des contrôles externes (échelle fonctionnelle NSAA et tests de vitesse pour se relever du sol et marcher 10 mètres) ;
- une bonne sécurité et tolérance du produit, malgré des effets indésirables au début du traitement et pouvant être contrôlés.

- **Des résultats à long terme, 4 ans après le traitement**

Les données de l'essai 1 chez 4 patients âgés de 4 à 7 ans révolus montrent :

- une amélioration fonctionnelle significative durable (activité et vitesse) et une fonction motrice mieux préservée comparé à des contrôles externes.
- une expression durable de la micro-dystrophine SRP-9001.

Zaidman C. et al. 27th Annual Congress of the WMS. Oct. 2022

Proud C. et al. MDA Conference mars 2023

Lowes L.P. et al. 26th Annual Meeting of ASGCT. May 2023

Sarepta, Communiqués de presse : 24 mai 2023 – 28 nov. 2022 – 6 juil. 2022

WEB Dossier soumis par Sarepta à la FDA

PF-06939926 (Pfizer)



Le laboratoire Pfizer développe un produit de thérapie génique AAV9.CK.mini-dystrophine, constitué d'un vecteur viral adéno-associé, AAV9, et d'un mini-gène de dystrophine dirigé par un promoteur spécifique du muscle : le PF-06939926 (fordadistrogene movaparvovec). Il fait l'objet de quatre essais cliniques couvrant tous les âges de patients atteints de DMD, ambulants et non ambulants.

L'un des essais du PF-06939926 a lieu en France.

Phase III
Efficacité

Essai CFFREO de phase III en double aveugle du PF-06939926



International et France
(Nantes, Paris/Necker)



99 participants
(4 à 7 ans)



Recrutement terminé



5 ans de suivi après le
traitement TG



Nov. 2020 – Avril 2029

NCT04281485

Aux États-Unis et dans d'autres pays, trois essais sont en cours.

Phase I
Tolérance

- **Un essai de phase Ib en ouvert aux États-Unis**

Il inclut 23 participants (recrutement terminé) âgés de 4 ans et plus, marchants ou non, pour 5 ans de suivi après l'administration du PF-06939926. L'essai devrait se terminer en mars 2026 (NCT03362502).



▪ **Un essai de phase II en ouvert chez les petits**, aux États-Unis et en Australie. Il inclut 10 patients de 2 ans à moins de 4 ans, suivis pendant 5 ans après le traitement. L'essai devrait se terminer en juillet 2028 (NCT05429372).

▪ **Un essai international de phase III de suivi à long terme** de tous les patients inclus précédemment dans un autre essai de PF-06939926. Il inclut 250 patients de tous âges qui seront suivis entre 5 et 10 ans après le traitement. L'essai devrait se terminer en mai 2039 (NCT05688164).

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

Micro-dystrophine PF-06939926 : faits marquants

- **Plus de 200 patients traités au total** dans quatre essais cliniques en cours
- **Tous les âges représentés** dans ces essais, ainsi que des patients marchants et non-marchants.
- Des anomalies exclues du recrutement pour éviter les effets secondaires graves : celles entre les exons 9 à 13 et 56 et 71 et dans les exons 29 et 30 du gène *DMD*. Ces mutations représentent 15 % des patients.
- **Un an après le traitement**, les données chez 19 garçons âgés de 6 à 13 ans (8,8 ans en moyenne) montrent :
 - une progression fonctionnelle en bonne voie avec un score fonctionnel NSAA qui augmente de 1 point en comparaison de patients contrôles dont le score NSAA diminue de 4 points ;
 - une production de micro-dystrophine dans les cellules musculaires ;
 - une bonne tolérance et innocuité du produit.

Butterfield R. et al. MDA Conference Mars 2023

L'échelle North Star Ambulatory Assessment (NSAA) permet de mesurer la capacité des patients à réaliser diverses activités (marcher, courir, sauter, monter des escaliers, se relever du sol...). Cette échelle permet d'obtenir une traduction assez précise de l'expérience des patients dans la vie quotidienne.

SGT-001 (Solid Biosciences)



Le SGT-001 développé par le laboratoire *Solid Biosciences* est constitué d'un vecteur viral adéno-associé AAV9, d'un gène raccourci de dystrophine (micro-dystrophine) et d'un promoteur muscle spécifique (AAV9-CK8-micro-dystrophine). La micro-dystrophine fabriquée contient le domaine protéique qui se lie au complexe nNOS membranaire de la cellule musculaire.

Micro-dystrophine SGT-001 : faits marquants

- Un essai de phase I/II du SGT-001, IGNITE DMD, toujours en cours.
- **Neuf patients traités** :
 - 3 à forte dose, suivis depuis au moins 1 an,
 - 6 à plus faible dose, suivis depuis plus de 3 ans.
- **Un recul de 3 ans chez les 6 patients traités à faible dose** :
 - une stabilisation des capacités fonctionnelles et respiratoires, ainsi que des mouvements (membres supérieurs, transferts...) évalués à domicile, comparées à la progression naturelle de la maladie (patients contrôles).
 - une innocuité et une bonne tolérance confirmées.
- **Poursuite du développement du SGT-003**, avec un vecteur plus performant pour cibler les cellules musculaires que celui du SGT-001 et un essai clinique espéré pour 2023.

Essai IGNITE DMD de phase I/II en ouvert du SGT-001



Aux États-Unis



16 participants
(4 à 17 ans)



Recrutement terminé



2 ans de suivi



Déc. 2017 – Déc. 2027

NCT03368742

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose



Marcher plus vite, au bout d'un an

Des résultats présentés au congrès de la *World Muscle Society* (WMS) en novembre 2022 montrent que la marche est plus rapide chez neuf patients âgés de 5 ans et plus, encore marchants, un an après le traitement avec le SGT-001 (deux doses évaluées), comparé à 3 patients non traités.

La SV95C, un indicateur de la vitesse de marche, a augmenté de près de 10% par rapport aux mesures avant traitement et de plus de 26% par rapport aux patients atteints de DMD non traités, inclus dans l'essai ou issus d'une étude d'histoire naturelle.

Ces résultats ont été confirmés en mars 2023 au congrès de la *Muscular Dystrophy Association* (MDA) : les deux doses de SGT-001 produisent une amélioration de la fonction motrice, comme l'indique l'augmentation de la SV95C, tandis que celle-ci décline chez les patients non traités et chez les patients de référence suivis dans l'étude d'histoire naturelle CINRG.

[Dreglici R.D. et al. MDA Conference mars 2023](#)

[Gonzalez P. et al. poster 83 MDA Conference mars 2023](#)

[Solid Biosciences, Press Release, 2022 Oct.](#)

Le saviez-vous ?

La SV95C : un critère fonctionnel issu de mesures digitales

La SV95C (*stride velocity 95th centile*) ou vitesse de foulée au 95^e centile est une variable qui objective la vitesse de marche maximale grâce à un appareil électronique portable nommé SYDE (une version modernisée de l'Actimyo) constitué de deux bracelets connectés. La SV95C est reconnue depuis 2019 par l'Agence européenne des médicaments (EMA) comme critère d'évaluation secondaire des essais cliniques pour les patients atteints de myopathie de Duchenne âgés de cinq ans et plus. Son intérêt est qu'elle rend compte, dans la vie quotidienne, des capacités du patient à bouger et avec quelle vitesse, et d'en mesurer les progrès rapides. Elle pourrait d'ailleurs être requalifiée en critère de mesure primaire.

[Haberkamp M. et al. Neuromuscul Disord. 2019 Jul.](#)

Les effets durables 3 ans après le traitement

Des résultats à 3 ans chez 6 patients traités à plus faible dose dans l'essai IGNITE-DMD montrent un maintien des performances fonctionnelles (score NSAA, test de 6 minutes de marche), des capacités respiratoires, tout comme des mouvements en général évalués à domicile par le questionnaire PODCI, comparé à l'histoire naturelle des patients.

[Dreglici R.D. et al. Poster 81. MDA conference mars 2023](#)

L'échelle North Star Ambulatory Assessment (NSAA)

permet de mesurer la capacité des patients à réaliser diverses activités (marcher, courir, sauter, monter des escaliers, se relever du sol...). Cette échelle permet d'obtenir une traduction assez précise de l'expérience des patients dans la vie quotidienne.

Le questionnaire PODCI (Pediatric Outcomes Data Collection Instrument) est un outil américain qui permet de mesurer l'état de santé sur le plan fonctionnel d'enfants atteints de maladies musculo-squelettiques.

Le SGT-003, une seconde génération qui cible mieux les muscles

Solid Biosciences développe le SGT-003, un produit de thérapie génique micro-dystrophine proche du SGT-001, mais avec un vecteur modifié, l'AAV-SLB101, pour atteindre plus directement les cellules musculaires.

Les études précliniques dans des souris *mdx* et des cellules musculaires de patients atteints de DMD le confirment avec l'augmentation de la production de micro-dystrophine après traitement avec le SGT-003.

La capacité du SGT-003 à mieux cibler les tissus musculaires, sans rejoindre à l'excès d'autres tissus comme le foie, permettrait de réduire la dose de vecteur à injecter tout en gagnant en efficacité. Un essai clinique devrait bientôt démarrer : les demandes d'autorisation sont examinées par la FDA.


[Solid Biosciences, Communiqué de presse, 17 octobre 2022](#)




RGX-202 (Regenxbio) **Nouveau !**

Le laboratoire américain *Regenxbio* développe un produit de thérapie génique associant un vecteur AAV8 « maison », une micro-dystrophine contenant le domaine C-terminal étendu de la protéine et un promoteur Spc5-12 spécifique des muscles squelettiques et cardiaque. Le RGX-202 administré à des souris *mdx*, modèle de DMD, a permis la production de dystrophine dans le muscle et d'améliorer la force. Fort de cette preuve de concept et des autorisations requises, *Regenxbio* a démarré un essai de phase I/II aux Etats-Unis.


Essai AFFINITY DUCHENNE de phase I/II en ouvert du RGX-202




Aux États-Unis



18 participants
(4 à 11 ans)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Jan. 2023 – Déc. 2025

NCT05693142

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

▪ **Une étude observationnelle, AFFINITY BEYOND**, est menée jusqu'en décembre 2024 en parallèle de l'essai AFFINITY DUCHENNE, pour évaluer la présence d'anticorps anti-AAV8 chez 200 patients atteints de DMD âgés de zéro à 11 ans inclus, afin d'identifier des participants potentiels pour l'essai de thérapie génique ([NCT05683379](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05683379)).

Micro-dystrophine RGX-202 : faits marquants

- **Un essai de phase I/II d'escalade de dose** qui inclut d'abord 6 patients en deux cohortes évaluant chacune une dose de produit différente ; puis inclusion d'autres patients à chaque cohorte, pour atteindre 18 participants.
- **Une seule administration de produit** par perfusion intraveineuse.
- **Les critères évalués :**
 - Une évaluation de la tolérance et de l'innocuité du RGX-202 sur 1 an.
 - Une mesure de la production de dystrophine 3 mois après le traitement.
 - Des mesures d'efficacité fonctionnelle à 1 an (NSAA, test de marche...).

[Dastgir J. et al. Neurom. Dis. 2022 Oct.](#)
[Regenxbio Communiqué de presse 23 janvier 2023](#)



Les essais de saut d'exon

Le saut d'exon appliqué à la dystrophine



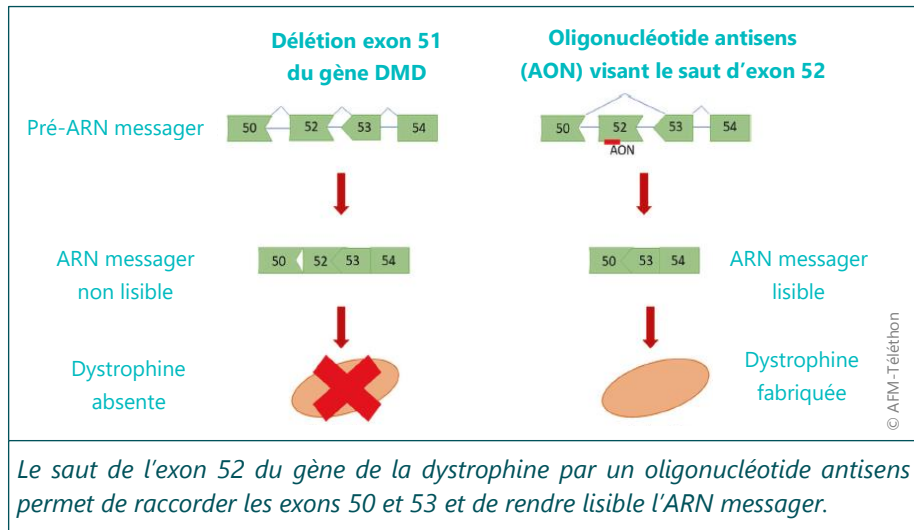
Le **saut d'exon** est une technique qui utilise des **oligonucléotides antisens** pour rétablir l'expression d'un gène dont le message était devenu illisible.

Recadrer le message d'un gène pour permettre son expression

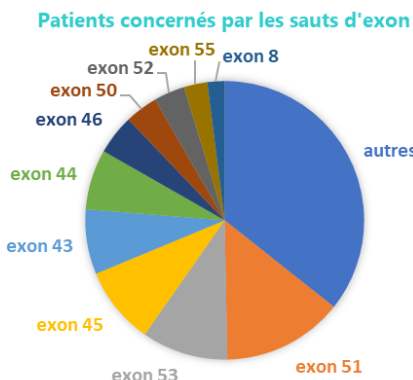
Les oligonucléotides antisens agissent pendant la formation de l'ARN messenger, une étape du processus de fabrication des protéines à partir d'un gène. Un pré-ARN messenger, copie directe du gène, est d'abord formé. Lors de sa maturation en ARN messenger, seules les parties servant à fabriquer la protéine, les exons, sont conservées et mises bout à bout. Lorsqu'un gène a perdu certains exons (on parle de délétion), cela peut décaler le cadre de lecture du message porté par l'ARN messenger. Le saut d'exon, grâce aux oligonucléotides antisens, permet de recaler ce message et de le rendre lisible pour pouvoir fabriquer la protéine correspondante.

L'ARN messenger (ARNm) est une copie de l'ADN d'un gène à partir duquel est fabriquée la protéine. L'enchaînement de nucléotides de l'ARNm dicte l'enchaînement en acides-aminés de la protéine (sa séquence), sa composition et sa structure.

Chaque gène contient une alternance de parties utiles à la fabrication de sa protéine, les **exons** (séquences codantes), et de parties non utilisées pour fabriquer la protéine : les **introns** (séquences non codantes). On appelle "codant" les portions du gène qui sont utilisées par la machinerie cellulaire comme guide de montage pour la fabrication de la protéine et donc seuls les exons sont traduits en protéine.



Le gène de la dystrophine (*DMD*) contient 79 exons. Les délétions représentent près de 70 % des anomalies génétiques de ce gène et 11 % concernent plus d'un exon. Plus de 60 % des délétions sont situées entre les exons 45 et 55, la région « hotspot » du gène *DMD*. La majorité des oligonucléotides antisens développés cible cette région. Les sauts d'exon 44, 45 et 51 concernent au total près de 30 % des patients.



Saut d'exon	Délétions du gène <i>DMD</i> potentiellement traitées
7	2-6, 8-11, 8-17, 8-43, 8-45
8	4-7, 5-7, 6-7, 3-7
17	12-16, 18, 18-20, 18-22, 18-25, 18-27, 18-29, 18-33, 18-36, 18-38, 18-41, 18-44
44	10-43, 19-43, 30-43, 35-43, 36-43, 40-43, 42-43, 45, 45-54
45	12-44, 18-44, 44, 46-47, 46-48, 46-49, 46-51, 46-53, 46-55
50	51, 51-53, 51-55
51	45-50, 47-50, 48-50, 49-50, 50, 52
52	53, 53-55, 53-57, 53-59, 53-60
53	10-52, 45-52, 46-52, 47-52, 48-52, 49-52, 50-52, 52
55	47-54, 48-54, 49-54, 50-54, 52-54, 54, 56, 56-62

WEB Duchenne.com : trouver le saut d'exon correspondant à la mutation (en anglais)



Treize oligos antisens en développement dont quatre autorisés

Actuellement, 13 oligonucléotides antisens développés par différents laboratoires sont en essais cliniques. Quatre d'entre eux ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle aux États-Unis et au Japon, mais pas en Europe pour le moment ; des essais cliniques confirmatoires sont en cours pour ces quatre oligonucléotides.

Saut d'exon ciblé	Oligonucléotide /Candidat médicament	Statut
Exon 44	<ul style="list-style-type: none"> NS-089/NCNP-02 AOC 1044 	<ul style="list-style-type: none"> Essai clinique (Japon) Essai clinique (États-Unis)
Exon 45	<ul style="list-style-type: none"> Casimersen (Amondys45® - SRP-4045) Renadirsen - DS-5141b 	<ul style="list-style-type: none"> AMM aux États-Unis Essai clinique (en France) Pas d'essai en cours
Exon 51	<ul style="list-style-type: none"> Eteplirsen (Exondys 51® -AVI-4658) SRP-5051 SQY51 DYNE-251 PGN-EDO51 	<ul style="list-style-type: none"> AMM aux États-Unis Essai clinique (en France) Essai clinique (États-Unis) Essai clinique (France) Essai clinique (États-Unis) Essai clinique (Canada)
Exon 53	<ul style="list-style-type: none"> Golodirsen (Vyondys 53® - SRP-4053) Viltolarsen (Viltepso® - NS-065/NCNP-01) WVE-N531 	<ul style="list-style-type: none"> AMM aux États-Unis Essai clinique - en France AMM Japon et États-Unis. Essai international Essai clinique (Canada, Royaume-Uni)
Exon 2	<ul style="list-style-type: none"> scAAV9.U7.ACCA 	<ul style="list-style-type: none"> Essai clinique (États-Unis)



Optimiser les oligonucléotides : une recherche constante

La forme chimique des oligonucléotides antisens (AON) agit sur leur capacité à cibler les cellules visées (muscle...) et leur efficacité à produire du saut d'exon.

Après les premiers AON, des 2'O-methyl-phosphorothioate (**2OMePS**) pas très bien tolérés, les chercheurs ont optimisé leur forme pour les rendre plus performants et moins toxiques. Place aux nouvelles générations !

- Les **PMO** (*phosphorodiamidate morpholino oligomer*) ou « **morpholino** », sont moins toxiques et plus efficaces (*eteplirsen, casimersen, golodirsen, viltolarsen, renadirsen...*), mais ils ne ciblent pas assez les tissus visés.

- Les **PMO** peuvent aussi être conjugués à d'autres composés pour mieux accéder aux muscles et pénétrer dans les cellules, afin de baisser les doses sans perdre en efficacité. Le composé conjugué peut être :

- un peptide (on obtient alors un PPMO) (ex : *SRP-5051, PGN-EDO51*)

- un fragment d'anticorps (« fab ») anti-TfR1 ... (ex : *DYNE-251, AOC 1044*)

- Les **tricyclo-ADN** ont une plus grande affinité avec l'ARNm et une meilleure résistance aux enzymes nucléaires (ex : *SQY51*).

- D'autres oligos antisens dits « **stereopures** » ont une structure chimique qui limite leur toxicité et accroît leur efficacité (ex : *WVE-N531*).

- Une autre approche consiste à utiliser un vecteur adéno-associé AAV pour acheminer, dans le muscle, un **petit ARN (snRNA) appelé U7** associé à un promoteur lui permettant d'y être produit. C'est le petit ARN U7 qui assure le saut d'exon (ex : *scAAV9.U7.ACCA (AT702)*).

Filanova G, Aartsma-Rus A. Expert Opin Biol Ther. 2023 Feb.

Egli M.,Manoharan. M. Nucleic Acids Research 2023 Mar.



NS-089/NCNP-02 (saut d'exon 44)

Parallèlement au développement du viltolarsen ciblant le saut d'exon 53, le laboratoire japonais *NS Pharma*, filiale du laboratoire *Shinyaku Co. Ltd*, développe un autre oligonucléotide antisens ciblant cette fois le saut de l'exon 44, le NS-089/NCNP-02, de type PMO.

Bien toléré et actif

Un essai clinique de phase I/II ([NCT04129294](#)) évaluait 4 doses de NS-089/NCNP-02, administrées par injection intraveineuse une fois par semaine chez 6 participants atteints de DMD et âgés de 4 à 17 ans durant 6 mois. Cet essai terminé se poursuit avec une extension en ouvert. Les premiers résultats ont été annoncés au congrès de la *Muscular Dystrophy Association* (MDA) en mars 2022. Ils montrent après 24 semaines de traitement une production de dystrophine de 10 à 15 % du taux normal aux deux doses les plus fortes (40 et 80 mg/kg). Le produit est bien supporté.

[National Center of Neurology and Psychiatry, Press release, 2022 mar.](#)

[Ishizuka T. et al. medRxiv 2023 Feb.](#)

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Extension en ouvert de l'étude phase I/II du NS-089/NCNP-02



Au Japon



6 participants
(4 à 17 ans)



Recrutement terminé



5 ans de suivi



Juin 2021 – Juillet 2026

NCT05135663

AO1044 : morpholino + anticorps (saut d'exon 44) **Nouveau !**



Avidity Biosciences développe l'AO1044, un oligonucléotide antisens morpholino conjugué à un anticorps qui se lie au récepteur de la transferrine (TfR1) situé à la surface des cellules musculaires, et facilite sa pénétration.

- L'AO1044 est évalué dans un essai clinique de phase I/II nommé EXPLORE44 ([NCT05670730](#)) en cours aux Etats-Unis auprès de volontaires sains d'abord puis de patients atteints de DMD âgés de 7 à 55 ans (marchants ou non) pour une phase qui permettra de définir la dose appropriée de produit. Les résultats de la première partie devraient sortir d'ici fin 2023.

Les données chez des modèles animaux ont été présentées au congrès de la MDA en mars 2023.

[Usue Etxaniz U. et al. MDA Conference 2023 mars](#)

Casimersen / Amondys 45® / SRP-4045 (saut d'exon 45)



Cet oligonucléotide antisens (AON) de type morpholino a été développé par *Sarepta Therapeutics*. Les essais cliniques se poursuivent.

Casimersen – Amondys 45® (SRP-4045) - faits marquants

- **Traitement autorisé (AMM conditionnelle) aux États-Unis (2021)**, le casimersen cible les anomalies répondant au saut de l'exon 45. Il est administré par voie intraveineuse, une fois par semaine.



- **Pas d'AMM en Europe** en raison de résultats d'efficacité insuffisants selon l'Agence européenne du médicament (EMA).
 - **Deux essais en cours (ESSENCE et son extension)** avec des centres en France. Des discussions sont en cours pour prolonger l'accès au médicament pour les participants aux essais.
 - Des résultats après un an de traitement chez 27 patients âgés de 6 à 13 ans :
 - les fibres musculaires contenant de la dystrophine sont 3,5 fois plus nombreuses que chez les patients contrôles, montrant un saut d'exon actif.
 - Le traitement est bien toléré y compris chez les patients non-marchants.
 - Le bénéfice clinique reste à démontrer.
- Susan Iannaccone et al. 27th Annual congress of the WMS 2022 Oct.*

Deux essais cliniques encore en cours

Essai ESSENCE de phase III du SRP-4045 et du SRP-4053
Et extnction



En France
et à l'étranger



229 participants (6 à 13 ans)



Recrutement terminé



3 ans de suivi



Sept. 2016 – Oct. 2025

NCT02500381

Phase III
Efficacité

Extension de phase III en ouvert du SRP-4045 et du SRP-4053



À l'étranger et en
France



260 participants
(7 à 23 ans)



Recrutement sur invitation



7 ans de suivi



Août 2018 – Aout 2026

NCT03532542

Renadirsen - DS-5141b (saut d'exon 45)

Développé par la société japonaise *Daiichi Sankyo*, le DS-5141 est un oligonucléotide plus résistant vis-à-vis des nucléases (enzymes qui pourraient les détruire) a plus d'affinité pour les ARNm ciblés.

- Les résultats précliniques montraient sa capacité à produire du saut d'exon 45, dans les muscles et dans le diaphragme de souris modèle *mdx*.
- Le premier essai de phase I/II du DS-5141b ([NCT02667483](#)) a concerné 7 participants atteints de DMD âgés de 5 à 10 ans. Il a été suivi d'une extension en ouvert de phase II ([NCT02667483](#)) pour ces mêmes patients. Ces essais sont terminés. Les premiers résultats montraient une production de dystrophine chez tous les patients traités, et une bonne tolérance du produit. Aucun autre essai en cours n'a démarré depuis.

Daiichi Sankyo, C. presse. jan. 2021 Ito K. et al. Curr. issues Mol. Biol. 2021 Sept.

Eteplirsén - Exondys 51® (saut d'exon 51)



Oligonucléotide antisens de type morpholino (un PMO) l'eteplirsén (Exondys 51®) est développé par le laboratoire

 Sarepta Therapeutics.



Eteplirsén - Exondys 51® (AVI 4658) : faits marquants

- Traitement autorisé aux États-Unis (AMM conditionnelle) depuis 2016, l'eteplirsén cible les anomalies répondant au saut de l'exon 51 ; il est administré par voie intraveineuse, une fois par semaine.
- Pas d'AMM en Europe à ce jour.
- **Onze essais cliniques** incluant plus de 300 patients au total, âgés entre 6 mois et 21 ans, ont été analysés. Un essai de phase III (MIS51ON) est encore en cours.
- **Les résultats de l'eteplirsén à long terme (plus de 7 ans de traitement)** chez des patients de plus de 7 ans, comparés à des contrôles, montrent :
 - une certaine efficacité sur la marche (recul de 2 ans en moyenne au moins jusque l'âge de 15 ans) indépendamment de la prise de corticoïdes,
 - un gain respiratoire (la capacité vitale diminue deux fois moins vite),
 - une bonne tolérance du traitement en général et en particulier chez les garçons jeunes (6 mois à 4 ans), un argument en faveur d'un traitement plus précoce pour gagner en efficacité, au mieux dès le diagnostic.
- **Un gain moyen de durée de vie de 5,4 ans en moyenne** : c'est le bénéfice qui ressort des données **de 575 patients traités en vie réelle** comparé à des patients contrôles (histoire naturelle). Être traité plus jeune et plus longtemps (au moins plus de 2 ans) prolongerait la survie. Celle-ci serait mieux préservée lorsque le traitement est initié avant l'âge de 28 ans.

[Exondys, EMA, 2018](#)

[Iff J. et al. 27th Annual Congress of the WMS. Oct. 2022](#)

[Mitelman O. et al. J Neuromuscular Dis. 2022 Jan.](#)

[McDonald CM. et al. J Neuromuscul Dis. 2021 Jun.](#)

L'essai MIS51ON : évaluer de fortes doses d'eteplirsén

Un essai de phase III qui recherche d'abord la dose la plus adaptée (escalade de dose de 100 et 200 mg/kg/semaine) et évalue ensuite la meilleure dose (qui sera plus élevée que les 30 mg/kg/semaine utilisés jusqu'alors dans tous les essais eteplirsén).

Phase III
Efficacité

Essai MIS51ON de phase III de l'eteplirsén à haute dose en ouvert (partie 1) et en double aveugle (partie 2)



En France
et à l'étranger



154 participants (4 à 13 ans)



Recrutement en cours



3 ans de suivi



Juil. 2020 – Nov. 2024

NCT03992430

Vesleteplirsén (SRP-5051) (saut d'exon 51)



Pour le rendre plus efficace, le laboratoire *Sarepta Therapeutics* a ajouté à l'eteplirsén un peptide qui facilite sa pénétration dans les cellules musculaires. Le PPMO obtenu, appelé SRP-5051 (vesleteplirsén) n'est injecté qu'une fois par mois, limitant la dose cumulée administrée.

[Sheikh O. & Yokata T. Archives of Toxicology. 2021 Nov.](#)



- Dans l'essai MOMENTUM, deux doses de SRP-5051 sont évaluées.

Essai MOMENTUM de phase II en ouvert du SRP-5051 dans la DMD



Aux États-Unis, Canada,
Allemagne, Belgique,
Espagne, Italie, Pays-Bas,
Royaume-Uni



62 participants
(7 à 21 ans)



Recrutement terminé



2 ans et demi de suivi



Juin 2019 – Mars 2025

NCT04004065

WEB [Momentum | Clinical Trials \(sarepta.com\)](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04004065)

Les premiers résultats de l'essai MOMENTUM présentés lors du congrès de la MDA en mars 2022 montraient, pour les deux doses de 20 et 30 mg/kg, une bonne pénétration du traitement dans le tissu musculaire et la production en 3 mois de 3 à 6% du taux normal de dystrophine.

Campbell C. et al. MDA Conference Mars 2022.

SQY51 : un tricyclo-ADN (saut d'exon 51) **Nouveau !**

Mis au point par SQY Therapeutics, un laboratoire français, le SQY51 est oligonucléotide antisens de la classe des tricyclo-ADN conçu pour avoir une affinité accrue avec l'ARN ciblé et pour mieux résister aux enzymes nucléaires. Il rejoint aussi plus facilement les organes cibles comme l'ont montré les travaux précliniques chez l'animal : après administration chez la souris et le singe, le SQY51 est bien distribué dans les muscles squelettiques et le cœur, et permet d'obtenir un bon niveau de saut d'exon.

Un premier essai monocentrique du SQY51 en cours

Le tout premier essai clinique de phase I/IIa (Avance1) évaluant le SQY51 a lieu dans un seul centre (Hôpital Raymond-Poincaré, Garches). Il permettra d'évaluer chez 12 patients marchants ou non, la sécurité d'utilisation du produit et sa tolérance, de mesurer le taux de dystrophine produite dans les muscles et d'évaluer les premiers effets fonctionnels. Une première partie dite « d'escalade de dose » de 13 semaines sera suivie d'une seconde partie de 32 semaines. Le produit est administré par perfusion intraveineuse.

SQY Therapeutics, communiqué de presse, 6 février 2023

WEB <https://www.youtube.com/watch?v=6E83e4DTYMQ>

Essai AVANCE1 de phase I/IIa en ouvert du SQY51 dans la DMD



En France
Un seul centre (Garches)



12 participants
(6 ans et plus)



Recrutement en cours



1an de suivi



Mars 2023 – Février 2025

NCT05753462



Les tricyclo-ADN agissent sur la mémoire et l'anxiété des souris

- Dans une première étude, l'administration d'oligonucléotides antisens tricyclo-ADN à des souris *mdx* ciblant l'ARNm de l'exon 23 du gène *DMD* engendre des taux de dystrophine de 10 à 30% du taux normal dans certaines régions cérébrales ; la mémoire à long terme des souris traitées est améliorée comparée à des souris témoins.
- Dans une seconde étude chez des souris *mdx52*, modèle plus représentatif de la maladie humaine, l'administration de tricyclo-ADN ciblant l'exon défectueux du gène *DMD* a rétabli l'expression de la dystrophine de 5 à 15% du taux normal dans l'hippocampe, le cervelet et le cortex cérébral des souris traitées ; la peur et l'anxiété ont été améliorées tout comme la mémoire émotionnelle.

Le pic d'expression de la dystrophine se situe entre six et 10 semaines.

[Zarrouki F. et al. Ann. Neurol. 2022 Aug.](#)

[Saoudi A. et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2023 Mar.](#)

Mieux distribuer la dystrophine dans les fibres musculaires

La quantité de dystrophine dans le muscle n'est pas le seul critère jouant sur la fonction. Sa distribution dans les cellules musculaires aussi ! Des chercheurs de l'Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines ont réalisé, avec la contribution de Généthon et de l'Institut de Myologie, des expérimentations chez des souris transgéniques qui ont permis d'observer :

- une compartimentalisation de la dystrophine à l'état naturel dans les fibres musculaires, plus encore au niveau des jonctions muscle-tendon : la quantité de dystrophine à ces endroits serait régie par la présence des noyaux, plus nombreux, alors que la protection mécanique a besoin d'être accrue, car les exigences physiques y sont plus importantes.
- après traitement des souris *mdx* avec des oligonucléotides antisens de **type tricyclo-ADN**, la dystrophine a une meilleure redistribution spatiale. Une restauration modeste de la dystrophine mais une distribution plus pertinente de celle-ci permettrait d'obtenir des effets fonctionnels plus importants.

[Morin A et al. Proc Natl Acad Sci 2023 Jan.](#)

Des petites molécules qui améliorent l'efficacité des tricyclo-ADN

- Une équipe de chercheurs de l'Université Paris-Saclay, du laboratoire *SQY Therapeutics* et de l'Hôpital Raymond-Poincaré de Garches a montré qu'une combinaison associant une petite molécule (UNC7938) (appelée *oligonucleotides enhancing compound*) aux tricyclo-ADN augmente le saut d'exon dans des souris *mdx*. UNC7938 permet le relargage des oligonucléotides captés dans les endosomes. Comparé aux tricyclo-ADN seuls, ce co-traitement parvient à multiplier par quatre le saut d'exon, dès trois jours après administration à ces souris ; deux semaines après l'injection, on retrouve trois fois plus de dystrophine dans le cœur des souris *mdx* co-traitées comparées aux tricyclo-ADN seuls. Après 3 mois, leur fonction cardiaque était comparable à celle des souris non malades.

[Bizot F. et al. Cells. 2023 Feb.](#)

Les inhibiteurs d'histone désacétylase (HDACi) aussi

La même équipe de chercheurs a également montré que l'administration d'inhibiteurs d'histone désacétylases (HDACi), une molécule qui régule l'expression des gènes, peut améliorer significativement l'efficacité du saut d'exon pour le traitement de la DMD, en augmentant la quantité de transcrits de la dystrophine. Chez la souris *mdx*, l'addition d'acide

les **fibres musculaires** sont des cellules dites « syncytiales » c'est-à-dire qu'elles viennent de la fusion puis de la maturation de plusieurs cellules (les myoblastes) et contiennent plusieurs noyaux qui se répartissent sous la membrane plasmique sur leur longueur. Mais cette répartition n'est pas uniforme.



Sacrés endosomes ! Une fois arrivés aux cellules, les oligonucléotides antisens sont captés par des endosomes, structures qui les véhiculent vers le compartiment où ils sont censés agir. Mais ils peuvent aussi les séquestrer en partie, les rendant indisponibles pour agir. Des petites molécules (ou « **oligonucleotides enhancing compound** » – **OEC**) co-administrées avec les oligonucléotides antisens peuvent les aider à se libérer des endosomes afin de rejoindre leurs cibles dans le noyau.



valproïque et de givinostat, deux HDACi, restaure jusqu'à 74 % du taux normal de dystrophine comparativement au seul traitement par oligonucléotide antisens induisant le saut d'exon.


[Bizot F. et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2022 Nov.](#)

DYNE-251 : morpholino + anti-TfR1 (saut d'exon 51) **Nouveau !**


 Développé par le laboratoire *Dyne Therapeutics*, DYNE-251 est un oligonucléotide antisens de type morpholino, conjugué à un  anticorps qui se lie au récepteur de la transferrine (TfR1) situé à la surface des cellules musculaires, ce qui facilite sa pénétration. Son efficacité dans des souris modèles de DMD a été démontrée.

Un premier essai clinique en cours chez l'enfant et l'adolescent


Essai DELIVER de phase I/II en double aveugle dans la DMD




**Aux États-Unis, Canada,
Belgique, Espagne,
Royaume-Uni**




46 participants (4 à 16 ans)



Recrutement en cours



5 ans de suivi





Aout 2022 – Nov. 2026

NCT0552488

WEB [Dyne Therapeutics Communiqué de presse 6 septembre 2022](#)

PGN-EDO51 : morpholino + peptide (saut d'exon 51) **Nouveau !**

 Mis au point par le laboratoire *PepGen*, le PGN-EDO51 est un oligonucléotide antisens de type morpholino, conjugué avec un  peptide Pip6 de dernière génération. Cet oligo antisens a une certaine affinité pour les muscles squelettiques, le muscle cardiaque, les muscles lisses et le système nerveux central.

Un essai positif chez des volontaires sains au Canada

- Quatre doses différentes de PGN-EDO51 ont été évalués chez 32 volontaires sains en comparaison d'un placebo, à partir d'une seule injection de produit, par perfusion intraveineuse.

Dans des biopsies de muscles réalisées 10 et 28 jours plus tard, la quantité de PGN-EDO51 produite serait proportionnelle à la dose injectée, tout comme le taux de saut d'exon : de 1,5 à 2 % pour la plus forte.



Le produit est bien toléré et les effets secondaires modérés et réversibles.

- Un nouvel essai de phase II chez des patients atteints de DMD a été annoncé par laboratoire *PepGen* pour le dernier semestre 2023.

[Larkindale J. et al. Abstract 1038, 26^{ème} congrès annuel de l'ASGCT Mai 2023](#)

[PepGen communiqué de presse 18 mai 2023](#)

Golodirsén /Vyondys 53®/ SRP-4053 (saut d'exon 53)

 Le SRP-4053 est un oligonucléotide antisens de type morpholino développé par *Sarepta Therapeutics*. 

Golodirsén - Vyondys 53® (SRP-4053) - faits marquants

- **Traitement autorisé aux États-Unis (AMM conditionnelle)** depuis 2019, le golodirsén cible les anomalies répondant au saut de l'exon 53 ; il est administré par voie intraveineuse, une fois par semaine.
- **Pas d'AMM en Europe** (résultats d'efficacité insuffisants selon l'EMA).



- Un essai clinique international (ESSENCE, [NCT02500381](#)) et son extension en ouvert ([NCT03532542](#)). Des discussions sont en cours pour prolonger l'accès au médicament pour les patients inclus dans les essais.
 - **Des résultats d'efficacité sur près de 4 ans** chez 25 patients âgés de 6 à 15 ans datant de 2022 (pas de mise à jour récente), montrant :
 - une production significative de dystrophine dans le muscle,
 - un ralentissement du déclin de la marche et de la respiration.
- Servais L. et al. Nucleic Acid Ther. 2022 Jan.*

Viltolarsen / Vilteps[®] / NS-065/NCNP-01 (saut d'exon 53)



Le NS-065/NCNP-01 est un oligonucléotide antisens morpholino (PMO pour *phosphorodiamidate morpholino oligomer*) ciblant le saut de l'exon 53. Développé par le laboratoire japonais *Shinyaku Co. Ltd*, *NS Pharma* et le *National Center of Neurology and Psychiatry*, sa composition chimique a été optimisée pour mieux cibler les pré-ARNm.

Viltolarsen - Vilteps[®] (NS-065/NCNP-01) : faits marquants

- Une AMM conditionnelle au Japon et aux États-Unis (2020) dans la DMD.
 - Un programme d'accès post-AMM (USA) et quatre essais confirmatoires.
 - **Des résultats fonctionnels positifs publiés, après 4 ans de traitement**
 - Issus des essais de phase II terminés ([NCT02740972](#) - [NCT03167255](#)) ;
 - Deux doses évaluées (40 et 80 mg/kg) en perfusion hebdomadaire chez seize participants âgés de 4 à 10 ans à l'inclusion, comparés à des patients contrôles de la cohorte d'histoire naturelle CINRG ;
 - **Après deux ans de traitement, stabilisation de la fonction motrice** des patients traités et après 4 ans, la maladie ralentit sa progression de manière significative chez ces mêmes patients.
- (Les mesures fonctionnelles portent sur la rapidité à se relever du sol, à monter les marches, à marcher 6 minutes, ainsi que le score NSAA).
- **Une bonne tolérance et un bon profil d'innocuité du viltolarsen**
 - Une production de dystrophine significative dans les cellules musculaires, localisée au niveau de la membrane, après traitement.

Clemens PR. et al. J Neuromuscul Dis. 2023 May.

Clemens PR. et al. J Neuromuscul Dis. 2022 Jul.

WEB | <https://www.vilteps.com/patient/about-vilteps>

L'évaluation du viltolarsen se poursuit dans la DMD.

■ Un programme d'accès post-AMM aux États-Unis

Des patients âgés entre 3 et 12 ans éligibles au saut d'exon 53 peuvent être traités avec le viltolarsen/vilteps (perfusion hebdomadaire de 80 mg/kg) et suivis dans le cadre de ce programme ([NCT04337112](#)).

■ Un essai de phase IV en vie réelle aux États-Unis et au Canada

L'essai **VILT-502** inclut 9 participants déjà traités dans l'essai de phase II terminé, qui poursuivent leur traitement avec le viltolarsen et leur suivi pendant 10 ans ; fin de l'essai prévue en octobre 2032 ([NCT04687020](#)).

■ Trois essais internationaux chez des patients marchants ou non

- L'essai **Galactic53** de phase II du viltolarsen inclut 20 participants de 8 ans et plus, marchants ou non, avec 1 an de suivi ; fin de l'essai prévue en septembre 2023 ([NCT04956289](#)).

- Les essais **RACER 53** de phase III en double aveugle et **RACER53-X**, son extension en ouvert (recrutements terminés) qui incluent 74 participants âgés de 4 à 7 ans, marchants, pour un suivi total de 3 ans ; fin en décembre 2024 ([NCT04060199](#)) et juin 2026 ([NCT04768062](#)).



Phase IV
Pharmacovigilance

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité



WVE-N531 (saut d'exon 53)

 Développé par la société *Wave Life Sciences*, le WVE-N531 vise le saut de l'exon 53. C'est une nouvelle génération  d'oligonucléotides antisens dont la structure chimique a été modifiée pour limiter la toxicité. Ils sont dits « *stereopure* ».

Essai de phase I/II en ouvert du WVE-N531 dans la DMD



Canada, Royaume-Uni



**15 participants
(5 à 18 ans)**



Recrutement en cours



8 semaines de suivi



Sept. 2021 – déc. 2022

NCT04906460



Un essai **en ouvert** est un essai thérapeutique dans lequel les médecins et les participants ont connaissance du traitement à l'essai.


Des premiers résultats modestes

La première partie de l'essai concerne 3 garçons ambulants, ayant reçu des doses croissantes de WVE-N531 sur 6 semaines. L'analyse de leurs muscles montre, 6 semaines après la 1^{ère} dose, que le produit atteint les noyaux des cellules ; le taux moyen de saut d'exon est de 53 % et la production de dystrophine de 0,27% du taux normal.

Wave Life Science, Communiqué de presse, 19 décembre 2022.


scAAV9.U7.ACCA (AT 702) : duplication de l'exon 2

 Le scAAV9.U7.ACCA est un produit de « thérapie génique-antisens » destiné à produire une molécule de saut d'exon dans  les cellules musculaires. Il cible notamment les duplications de l'exon 2, l'une des plus fréquentes chez les patients atteints de DMD.


 **Une solution « longue durée ».**
Le scAAV9.U7.ACCA combine un vecteur viral AAV9 et un petit ARN U7, doté d'un promoteur qui permet de produire dans les cellules l'oligonucléotide antisens. Une seule administration du scAAV9.U7.ACCA suffit pour en pérenniser la production.

- Le *Nationwide Children's Hospital* a développé le scAAV9.U7.ACCA et a montré la faisabilité de cette approche dans des modèles de souris de myopathie de Duchenne. Un essai de phase I/II a été mis en place avec le laboratoire *Astellas Gene Therapies*, désormais retiré du projet.


Essai de phase I/II du scAAV9.U7.ACCA dans la DMD




Aux États-Unis




**3 participants
(6 mois à 13 ans)**



Recrutement terminé



2 ans de suivi



Janv. 2020 – Nov. 2025

NCT04240314

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Les données du plus jeune des trois participants, traité à l'âge de 7 mois, montrent que 12 mois après le traitement, l'expression de la dystrophine dans ses muscles reste élevée, avec un taux de 88 % par rapport au taux normal, un point encourageant pour la poursuite des essais.

Waldrop M.A. et al. Abstract 802, 26^{ème} congrès annuel de l'ASGCT Mai 2023



La translecture des codons stop

Forcer le passage des codons stop

Un peu moins de 15 % des personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne ou de Becker ont des anomalies du gène *DMD* de type « non-sens », produisant un « codon stop » prématuré dans l'ARN messager (ARNm) qui stoppe la fabrication de la dystrophine.

Un **codon stop** est un codon, c'est-à-dire un morceau d'ADN formé de trois bases (trois "lettres") qui désigne la fin du message génétique et qui détermine, par conséquent, la fin de la synthèse de la protéine.

L'**ARN messager** (ARNm) est une copie de l'ADN d'un gène à partir duquel est fabriquée la protéine. L'enchaînement de nucléotides de l'ARNm définit l'enchaînement en acides-aminés de la protéine (sa séquence), sa composition et sa structure.

▪ **La translecture des codons stop.** Des molécules sont capables de forcer ces codons stop pour permettre la production d'une dystrophine normale. Cette stratégie thérapeutique opère au niveau de l'ARNm, permettant à la machinerie cellulaire d'assembler les acides aminés de la protéine malgré le signal stop. Elle cible uniquement les anomalies du gène *DMD* de type non-sens aboutissant à un codon stop prématuré.

L'ataluren (Translarna®, PTC-124)

L'**ataluren** est une application directe de cette approche. Cette molécule développée par la société *PTC Therapeutics* est utilisée dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker pour restaurer la production d'une **dystrophine fonctionnelle**.

Le Translarna® (ataluren)		
<p>Une indication précise</p>  <ul style="list-style-type: none"> • La dystrophie musculaire de Duchenne due à des mutations non-sens du gène <i>DMD</i> • Dès l'âge de deux ans. • AMM conditionnelle européenne. 	<p>Un mode d'action innovant</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Parvenir à lire les ARN messagers du gène <i>DMD</i> en dépit de la présence de codons stop • Pour produire une dystrophine fonctionnelle. 	<p>Une prise quotidienne</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Des granulés à mélanger avec de l'eau ou un aliment liquide • À prendre par la bouche matin, midi et soir tous les jours

© AFM-Téléthon

Une **autorisation temporaire d'utilisation** ou ATU peut être délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour un nouveau médicament, en attendant l'obtention de son autorisation de mise sur le marché. Cette procédure exceptionnelle concerne uniquement les médicaments destinés à prévenir ou soigner des maladies graves ou rares, pour lesquels il n'existe pas d'autres traitements appropriés. Un médicament sous ATU ne peut être délivré que par une pharmacie hospitalière.

Ataluren – Translarna® : faits marquants

- **L'AMM conditionnelle européenne est renouvelée** jusqu'au 5 août 2023. Elle dépend de l'interprétation des derniers résultats de l'étude confirmatoire.
- **En France, la prescription se fait** dès l'âge de 5 ans, en milieu hospitalier (dispositif post-ATU), et au cas par cas dès l'âge de 2 ans ainsi qu'aux patients non-marchants et aux femmes atteintes de dystrophinopathie.
- **Les résultats de l'étude de phase III confirmatoire (NCT03179631)** annoncés en juin 2022 indiquent, outre que le profil de sécurité reste bon :
 - un ralentissement de la vitesse de progression de la maladie ;
 - des performances au test de 6 minutes de marche ne s'améliorent pas chez les enfants entre 7 et 16 ans ayant conservé la marche (mais non stabilisés) ;
 - les patients marchant 300-400 mètres avant traitement en retirent plus de bénéfices.
- **Les résultats de l'étude de suivi STRIDE** (en vie réelle) publiés en avril 2023 montrent un gain de marche de 4 ans et un recul du déclin respiratoire de 2 à 2 ans et demi (patients âgés de 5 ans et plus dont 70% marchaient). *PTC Therapeutics Communiqué de presse 20 juin 2022*
Mercuri E. et al. J Neurol. 2023 Apr.

WEB <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/translarna>


WEB https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118134/fr/translarna-ataluren

WEB [Translarna : résumé des caractéristiques du produit](#)




Le registre européen STRIDE toujours en cours


Registre européen STRIDE, suivi clinique de routine




14 pays européens dont la France




**316 participants
(2 ans et plus, garçons et filles)**



Recrutement terminé



5 ans de suivi



Avril 2015 – Mai 2025

NCT02369731

Les données du registre européen Stride à la loupe

Au 31 janvier 2022, 307 patients de 14 pays étaient suivis dans le registre (17 consultations neuromusculaires françaises concernées).

- Chez ces patients, les premiers symptômes de la maladie sont apparus vers l'âge de 3 ans et le diagnostic a été posé à 4 ans et demi en moyenne.
- Les données de 268 d'entre eux (âgés de 5 ans et plus et dont 70 % étaient ambulants) ont été utilisées pour l'évaluation de l'ataluren.
- Le traitement a été administré pendant 4 ans et demi en moyenne.
- Il retarde significativement l'âge à la perte de la marche de 4 ans et le déclin respiratoire (capacité vitale forcée) de près de 2 ans et demi.
- L'ataluren est bien supporté, avec des événements indésirables légers.

Mercuri E. et al. J Neurol. 2023 Apr.

Trois essais toujours en cours

- Un essai de phase III aux Etats-Unis : 160 participants de tous âges, marchants ou non pour un suivi de 8 ans sous traitement ([NCT01247207](#)).
- L'essai international confirmatoire de phase III : 360 participants âgés de plus de 5 ans pour un suivi de près de 4 ans ([NCT03179631](#)).
- Une étude de phase II aux Etats-Unis chez les tous petits : 10 participants de 6 mois à deux ans ([NCT04336826](#)).

Phase III
Efficacité


Phase II
Effet/Dose

Des essais de thérapie cellulaire

Apporter des cellules souches qui soignent

La thérapie cellulaire consiste à remplacer les cellules malades par des cellules souches saines. Dans la dystrophie musculaire de Duchenne, transplanter des cellules souches devrait favoriser la régénération du muscle et améliorer la fonction motrice. Plusieurs essais sont en cours.

CAP-1002 : des cellules souches cardiaques toujours à l'essai

 La thérapie cellulaire développée par le laboratoire américain *Capricor Therapeutics* vise à favoriser la régénération cellulaire du tissu musculaire cardiaque en utilisant des cellules souches cardiaques de donneurs. Le traitement CAP-1002 est administré dans les artères irriguant le cœur, et des effets sur le cœur et les membres supérieurs sont recherchés. Deux essais, **Hope-2 et 3** (pour *Halt cardiomyOPathy progrEssion*), sont toujours en cours chez plus de 80 patients au total, marchants ou non.

Les résultats de l'essai Hope-2 du CAP-1002 publiés en 2022 montraient une amélioration significative de la force des doigts, de la préhension,

*Les **cellules souches** possèdent à la fois la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches (auto-renouvellement) et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (cellules sanguines, cellules du foie, cellules musculaires...).*



plus largement de la motricité globale des membres supérieurs (épaule, bras, main) ainsi qu'une amélioration de la morphologie cardiaque.

[McDonald C. et al. The Lancet. 2022 Mar.](#)

Essai HOPE-2-OLE de phase II en ouvert, extension de HOPE-2



Aux États-Unis



13 participants (10 ans et +)



Recrutement sur invitation



1 an de suivi



Juillet 2020 – Mars 2024

NCT04428476

Phase III
Efficacité

Essai HOPE-3 de phase III en double aveugle



Aux États-Unis



68 participants (10 ans et +)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Mai 2022 – Décembre 2025

NCT05126758

Le DT-DEC01 : des cellules chimériques exprimant la dystrophine

Le laboratoire américain *Dystrogen Therapeutics* a développé une approche de thérapie cellulaire, le DT-DEC01, qui repose sur l'utilisation de cellules chimériques exprimant la dystrophine, créées à partir de la fusion de deux myoblastes (cellules souches précurseurs des cellules musculaires), l'un provenant d'un donneur sain et l'autre de patients atteints de DMD, traités ensuite par les cellules chimériques « personnalisées » ainsi obtenues.

- Des résultats précliniques obtenus chez des souris *mdx/scid* modèle de DMD, après 180 jours d'administration du DT-DEC01 avaient montré une restauration de l'expression de la dystrophine et une amélioration cardiaque, respiratoire et musculaire.

[Siemionow, M. et al. Stem Cell Reviews and Reports 2022 May.](#)

- Une étude encore en cours, évalue le DT-DEC01 chez trois garçons âgés entre six et quinze ans (un seul d'entre eux ayant déjà perdu la marche). Ils ont reçu une seule injection intra-osseuse du traitement DT-DEC01. Six mois plus tard les performances au test de 6 minutes de marche (6MWT) des deux d'entre eux encore marchants, se sont améliorées ainsi que leurs capacités fonctionnelles (évaluation fonctionnelle globale NSAA). Les trois participants ont réalisé de meilleurs scores aux tests PUL évaluant la mobilité, la force musculaire et la résistance à la fatigue des membres supérieurs après le traitement, comparés aux scores initiaux. Le traitement est bien toléré sans effet indésirable jusqu'à 14 mois après le traitement.

[Heydemann A. et al. Stem Cell Rev Rep. 2023 Mar.](#)

Les **myoblastes** sont les cellules précurseurs des cellules musculaires.



Transplantation de myoblastes : une autre approche à l'essai

Un essai en cours au Canada jusqu'en 2024 évalue l'innocuité et l'efficacité de la transplantation de myoblastes (issus de prélèvements de muscles de donneurs et maintenus en congélation) dans un muscle du bras d'un receveur atteint de DMD, tandis qu'une solution salée est injectée dans le même muscle du bras opposé (contrôle). La greffe est placée sous le contrôle de médicaments immunosuppresseurs. La force des muscles est mesurée 3 et 6 mois après la greffe.

Essai de phase I/II de myoblastes dans la DMD



Au Canada



10 participants (16 ans et +)



Recrutement en cours



6 mois de suivi



Mai 2014 – Janv. 2024

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

NCT02196467

Des essais cliniques pour agir sur le muscle

D'autres approches thérapeutiques dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker consistent à cibler les conséquences des anomalies du gène *DMD* sur la santé du muscle.

- **Stimuler la production des molécules ou protéines** qui vont remplacer fonctionnellement la dystrophine, comme l'utrophine, directement ou indirectement via la thérapie génique...
- **Corriger ou diminuer les manifestations de la maladie** : augmenter la masse musculaire, réduire la fibrose, améliorer la force musculaire, prévenir l'atteinte cardiaque, réduire l'inflammation ou diminuer le stress oxydatif...

Stimuler l'utrophine



Très similaire à la dystrophine (elle s'en rapproche à 80%), l'utrophine est une protéine naturellement produite par le corps humain lors de la formation des muscles et codée par le chromosome 6. Quand le muscle arrive à maturité, **l'utrophine passe le relais à la dystrophine** dans les cellules musculaires et sa production est réprimée. Dans les muscles dystrophiques, il existe une petite production d'utrophine et l'idée de stimuler cette production continue de faire son chemin dans les projets de recherche. Des travaux montrent d'ailleurs que l'absence d'utrophine accroît la sévérité de la maladie.

[Guiraud S. & Davies K. Med. 2023 Apr.](#)

Thérapie génique GALGT2



Le gène GALGT2 code une enzyme de la jonction neuromusculaire impliquée dans le transfert de sucre (glycosylation) sur des molécules comme le dystroglycane, afin de les rendre actives.

Dans des modèles de souris et de grand singe, augmenter l'expression de *GALGT2* stimule aussi celle de l'utrophine et améliore la maladie.



Des résultats d'un essai de thérapie génique de phase I/II toujours en cours qui évalue cette approche développée par l'équipe du Pr Kevin Flanigan (*Nationwide children's hospital* - États-Unis) chez 2 patients, ont été publiés fin 2022. Le produit a été injecté localement dans les vaisseaux de chaque cuisse des deux participants (à faible dose pour celui âgé de 9 ans et à forte dose pour celui de 7 ans).

Deux ans après l'injection, le traitement est bien toléré.

Le taux de protéine GALGT2 a augmenté par rapport au taux initial, dans les biopsies de muscles analysées trois ou quatre mois après le traitement.

Côté efficacité, la fonction motrice s'est améliorée chez le plus jeune participant, traité à forte dose, mais pas chez le second plus âgé et traité à faible dose. Le petit nombre de patients ne permet pas de tirer des conclusions sur un effet thérapeutique mais ces résultats orientent les futurs essais.

L'essai de phase I/II de thérapie génique du gène GALGT2 dans la DMD évaluant cette approche est toujours en cours aux États-Unis avec ces deux patients. Il devrait se terminer en octobre 2023 ([NCT03333590](#)).

[Flanigan KM. Et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2022 Sep.](#)

La tubastatine A inhibe HDAC6 et augmente aussi l'utrophine

L'équipe de Laurent Schaeffer à Lyon, en collaboration avec une équipe canadienne d'Ottawa, a montré que l'administration de la tubastatine A (TubA), un inhibiteur d'histone désacétylase 6 (HDAC6), à des souris *mdx*, améliore leur force, diminue l'atrophie musculaire et la fibrose, augmente le taux d'utrophine et de bêta-dystroglycane et restaure le réseau de microtubules et l'organisation de la jonction neuromusculaire. Ces effets passent par une action plus ciblée sur le muscle via la voie de signalisation du TGF- β et une action sur Smad3 qui permet d'augmenter la croissance du muscle.

[Osseni, A. et al. Nat Commun 2022 Nov.](#)

Augmenter la masse de muscle en bloquant la myostatine



La myostatine est un inhibiteur de la croissance musculaire produit naturellement par le corps humain. Des pistes thérapeutiques explorent sa répression pour favoriser la croissance du muscle et limiter sa dégénérescence.

Chez la souris *mdx* modèle de DMD, supprimer la myostatine atténue la dystrophie musculaire. Chez l'homme, augmenter la masse de muscle ne suffit pas à améliorer sa fonction.

Le givinostat à l'essai dans la DMD



Le givinostat agirait sur le muscle par une cascade d'actions impliquant d'abord l'inhibition des histones désacétylases (HDAC), des enzymes qui activent ou répriment certains gènes. Ainsi, il augmenterait notamment la production de follistatine, une protéine du muscle qui agit contre la myostatine et augmente la masse musculaire.

Perte de la marche plus tardive et préservation de la respiration

- Les derniers résultats de l'essai EPIDYS de phase III ([NCT02851797](#)) qui comparait le givinostat avec un placebo ont été annoncés fin juin 2022. L'essai international qui a eu lieu aussi en France, concerne 179 garçons



d'un âge moyen de 9 ans et les résultats portent sur 120 d'entre eux traités pendant 18 mois. Ils montrent un déclin moins important des capacités motrice de ces derniers, comparé au groupe placebo (test de montée de 4 marches). Les scores des tests fonctionnels globaux (échelle NSAA) et la vitesse pour se relever du sol vont dans le même sens.

Des résultats précédents avaient montré un gain de capacité à la marche de 2,5 ans chez les participants traités avec le givinostat et des corticoïdes en traitement de fond, comparés à ceux sous corticoïdes seuls suivis dans l'étude d'histoire naturelle du CINRG. Le givinostat diminue l'infiltration de graisse dans le muscle. Il est aussi bien toléré.

[Italfarmaco Communiqué de presse 25 juin 2022](#)

[Italfarmaco Communiqué de presse 22 février 2021](#)

Extension de la phase II/III du givinostat dans la DMD



**En France
et à l'étranger**



**206 participants
(7 ans et +)**

Recrutement sur invitation

1 an de suivi

Oct. 2017 – Déc. 2023

NCT03373968


Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

Givinostat et dystrophie musculaire de Becker : résultats mitigés...

Dans la DMB, le givinostat ne réduit pas la fibrose dans les tissus musculaires, critère principal à atteindre pour mesurer son efficacité. Les résultats fonctionnels vont dans le même sens. C'est ce que révèlent les données de l'essai de phase III ([NCT03238235](#)) terminé sur 51 participants italiens et néerlandais, d'âge moyen 37 ans et demi, traités pendant un an, comparé à un groupe placebo. Par ailleurs le givinostat génère des effets indésirables légers ou modérés. Ils ont conduit onze participants à arrêter l'essai contre un seul dans le groupe placebo. Point positif, les images du muscle obtenues par résonance magnétique (IRM) montrent une stabilisation de la fraction de graisse dans la cuisse, notamment le quadriceps, sous givinostat, alors qu'elle augmente sous placebo.

[Comi GP. et al. Front Neurol. 2023 Jan.](#)

 **Une bactérie pour exprimer la myostatine humaine chez la souris**

Le BLS-M22 est constitué d'une bactérie lactique (*Lactobacillus casei*) contenant un vecteur exprimant une myostatine humaine modifiée. Administré par voie orale chez des souris *mdx*, ce produit augmente la quantité d'anticorps anti-myostatine chez ces souris. Le poids des souris traitées augmente et leur fonction motrice s'améliore. La sécurité et l'efficacité thérapeutique doit encore être évalué chez l'humain. Une étude de BLS-M22 a eu lieu chez des volontaires sains.

[Sung DK. et al. Int J Mol Sci. 2022 Aug.](#)



Lutter contre la perte de muscle

Le Sarconeos (BIO101) : un nouveau protocole soumis en 2023

Développé par le laboratoire Biophytis, le Sarconeos (BIO101) est une molécule qui lutte contre la perte de masse musculaire liée à l'âge (sarcopénie) et dans les maladies neuromusculaires. Elle favoriserait la régénération du muscle et le maintien de la force musculaire en stimulant la synthèse de protéines et la production d'énergie.

- Le plan de développement clinique baptisé MYODA de ce produit avait été autorisé aux États-Unis par l'agence américaine du médicament (FDA) puis en Belgique en mars 2020 avec un protocole d'essais continus de la phase I à la phase III.

L'étude MYODA a été finalement repoussée. Une demande d'autorisation d'une étude de phase I/II pour les patients atteints de DMD non-marchants, avec atteinte respiratoire sera déposée fin 2023.

- Soutenues par l'AFM-Téléthon, des études précliniques chez des souris modèles de DMD traitées avec le Sarconeos (BIO101) avaient donné des résultats positifs sur le muscle, la mobilité et la fonction respiratoire.

[Myopathie de Duchenne : programme clinique MYODA – Biophytis](#)

WEB 1 minute pour comprendre : la sarcopénie | AFM-Téléthon

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

L'AP-13 : une hormone pour stimuler la régénération des muscles

Peptide de 13 acides aminés, l'AP-13 est une isoforme d'une hormone, l'apeline, qui a de nombreuses fonctions dans l'organisme, comme celle d'améliorer l'utilisation de sucre dans les muscles squelettiques ou de favoriser la formation des vaisseaux sanguins. Des chercheurs canadiens et suisses ont montré que l'AP-13 était capable de mobiliser l'activité des cellules souches musculaires chez des souris modèles de dystrophies musculaires pour favoriser la régénération du muscle. Ce qui, d'après les auteurs, en fait un bon candidat thérapeutique pour stimuler la réparation du muscle dans les dystrophies musculaires.

[Le Moal E. et al. bioRxiv 2022 Sept.](#)

Réduire la fibrose



La dégénérescence du muscle s'accompagne d'un remplacement du tissu musculaire par du tissu fibreux cicatriciel non élastique. Ce mécanisme fait partie du processus dystrophique de nécrose/régénération du muscle. Une piste thérapeutique est de limiter la fibrose pour préserver le muscle et lui conserver sa force.

Le tamoxifène : l'essai TAMDMD non concluant



Le tamoxifène est un antiœstrogène utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement de certains cancers, notamment du sein. C'est une molécule dite « repositionnée » dans la DMD car déjà utilisée dans d'autres maladies. Le tamoxifène a été évalué dans la DMD.

Un essai de phase III (TAMDMD) avait été mis en place avec deux centres en France pour évaluer le tamoxifène dans la DMD (NCT03354039).

Tamoxifène dans la DMD : faits marquants

- L'essai TAMDMD de phase III est terminé :**

- 93 patients (6,5 à 12 ans) atteints de DMD marchants sous corticothérapie, et 16 à 20 patients (10 à 16 ans) non-marchants non traités par corticoïdes.



- traitement à 20 mg/jour de tamoxifène pendant 11 mois.
 - **Il n'apporte pas de preuve d'efficacité du tamoxifène.**
 - Le tamoxifène est bien toléré après plus de 2 ans de traitement.
 - L'évolution de la maladie des patients traités n'est pas différente de celle des patients non traités.
 - L'association *Duchenne UK*, qui avait soutenu la mise en place de l'essai TAMDM, a annoncé ces résultats le 22 juillet 2022 et précisé ne pas poursuivre le développement de cette approche. Une publication est en cours de préparation.
 - Le tamoxifène n'a pas d'AMM dans les myopathies de Duchenne/Becker.
 - Son administration hors AMM nécessite un suivi médical.
- [Duchenne UK Press release 2021 sept.](#)
[Duchenne UK Press release 2022 jul.](#)

Une revue publiée en novembre 2022 fait le point sur les travaux portant sur le tamoxifène dans la DMD.

Botti V. et al. Front Pharmacol. 2022 Nov.

Le pamrevlumab (FG-3019) : les essais se poursuivent



Le pamrevlumab est développé par le laboratoire *FibroGen*. C'est un anticorps monoclonal qui inhibe la fibrose et améliore la fonction musculaire des souris *mdx* modèles de dystrophie musculaire de Duchenne. Ce candidat médicament a reçu la désignation de médicament orphelin aux États-Unis en 2019 (FDA).


FibroGen Communiqué de presse du 15 avril 2019

Deux essais cliniques du pamrevlumab de phase III toujours en cours


Ces essais en double aveugle contre placebo ont lieu notamment en France, chez des patients atteints de DMD et traités parallèlement avec des corticoïdes. Le produit est administré par voie intraveineuse.

La désignation de médicament orphelin est attribuée par les autorités de santé à un candidat médicament développé pour soigner une maladie rare. Cette procédure encourage le développement de traitements pour les maladies rares. Les essais cliniques du candidat médicament chez des personnes malades devront apporter les preuves d'efficacité, de tolérance et de qualité exigés pour l'attribution future d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'entreprise pharmaceutique dont un produit est désigné médicament orphelin bénéficie de conditions facilitatrices aux différentes étapes du développement.


Essai de phase III du pamrevlumab (FG-3019) dans la DMD chez les patients ambulants




En France
(Strasbourg, Garches, I-motion/paris)
Europe et États-Unis




70 participants (6 à 11 ans)



Recrutement terminé



1 an de suivi




Déc. 2020 – Mars 2024


NCT04632940

Phase III
Efficacité


Essai de phase III du pamrevlumab (FG-3019) dans la DMD chez les patients non ambulants




En France
(Strasbourg, Garches, I-motion/paris)
Europe et États-Unis




92 participants (plus de 12 ans)



Recrutement terminé



1 an de suivi



Juillet 2020 – Mai 2024

NCT04371666

Un autre essai du pamrevlumab est en cours aux États-Unis.

Cet essai de phase II concerne des patients de plus de 12 ans, marchants ou non, avec un suivi de 2 ans ([NCT02606136](#)).



Réduire l'inflammation



Dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une inflammation chronique des muscles contribue à la nécrose des fibres musculaires. Plusieurs anti-inflammatoires sont à l'étude pour la limiter tout comme la nécrose musculaire et protéger les muscles.

Les corticoïdes : une valeur sûre malgré les effets secondaires

La prednisone/prednisolone et le deflazacort sont utilisés dans la DMD, en corticothérapie orale au long cours dès l'âge de 4 à 5 ans. Ce traitement précoce fait partie des recommandations médicales, en complément des autres moyens de prise en charge.

- Prescrit dès l'enfance, il permet de retarder la perte de la marche de 3 ans en moyenne et de protéger les fonctions respiratoires et cardiaques.
- Une prise continue (0,75 mg/kg/jour) ou intermittente (10 jours de traitement à la même dose, suivis de 10 jours sans traitement et ainsi de suite) peut être proposée pour la prednisone.
- Les effets indésirables de la corticothérapie sont fréquents mais souvent contrôlables par une prise en charge appropriée et des doses adaptées.

Les corticoïdes sont des médicaments à la structure chimique comparable à celle d'hormones du corps humain, aux fonctions essentielles. La corticothérapie est le nom donné à tout traitement par corticoïdes.

Les corticoïdes prescrits dans la DMD

La prednisone/prednisolone ou le deflazacort sont prescrits selon les pays et les habitudes médicales.

- **Les recommandations françaises actuelles préconisent la prednisone ou la prednisolone disponible en pharmacie et remboursées par l'Assurance maladie.**
- **Mais désormais le médecin peut aussi proposer le deflazacort en faisant une demande d'autorisation d'accès compassionnel.**
[ATU/RTU - Dezacor - ANSM \(sante.fr\)](#)
- **En fonction de chaque patient et le cas échéant des effets secondaires (surpoids, troubles du comportement...) le médecin adapte la dose de médicament et prescrit la molécule qui lui paraît la plus appropriée.**

Deflazacort versus prednisone, la question se pose encore...

La difficulté à trancher véritablement entre les deux molécules tiendrait, pour les auteurs d'une étude qui a analysé des dizaines de publications sur le sujet, à la variabilité des formes de la maladie de Duchenne d'un garçon à l'autre. Cela rendrait plus complexe l'évaluation fine des changements produits par les corticoïdes sur la marche, le mouvement ou la force.

- Si le deflazacort semble globalement un peu plus efficace pour préserver la marche, en particulier la rapidité à se relever du sol, les études qui analysent l'efficacité des deux molécules ne semblent pas toutes d'accord à propos de la fonction motrice. Pour certaines le deflazacort et la prednisone aurait une efficacité équivalente sur cette dernière, alors que pour d'autres le deflazacort serait plus efficace.
- Pour trancher, il faut peut-être regarder à long terme, où les deux molécules auraient aussi des effets équivalents.
- Quant à la fragilisation osseuse, la cataracte, et ralentissement de la croissance, ils sont augmentés avec le deflazacort, contrairement à la prednisone, laquelle provoque en revanche un gain de poids et accentue les troubles du comportement.



- Question rythme d'administration, la corticothérapie en prises quotidiennes s'avère la plus efficace, sans différence entre les deux molécules.

Une chose est sûre, un traitement corticoïde précoce préserve la marche en moyenne jusqu'à l'âge de 13 ans contre 10 ans, sans celui-ci.

Biggar WD. et al. J Neuromuscul Dis. 2022 Jul.

Après la perte de la marche, continuer les corticoïdes s'avère utile

Cela ne fait pas consensus et pourtant... Une étude a comparé la progression de la maladie chez 86 garçons atteints de DMD avec ou sans corticothérapie (prednisone ou deflazacort) suivis tous les 6 mois pendant trois ans. Les participants étaient âgés entre 3 et 18 ans et avaient perdu la marche avant l'étude ou au cours de celle-ci.

- Les corticoïdes ralentissent le déclin cardiaque et respiratoire.
- Ils préservent plus longtemps la fonction des membres supérieurs : porter la main à la bouche est un geste mieux conservé à l'âge de 15 ans, et les garçons traités avec le deflazacort sont plus nombreux à manger seul sans l'aide d'un support de bras. Enfin, se retourner seul dans le lit est plus facile et cette capacité est maintenue plus longtemps.

McDonald CM. et al. J Neuromuscul Dis. 2023 Jan.

Le vamorolone dans la DMD : bien toléré et aussi efficace



Le vamorolone (VBP15) est un analogue des stéroïdes co-développé par les laboratoires *ReveraGen Biopharma* et *Santhera pharmaceuticals*. Cet anti-inflammatoire agit comme les glucocorticoïdes avec moins d'effets secondaires. Il est désigné « médicament orphelin » aux États-Unis et en Europe.

Vamorolone : faits marquants

- **Les essais à long terme montrent que le vamorolone :**
 - est bien toléré ;
 - a des effets sur la fonction musculaire et motrice chez les 4 – 7 ans, similaires à ceux des corticoïdes, après 2 ans et demi de traitement ;
 - préserve mieux la santé osseuse que les corticoïdes ;
 - augmente aussi la prise de poids surtout à forte dose, au même titre que les corticoïdes ;
 - ne ralentit pas la croissance contrairement aux corticoïdes.
 - **Deux demandes d'autorisation de mise sur le marché sont lancées**, l'une en Europe (Agence européenne du médicament- EMA), l'autre aux États-Unis (*Food and drug administration – FDA*). Réponse attendue d'ici fin 2023.
- Santhera-ReveraGen Communiqué de presse. 25 avril 2023*
Santhera-ReveraGen Communiqué de presse. 27 octobre 2022



Un dispositif d'accès étendu au vamorolone dans certains pays

Aux États-Unis, Canada et Israël, les enfants, adolescents et adultes atteints de DMD peuvent bénéficier du vamorolone dans le cadre d'un dispositif d'accès étendu (*expanded access*) et d'un protocole dédié.

Le vamorolone efficace et bien toléré... en détail

Les résultats de deux essais évaluant le vamorolone à court et long terme ont été publiés en 2022 :

- l'un chez 23 patients âgés de 4 à 7 ans, traités deux ans et demi avec 2 ou 6 mg/kg/jour de vamorolone comparés à des garçons non traités issus de l'histoire naturelle du CINRG et recevant des corticoïdes en vie réelle.



• l'autre concerne 121 garçons de 4 à 7 ans ayant reçu pendant 6 mois, du vamorolone (2 ou 6 mg/kg/jour), de la prednisone (0,75 mg/Kg/jour) ou un placebo.

Le vamorolone serait aussi efficace que la prednisone sur le maintien des fonctions musculaires et motrices, après 6 mois de traitement, tout comme après 2 ans et demi. Il est bien toléré à long terme (impactant peu les constantes sanguines, la santé du foie et des reins). Les événements indésirables survenus sont sans gravité et aussi fréquents que la prednisone.

Le vamorolone favorise la prise de poids comme la prednisone (dans le second essai, la comparaison directe le montre). Il préserve la croissance au contraire de ce qui est observé chez les patients non traités de l'étude d'histoire naturelle ou traités avec de la prednisone qui la ralentit. Enfin, il préserve la santé osseuse.

Guglieri M. et al. JAMA Neurol. 2022 Oct. Mah JK. Et al. JAMA Netw Open. 2022 Jan

Un essai en cours chez de jeunes patients au Canada

Une équipe canadienne évalue chez 44 garçons âgés de 2 à 4 ans et de 7 à 18 ans la tolérance et l'efficacité de plusieurs doses de vamorolone sur un an. La fin de l'essai est prévue en décembre 2023 ([NCT05185622](#)).

Le vamorolone dans la DMB : un essai en cours

Un nouvel essai du vamorolone est en cours chez des adultes marchants, atteints de DMB, aux États-Unis. Pas de résultats livrés à ce jour.

Phase II
Effet/Dose

Essai de phase II contre placebo du vamorolone dans la DMB



Aux États-Unis



39 participants (18 à 64 ans)



Recrutement en cours



28 semaines de suivi



Juin 2022 – Déc. 2024

NCT05166109

Le canakinumab (ILARIS®) : un anti-interleukine



Le canakinumab est un anticorps dirigé contre l'interleukine 1 bêta (IL1 β) utilisé chez l'enfant dans des maladies inflammatoires comme l'arthrite juvénile idiopathique ou la fièvre méditerranéenne familiale. D'où l'idée de l'évaluer dans la DMD.

Un essai de phase I/II (ILARIS, [NCT03936894](#)) en cours analyse l'évolution des biomarqueurs de l'inflammation dans le sang chez des garçons atteints de DMD, traités avec 2 doses successives de canakinumab (2 mg/kg puis 4 mg/kg si la première dose est bien tolérée).

Le TAS-205 : inhiber la voie de la prostaglandine D2




Le TAS-205 est évalué dans la myopathie de Duchenne pour son effet sur l'inflammation et la nécrose du muscle. C'est un inhibiteur de la synthétase de la prostaglandine hématopoïétique, une enzyme qui permet la production de prostaglandine D2 : elle est retrouvée dans les muscles nécrosés des personnes atteintes de DMD.




Le TAS-205 est bien toléré. Il montre des effets positifs sur le déclin de la marche chez des garçons âgés de plus de 5 ans, auxquels il a été administré pendant 24 semaines dans un essai de phase II. Un essai de phase III est en cours.

[Komaki H et al. Ann Clin Transl Neurol. 2020 Feb.](#)

Essai REACH-DMD de phase III du TAS-205




Au Japon




80 participants (5 ans et +)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Nov. 2020 – Mai 2027

NCT04587908

L'ATL1102 : un oligo antisens contre l'inflammation



L'ATL1102, développée par le laboratoire australien *Antisense Therapeutics*, est oligonucléotide antisens qui cible non pas les ARNm issus du gène de la DMD mais les ARNm CD49d qui codent une molécule clé du processus de l'inflammation (la sous-unité VLA4) pour en diminuer la quantité. L'ATL1102, en détruisant les ARNm, participerait à la diminution de l'inflammation du muscle.

- L'ATL1102 est bien toléré dans une étude de phase II dans laquelle il a été administré une fois par semaine à des patients atteints de DMD.
- Un plan de développement clinique de l'ATL1102 pour le traitement de la DMD a été présenté par le laboratoire en septembre 2022. Un essai international de phase IIb contre placebo est prévu, concernant 45 garçons non ambulants. Une demande d'autorisation en Europe (Royaume-Uni, Bulgarie, Turquie) a été déposée.

WEB [ATL1102 for DMD – Antisense Therapeutics](#)

WEB [ATL1102 for DMD: Revised Clinical Study Plans, Antisens Therapeutics, September 2022](#)

WEB [Antisense Therapeutics, Communiqué de presse, 19 décembre 2022](#)

- Parallèlement à ces essais, *Antisense Therapeutics* développe une approche qui associe l'administration de l'ATL1102 et des molécules de saut d'exon déjà autorisées dans la DMD aux États-Unis. Des souris *mdx* ont été traitées avec cette combinaison.

WEB [Antisense therapeutics, Communiqué de presse, 12 septembre 2022](#)

Agir sur les mitochondries et sur l'oxydation des tissus



Dans la DMD, le dysfonctionnement des mitochondries est l'un des premiers changements cellulaires observés dans les fibres musculaires, avant l'apparition de la maladie musculaire : fonction mitochondriale réduite, morphologie anormale et altération de la mitophagie, le mécanisme qui dégrade les mitochondries endommagées. Les mitochondries dysfonctionnelles libèrent des niveaux élevés d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui peuvent activer les voies de l'inflammation et aggraver la maladie.

[Reid AL. et al. Life 2021 July.](#)

Les **mitochondries** sont les centrales énergétiques de la cellule. Grâce à leur chaîne respiratoire, elles fournissent l'énergie utilisée par la cellule. Le nombre de mitochondrie au sein d'une cellule est variable - il est fonction des besoins de la cellule en énergie - allant de quelques centaines à près d'un million. Une fibre musculaire, très demandeuse en énergie, contient plusieurs milliers de mitochondries.



L'ASP0367 (MA-0211) pour augmenter les mitochondries

Développé par le laboratoire Japonais *Astellas Pharma Inc.*, l'ASP0367 (bocidelpar) augmenterait l'oxydation des acides gras et la quantité de mitochondries dans les cellules musculaires (biogenèse mitochondriale).

- Les premiers résultats d'un essai de phase I de l'ASP0367 chez des volontaires sains ont montré qu'il est bien toléré.
- Un essai de phase II aux États-Unis chez 8 patients atteints de DMD et âgés de 8 à 16 ans a été interrompu prématurément ([NCT04184882](#)).

Mototsugu Ito et al. Muscle Nerve 2021 Oct.



Olesoxime et stress mitochondrial précoce chez la souris *D2.mdx*

Un traitement par l'olesoxime permettrait de préserver la sensibilité à la créatine dans les muscles respiratoires et dans les muscles locomoteurs chez la souris *D2.mdx*. Ce sont les conclusions obtenues par des chercheurs de l'Inserm et de deux universités américaines, qui suggèrent l'implication d'un stress mitochondrial précoce dans la myopathie observée chez ces souris *D2.mdx*.

Bellissimo CA. et al. Am J Physiol Cell Physiol. 2023 May

Les antioxydants : en attente de nouveautés

Les antioxydants sont des molécules capables de protéger l'organisme contre les effets toxiques des radicaux libres. Ils ne sont pas fabriqués par l'organisme mais la plupart peuvent être fournis par l'alimentation. Plusieurs molécules ont été évaluées au fil des ans dans la DMD et la DMB et certaines, comme l'idébénone, abandonnées.

- **L'épicatéchine est un antioxydant** de la famille des flavonoïdes présente dans certains aliments comme le cacao, les pommes, les cerises ou encore le thé vert. Une équipe américaine a montré qu'un traitement de 8 semaines d'épicatéchine a permis d'améliorer la biogénèse des mitochondries et la régénération des muscles squelettiques, chez sept participants atteints de myopathie de Becker (18 à 60 ans) marchants. Elle régule aussi la croissance musculaire et augmente l'expression de protéines protectrices de la membrane des fibres musculaires. Des effets proches de ceux observés après un court programme d'exercices aérobie.

McDonald CM. Et al. Muscle Nerve. 2021 Feb.

- **Les flavonoïdes** associés aux omégas 3 (FLAVOmega β) ont aussi été étudiés chez des souris modèles de DMD *in vitro* et *in vivo*. Ils réduisent l'inflammation et la fibrose et modifient le métabolisme des cellules musculaires. L'activité des mitochondries augmente, ainsi que la vascularisation et la résistance à la fatigue chez les souris.

Tripodi L. et al. Cells 2021 Oct.

Préserver les fibres musculaires via les myofibrilles

L'EDG-5506 : protéger le muscle des patients atteints de Becker



L'EDG-5506 est une petite molécule développée par *Edgewise Therapeutics*. Elle bloque l'action d'une enzyme, l'ATPase, qui agit sur les myosines des fibres rapides du muscle, ce qui limite le recrutement de ces dernières particulièrement affectées dans les dystrophies. Son action empêche leur dégradation.

- L'EDG-5506, pris en comprimés à avaler tous les jours, est bien toléré comme l'a montré l'essai de phase Ib chez des volontaires sains et des

Les **myofibrilles** sont les structures contractiles des fibres musculaires. Elles sont constituées de myosine et d'actine, des filaments qui glissent les uns dans les autres lors de la contraction musculaire. Il existe **des fibres musculaires dites lentes** et d'autres **fibres dites rapides**. Ces dernières, recrutées pour des mouvements en force ou puissants et rapides, **contiennent de la myosine rapide**. Les fibres lentes sont recrutées pour les mouvements d'endurance.



patients atteints de DMB, avec quelques effets indésirables dont les plus fréquents sont des vertiges légers et transitoires.

Il diminue significativement les biomarqueurs clés des lésions musculaires, en fonction du temps de traitement (créatine kinase (CK) et la troponine musculaire squelettique rapide (TNNI2) réduites de 71% et 83% respectivement). L'EDG-5506 semble donc protéger le muscle.

Ce qui a encouragé à mettre en place d'autres essais à plus large échelle et chez des participants ambulants.

[Edgewise Therapeutics Communiqué de presse 5 janvier 2022.](#)

- L'essai **ARCH de phase I** en ouvert, poursuit l'évaluation de l'EDG-5506 sur 2 ans chez 12 participants atteints de DMB âgés de 18 à 55 ans, aux États-Unis. Il devrait se terminer en avril 2024 ([NCT05160415](#)).

- L'essai **CANYON de phase II** contre placebo, évalue cinq doses différentes d'EDG-5506 durant un an chez 66 participants atteints de DMB âgés de 12 à 50 ans, ambulants, aux États-Unis, au Royaume-Uni et aux Pays-Bas. Il devrait se terminer en décembre 2023 ([NCT05291091](#)).

L'EDG-5506, dans Duchenne aussi

- L'essai **LYNX de phase II** contre placebo, évalue depuis fin 2022 quatre doses différentes d'EDG-5506 durant un an chez 27 participants atteints de DMD âgés de 4 à 9 ans, ambulants, aux États-Unis. Il devrait se terminer en juin 2024 ([NCT05540860](#)).

Le muscle cardiaque : un muscle vital à sauvegarder



Dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker une atteinte du muscle cardiaque (cardiomyopathie) apparaît à un âge variable. Des molécules déjà utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque classique (inhibiteurs des enzymes de conversion de l'angiotensine ou IEC, bêtabloquants) y sont évaluées.

L'Ifétroban : limiter l'effort cardiaque



L'ifétroban est un antagoniste du thromboxane, une molécule naturelle de l'organisme aux effets vasoconstricteurs. Il agirait contre ces effets, faisant baisser la pression artérielle et limitant l'effort cardiaque. Un essai de phase II est toujours en cours aux États-Unis chez les enfants de plus de 7 ans, les ados et les adultes ([NCT03340675](#)).

Le nébivolol : dans l'attente des résultats



Un essai français a évalué l'efficacité de ce bêtabloquant, associé ou non à des sur l'atteinte cardiaque dans la DMD durant au moins 5 ans. L'analyse des résultats est en cours.

*Un **marqueur biologique**, aussi appelé **biomarqueur**, est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique.*

L'identification de nouveaux marqueurs biologiques d'une maladie est très importante pour surveiller son évolution et l'efficacité de nouveaux traitements. Ces marqueurs sont physiologiques (modification de la pression sanguine, du rythme cardiaque...) ou moléculaires (modification de l'expression d'une protéine...).

Phase II
Effet/Dose



Autres pistes thérapeutiques : CRISPR où en est-on ?

Dans la DMD, ce traitement par CRISPR chez l'homme est encore lointain. Mais cette approche bouillonne d'études visant le gène de la dystrophine. Elles ont confirmé sa faisabilité et son efficacité chez l'animal et dans différents modèles précliniques, en parvenant à corriger le gène *DMD*.

Le saviez-vous ?

Le système CRISPR/Cas9

C'est une approche qui, comme des « ciseaux moléculaires », peut enlever, réparer ou modifier une séquence d'ADN ou un gène en coupant à des endroits précis du génome, dans n'importe quelle cellule.

- Cet outil moléculaire est ciblé sur une région à modifier grâce à un petit ARN guide.
- Les stratégies thérapeutiques utilisant cette approche permettent par exemple d'enlever un morceau d'ADN, de corriger une mutation, de modifier le cadre de lecture d'un gène ou un site d'épissage pour faire du saut d'exon, ou encore ajouter un morceau d'ADN dans un gène.

Un gène est similaire à une phrase dont les mots sont constitués de trois lettres : les codons. Un gène commence par une "majuscule" (le codon initiateur) et se termine par un "point" (le codon stop). Cela détermine le **cadre de lecture** du gène codon par codon (3 "lettres" par 3 "lettres"). Cette lecture du message génétique "mot à mot" aboutit à la formation d'une protéine fonctionnelle.

L'épissage est une étape de la fabrication des protéines. Dans la première étape, la transcription, le message du gène est "transcrit" en ARN messenger (un peu comme une photocopie de la région d'ADN qui porte le gène). Dans la seconde étape, l'épissage, l'ARN messenger est "épissé" : certaines parties (les introns) sont coupées et les morceaux restants (les exons) sont réunis en un seul brin d'ARN messenger mature qui ne contient que les informations nécessaires pour guider la synthèse de la protéine.

Différentes approches

Deux revues datant de mai 2023 proposent un panorama des innovations et des résultats de la technologie d'édition du génome appliquée aux dystrophies musculaires, dont la DMD. Les auteurs insistent sur les défis qui restent à relever pour pouvoir passer à une application clinique chez l'homme dans la DMD, et les obstacles à surmonter mais estiment que les efforts en valent la peine. Il s'agira par exemple de cibler les cellules satellites (« les cellules souches » des muscles qui lui permettent de se régénérer), de rendre la technique d'édition du génome plus efficace dans les tissus musculaires squelettiques et cardiaque, de parvenir à mieux véhiculer le traitement vers les tissus à réparer grâce à des vecteurs leur permettant d'y pénétrer plus facilement et enfin de contrôler la réponse immunitaire contre les traitements.

[Chemello F. et al Hum Gene Ther. 2023 May](#)

[Fatehi S. et al. Hum Gene Ther. 2023 May](#)

Registres, bases de données, autres études

Le registre français des dystrophinopathies



Le Registre français des dystrophinopathies est une base de données dédiée aux myopathies de Duchenne et de Becker. Mis en place en 2019, coordonné par le Pr. Isabelle Desguerre (Hôpital Necker, Paris) et financé par l'AFM-Téléthon, ce registre est actif dans plus de 50 consultations neuromusculaires enfant et adulte. Plus de 1000 patients atteints de DMD ou de DMB y sont déjà inclus.

- Le but du registre est de mieux connaître l'histoire naturelle de la maladie, d'alimenter des travaux de recherche et de faciliter l'accès aux études et essais cliniques pour les malades.

Il recense leurs données cliniques et génétiques, leurs traitements, leur participation à des essais cliniques...

Les patients ont accès à leurs propres données.

WEB [Le registre Dystrophinopathies | AFM Téléthon \(afm-telethon.fr\)](https://portailafm.voozoo.net/portailafm#!)

Un bulletin d'information est diffusé sur le portail dédié au registre :

WEB <https://portailafm.voozoo.net/portailafm#!> > bulletin d'information



Base de données internationale *Treat-NMD Global Registry*



Créée en 2009 par l'Alliance *TREAT-NMD (TREAT-NMD Global Registry)*, cette base collecte des données de patients atteints de maladies neuromusculaires, dont les DMD et DMB, pour faciliter la mise en place d'essais cliniques à travers le monde et le recrutement international des patients et adapter les standards de prise en charge.

WEB <https://treat-nmd.org/patient-registries/what-are-the-treat-nmd-global-registries/>

Treat-NMD recense également les registres DMD et DMB en Europe :

WEB [Duchenne/Becker muscular dystrophy - TREAT-NMD](#)

Le registre DuchenneConnect de PPMD



Ce registre en ligne américain mis en place en 2007 par l'association *Parent Project Muscular Dystrophy (PPMD)* (NCT02069756) prévoit un suivi sur 40 ans de plus 10 000 patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne ou de Becker et de femmes atteintes de dystrophinopathie. Il collige des données génétiques, cliniques et de traitement de ces patients pour améliorer soins, prise en charge et accès aux essais cliniques.

WEB <https://www.duchenneregistry.org/>

Le projet collaboratif d'analyse des données c-TAP (*collaborative Trajectory Analysis Project*) porté par *CureDuchenne*, agrège les données de suivi des patients atteints de DMD et DMB et celles d'études dédiées, pour optimiser la recherche de futurs traitements et faciliter la mise en place d'essais cliniques. Source : <http://www.ctap-duchenne.org/>

Les registres BIND 1 et BIND 2 pour caractériser l'atteinte cognitive

Le registre européen « *Brain INvolvement in Dystrophinopathies* » (*BIND*), coordonné par le Pr Isabelle Desguerre (Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris) et auquel la France participe, a démarré en 2021. Il répertorie les troubles neurocognitifs, neurodéveloppementaux et comportementaux des personnes **atteintes de DMD et DMB** afin de les corrélés avec les différentes anomalies portées par le gène *DMD*.

Étude observationnelle BIND Partie 1



**En Europe
(dont la France)**



Recrutement en cours
Jusqu'en 2023
Avril 2021 – déc. 2023

800 participants
(DMD : 5 à 17 ans)
(DMB : 5 à 50 ans)

NCT04583917

• **L'étude BIND partie 2** est également ouverte en France (NCT04668716). Elle doit recruter 270 participants du même âge que l'étude BIND partie 1 et se déployer jusqu'en mai 2024.

*
* * *

Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les maladies neuromusculaires sur : **WEB** www.afm-telathon.fr

*L'Alliance **TREAT-NMD** est un réseau international dédié aux maladies neuromusculaires, regroupant des spécialistes scientifiques et cliniciens et des associations de patients. À l'origine soutenue par la Commission Européenne en tant que réseau Européen d'Excellence, l'Alliance TREAT-NMD favorise les conditions de l'arrivée en clinique des recherches les plus prometteuses. Elle vise aussi à la reconnaissance internationale des meilleures pratiques actuelles de soins des personnes atteintes de maladie neuromusculaire.*

WEB [TREAT-NMD](#)

*Les **fonctions cognitives** sont des fonctions orchestrées par le cerveau. Elles regroupent le langage, le savoir-faire, la reconnaissance visuelle et les fonctions exécutives, c'est-à-dire celles qui organisent et contrôlent les actes volontaires. Lors de toute action ou de toute occupation (intellectuelle ou manuelle), différentes fonctions cognitives et donc différentes parties du cerveau sont sollicitées.*