



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

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 rares cas, certaines 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 2022, 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 <http://www.afm-telethon.fr>



Sommaire

Rédaction

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

Validation

▪ France Piétri-Rouxel
Institut de Myologie, Hôpital
Pitié-Salpêtrière, Paris
▪ Stéphanie Lorain
Chef de projet scientifique,
AFM-Téléthon, Évry

Nous remercions toutes les
personnes du Groupe d'Intérêt
Duchenne-Becker de l'AFM-
Téléthon qui ont participé à
l'élaboration de ce document.

Les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker.....4

Des anomalies du gène *DMD* codant la dystrophine4

Peu ou pas de dystrophine fragilise les cellules musculaires4

Des conséquences cellulaires et tissulaires nocives5

Une atteinte musculaire multiple.....5

Prise en charge.....7

Dix ans de vie gagnés en 20 ans7

PNDS publiés en France : des référentiels de bonnes pratiques.....7

Atelier de l'ENMC : optimiser les futurs essais cliniques dans la DMD7

Au Quotidien7

Bien se nourrir aide à préserver la respiration et inversement.....7

Quelle autonomie pour les adultes atteints de DMD et DMB ?8

L'exercice physique bénéfique pour les muscles... et l'estime de soi8

Dystrophie musculaire de Becker : nouvelles connaissances.....8

Une vitalité qui augmente avec l'entraînement physique.....8

Les troubles cognitifs passés au crible.....9

Et aussi... la marche et le cœur.....9

Femmes concernées par une dystrophinopathie : ça avance !9

Une meilleure prise en compte des femmes symptomatiques.....9

On parle des femmes dans les ateliers de l'ENMC.....9

Une atteinte musculaire plus fréquente qu'attendu.....10

Et aussi... un document qui fait le point.....10

Agir précocement : le dépistage néonatal en question10

La covid 19 toujours présente dans le paysage11

Un vaccin efficace, même avec peu de muscle.....11

DMD/DMB et Covid-19 : une guérison sans complication.....11

Une recherche active dans les DMD et DMB.....11

Approches thérapeutiques et essais cliniques.....12

A quoi servent les essais cliniques ?.....12

Trois grandes approches en essais cliniques dans la DMD et la DMB12

En un coup d'œil, sélection d'essais, études et registres en cours14

Les essais cliniques pour produire de la dystrophine.....16

Les essais de thérapie génique : le principe16

La micro-dystrophine pour agir dans les cellules musculaires.....16

AAV8.Spc5.12.micro-dystrophine (GNT 0004 – *Généthon*)17

rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophine (SRP-9001 – *Sarepta*)19

AAV9.CK.mini-dystrophine (PF-06939926 – *Pfizer*).....20

AAV9-CK8-micro-dystrophine (SGT-001 – *Solid Biosciences*)21

RGX-202, micro-dystrophine de *Regenxbio* bientôt en essai clinique.....22

Les essais de saut d'exon23

Le saut d'exon en quelques mots23

Neuf oligonucléotides antisens en essai clinique et quatre autorisés24

L'eteplirsén - Exondys 51® : saut d'exon 5124

Le SRP-5051 : vers un saut d'exon 51 plus performant ?26

Le SRP-4053 (golodirsén - Vyondys 53®) : saut d'exon 5326

Le SRP-4045 (casimersén - Amondys 45®) : saut d'exon 4527

Le NS-065/NCNP-01 (viltolarsén - Viltepso®) : saut d'exon 53.....28

Le WVE-N531 : le retour des oligonucléotides antisens « *stereopure* ».....30

Le NS-089/NCNP-02 : saut d'exon 44.....30



Le DS-5141b (renadirsen) : saut d'exon 45	30
scAAV9.U7.ACCA (AT 702) : une thérapie génique AAV- antisens.....	31
Un saut d'exon optimisé : accéder aux cellules et être plus efficace	32
La translecture des codons stop	33
Forcer le passage des codons stop.....	33
L'ataluren (Translarna®, PTC-124).....	33
Quelles nouveautés pour l'ataluren/Translarna® ?	34
Des essais de thérapie cellulaire	35
Apporter des cellules souches qui soignent	35
Transplantation de cellules souches cardiaques, aux États-Unis	35
Deux essais successifs du CAP-1002 ont livré leurs résultats.....	35
Le DT-DEC01 : des cellules chimériques exprimant la dystrophine.....	36
Transplantation de myoblastes : une approche à l'essai.....	36
Des essais cliniques pour agir sur le muscle	37
Stimuler l'utrophine	37
Thérapie génique <i>GALGT2</i>	37
D'autres pistes au stade pré-clinique pour stimuler l'utrophine	38
Augmenter la masse de muscle en bloquant la myostatine.....	39
Le givinostat à l'essai dans la dystrophie musculaire de Duchenne... ..	39
.... et aussi dans la dystrophie musculaire de Becker.....	40
Lutter contre la perte de muscle.....	40
Le Sarconeos (BIO 101) : toujours en attente de démarrage	40
Réduire la fibrose.....	41
Le tamoxifène.....	41
Le pamrevlumab (FG-3019)	42
Réduire l'inflammation	43
Les corticoïdes : prednisone/prednisolone et déflazacort	43
Le vamorolone : un anti-inflammatoire mieux toléré et aussi efficace	44
Dystrophie musculaire de Becker : Le vamorolone bientôt à l'essai	45
Le canakinumab (Ilaris®) : un anti-interleukine	45
Le TAS-205 : inhiber la voie de la prostaglandine D2	46
Agir sur le dysfonctionnement des mitochondries	46
L'ASP0367 (MA-2011) pour augmenter la quantité de mitochondries.....	46
Protéger les fibres musculaires via les myofibrilles	47
L'EDG-5506 : actif dans la dystrophie musculaire de Becker ?	47
Limiter l'oxydation des tissus musculaires.....	48
Le resvératrol : un antioxydant naturel du raisin	48
L'épicatéchine : un antioxydant fruité dans la myopathie de Becker.....	48
L'idébénone : pas de preuve d'efficacité, arrêt du développement.	48
Le muscle cardiaque : un muscle vital à protéger.....	48
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : le plus tôt est le mieux	49
Le nébivolol : dans l'attente des résultats	49
L'Ifétoiban : limiter l'effort cardiaque	49
Deux pistes thérapeutiques à l'étude.....	49
Où en est-on avec CRISPR/Cas9 ?	49
Les micro-ARN : un vaste champ de recherche	50
Les registres et bases de données	51
Registre Dystrophinopathies en France.....	51
Banque de données française UMD-DMD.....	51
La base de données internationale <i>Treat-NMD Global Registry</i>	52
Le registre <i>DuchenneConnect</i> de Parent Project Muscular Dystrophy....	52
Deux études cliniques.....	52
Caractériser l'atteinte cognitive : les études BIND 1 et BIND 2	52



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).

▪ **Prévalence.** La DMD et la DMB touchent respectivement en moyenne 4,8 et 1,6 personnes sur 100 000, selon une dernière 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.

Elles s'abîment au cours des contractions musculaires répétées, finissent par se nécroser et mourir. 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 muscle. Mais les cellules satellites ne sont pas inépuisables et elles peuvent perdre leur capacité à s'autorenouveler. Si beaucoup de cellules musculaires meurent, la régénération du muscle est moins efficace.

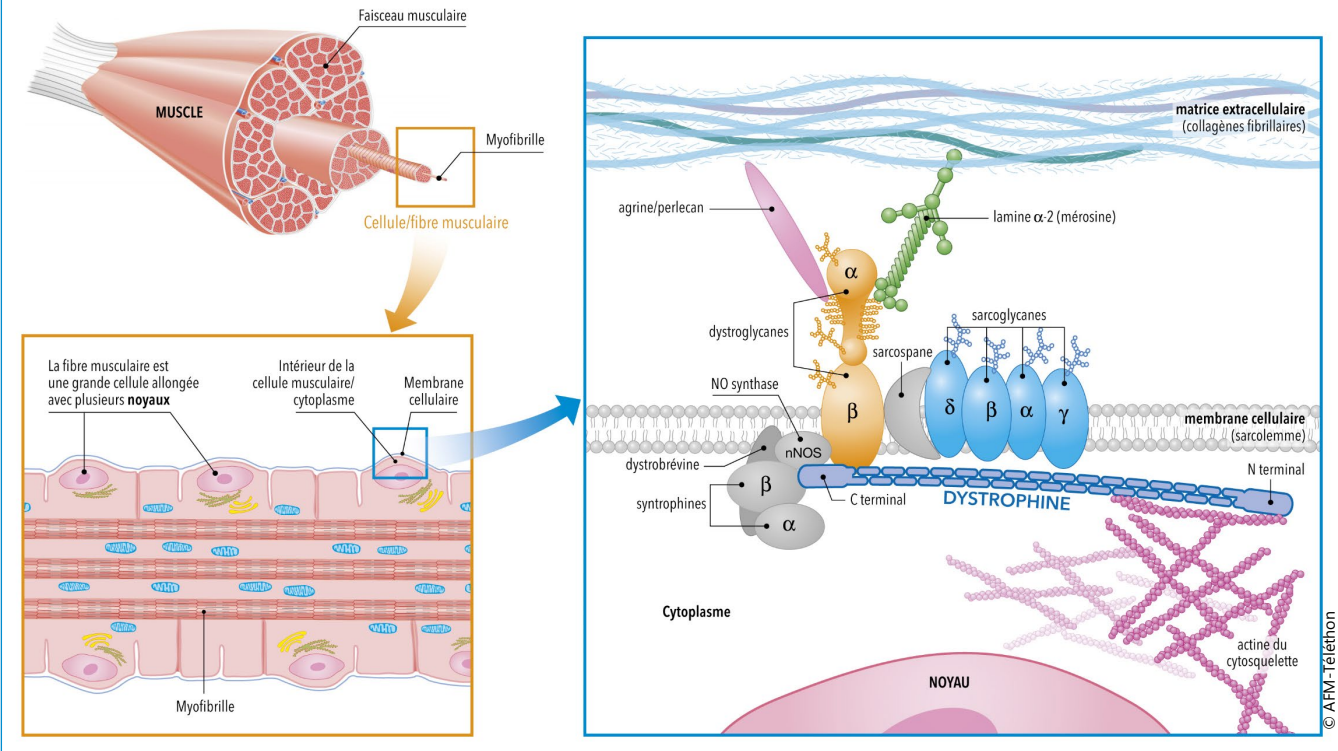
*La **prévalence** d'une maladie particulière représente le nombre de personnes atteintes par cette maladie à un instant donné.*

*La **matrice extracellulaire** est un réseau complexe de protéines dans lequel baignent les cellules. Elle assure leur cohésion au sein d'un tissu/organe et joue un rôle essentiel dans la constitution, le maintien, l'adhérence, le mouvement et la régulation de ces cellules. La matrice extracellulaire du muscle (ou myomatrice) est spécialisée pour répondre aux contraintes mécaniques inhérentes 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...). Si la cellule est trop endommagée, elle se nécrose : elle se gorge d'eau au point d'éclater. Cela conduit au déversement du contenu de la cellule dans le milieu environnant, provoquant une inflammation et des lésions des tissus alentours.*



LA DYSTROPHINE : une protéine située à l'intérieur des cellules musculaires, proche de la membrane. Par ses interactions avec les autres protéines elle solidifie la cellule musculaire.



Un peu de dystrophine, c'est déjà beaucoup

Augmenter, même un peu, le taux de dystrophine pourrait s'avérer bénéfique. Une étude française soutenue par l'AFM-Téléthon sur 90 personnes ayant une anomalie du gène *DMD*, inscrites à la [banque de données UMD-DMD France](#), a distingué 3 groupes selon le taux de dystrophine de leurs muscles. Dans le groupe « **0 à 5% de dystrophine** », 61 % ont développé une DMB ; les signes cliniques étaient significativement plus modérés dans le groupe « **moins de 0,5% de dystrophine** » que dans le groupe « **zéro de dystrophine** », où l'âge de la perte de la marche, ou de l'arthrodèse vertébrale a été plus tardif et la durée de vie plus longue. Enfin, 75 % des personnes du groupe « **zéro de dystrophine** » ont développé une DMD.

Source : [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, l'irrigation des muscles par les vaisseaux sanguins n'est pas optimale et les muscles sont mal nourris.

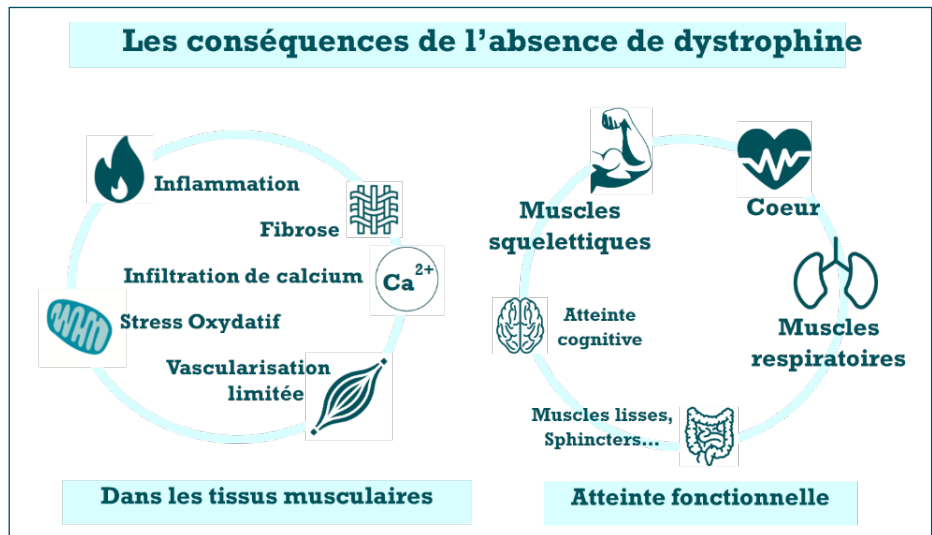
Une atteinte musculaire multiple

▪ **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).

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. La DMD et la DMB peuvent s'accompagner d'une constipation, d'un reflux gastro-œsophagien et des difficultés urinaires (envie pressante, perte ou au contraire rétention d'urines...). La diminution de certaines protéines impliquées dans la contraction du muscle lisse (caldesmone, calponine, tropomyosine, smootheline) pourrait être liée à l'absence de dystrophine. Le traitement des troubles de la sphère digestive et des difficultés urinaires 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 permet alors d'alimenter l'organisme en oxygène (O₂) et de le débarrasser du gaz carbonique (CO₂) qu'il produit. L'atteinte du muscle cardiaque altère le fonctionnement du cœur. Une **prise en charge médicamenteuse** précoce permet de 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.



Prise en charge

Dix ans de vie gagnés en 20 ans

Quatorze publications antérieures à juillet 2020 et concernant 2283 patients d'Amérique du Nord et du Sud, d'Europe et d'Asie ont analysé la durée de vie des personnes atteintes de DMD. Les données individuelles montrent un gain d'espérance de vie de 10 ans pour les personnes atteintes de DMD nées après 1990 par rapport à celles nées avant 1970. Un résultat qui confirme des données européennes datant de 2020 et qui peut s'expliquer par l'amélioration du diagnostic et de la prise en charge de la maladie.

[*Broomfield J et al. Neurology. 2021 Oct.*](#)

PNDS publiés en France : des référentiels de bonnes pratiques

Les Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins ou PNDS ont pour objectif « d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée » précise la Haute Autorité de Santé, qui les diffuse en libre accès sur son site.

■ Dans la DMD et la DMB, ces PNDS élaborés par la Filière de santé des maladies rares neuromusculaires FILNEMUS présentent les **standards de prise en charge du diagnostic au traitement** des fonctions motrice, cardiaque, respiratoire..., le conseil génétique, la transition enfant-adulte...

[***PNDS - Dystrophie musculaire de Duchenne PNDS - Dystrophie musculaire de Becker***](#)

[*Haute Autorité de Santé \(HAS\), novembre 2019 et janvier 2020*](#)

Trachéotomie : sensibiliser, informer, former

En 2020, des recommandations sur la trachéotomie dans les maladies neuromusculaires lentement évolutives, élaborées notamment à la demande de l'AFM-Téléthon, ont été publiées par la Haute Autorité de Santé (HAS). Elles visent à améliorer et harmoniser les pratiques des équipes de prise en charge des personnes atteintes de maladie neuromusculaire. Au-delà, elles sensibilisent les médecins et chirurgiens au processus décisionnel préalable à la réalisation de ce geste et aux mesures de prévention pour éviter les complications. Pour les diffuser encore davantage, l'AFM-Téléthon présentera dans des congrès médicaux un poster en résumant les points clés. Un article destiné à une revue médicale est en préparation.

[*Place et gestion de la trachéotomie dans la prise en charge de la dépendance ventilatoire des patients atteints de maladies neuromusculaires lentement évolutives HAS, Novembre 2020*](#)

Atelier de l'ENMC : optimiser les futurs essais cliniques dans la DMD

Un prochain atelier devrait faire le point sur 10 années d'essais cliniques dans la DMD, avec pour but d'améliorer les futurs essais dans cette maladie.

[*ENMC Workshop planning 2022*](#)

Au Quotidien

Bien se nourrir aide à préserver la respiration et inversement

Si l'insuffisance respiratoire altère la prise orale d'aliments ou de boissons, l'inverse est aussi vrai : un « cercle vicieux » qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Une étude de l'Hôpital Raymond Poincaré (Garches) portant sur 117 adultes atteints de DMD (18 à 39 ans) ventilés à domicile, en fauteuil roulant, non traités par des corticoïdes - montre un lien significatif entre les paramètres nutritionnels et la force des muscles respiratoires. Soixante-deux pour cent de ces adultes sont dénutris et 34 % ont des troubles de la déglutition et une insuffisance respiratoire sévère.

[*Fayssol A. Pediatr Pulmonol. 2021 May.*](#)

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/>



Quelle autonomie pour les adultes atteints de DMD et DMB ?

Issue d'une enquête de 2013, s'appuyant sur le réseau américain MD-STARnet et les réponses de 65 hommes (16 à 30 ans), une étude sur le niveau d'indépendance, l'emploi et les relations sociales chez des hommes atteints de DMD ou DMB fait le point.

- **Plus de 50 % des hommes atteints de DMB** déclarent pouvoir rester seuls chez eux sans accompagnement contre **14 % dans la DMD**.

Les premiers sont aussi **93 % à gérer seuls** leurs besoins physiologiques essentiels (aller aux toilettes...) contre **7 % dans la DMD**. Moins de 50 % de des répondants (DMD/DMB) planifient souvent ou toujours leur prise en charge.

- Enfin, **33 % des adultes atteints de DMB** occupent un emploi à temps partiel ou temps plein contre **4 % de ceux atteints de DMD** seulement.

La plupart des adultes ont déclaré **ne pas avoir eu de relation amoureuse**, mais désirer de telles relations. Le besoin d'accompagnement de la transition vers la vie d'adulte s'avère nécessaire selon les auteurs.

[*Peay H.L. et al. Journal Neuromuscular Diseases 2022 May.*](#)

L'exercice physique bénéfique pour les muscles... et l'estime de soi

- Des cliniciens américains ont analysé les effets chez 10 enfants atteints de DMD, d'un programme de renforcement musculaire comprenant un travail progressif de flexion et d'extension du genou contre résistance suivi de 3 mois d'exercices à domicile. Suivi à 85 %, et bien toléré (sans effet nocif ni sur la fonction musculaire, ni sur les indicateurs biologiques comme les enzymes CPK) cette activité est significativement bénéfique pour la capacité de mouvement (descente de marches d'escalier) et la force musculaire.

- Une autre étude portant sur le Hockey fauteuil pratiqué par 11 hommes atteints de DMD et 14 de SMA âgés de 18 à 40 ans a montré que ce sport adapté améliore de façon significative le score de qualité de vie. Ses pratiquants se sentent globalement plus en forme et mieux sur le plan psychologique, et ont le sentiment d'accroître leurs capacités physiques.

[*Lott D.L. et al. Muscle Nerve. 2021 Mar.*](#) [*Carraro E et al. PM R. 2021 Nov.*](#)



Les JDBA : dédiées aux personnes adultes atteintes de DMD et DMB

Les 23 et 24 juin 2022 sont organisées par l'AFM-Téléthon, à Paris, deux journées (les JDBA) consacrées aux personnes atteintes de dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker, à l'âge adulte. Elles aborderont la prise en charge et les questions de vie quotidienne au travers de conférences et d'ateliers. Les actes seront publiés à l'issue de ces journées.

Dystrophie musculaire de Becker : nouvelles connaissances

Une vitalité qui augmente avec l'entraînement physique

Une étude britannique a analysé les effets psychologiques d'un entraînement contre résistance d'intensité modérée sur 17 patients marchants, dont cinq atteints de dystrophie musculaire de Becker.

Ils ont réalisé, 2 fois par semaine, des exercices tels que des squats, flexions de la hanche, flexion plantaire, etc... Douze semaines d'entraînement plus tard, **les effets bénéfiques sur la santé** apparaissent chez les patients, avec une diminution des symptômes dépressifs et de l'anxiété. L'estime de soi globale et physique progresse elle-aussi (jusqu'à 20%) et les indices de qualité de vie comme la vitalité, la participation sociale... également.

[*O'Dowd D.N. et al. Disability and Rehab. 2021 Aug.*](#)



Les troubles cognitifs passés au crible

Une équipe italienne a analysé 11 publications parues après 1995 sur les troubles cognitifs, comportementaux et psychosociaux des personnes atteintes de DMB. Les résultats indiquent :

- une grande variabilité du quotient intellectuel (QI), inférieur à 70 dans 7 à 23 % des cas, sans lien avec la gravité de la maladie ;
- des troubles de l'attention et une hyperactivité (35 % des cas) ;
- des difficultés d'apprentissage (36 % des cas) ;
- des difficultés émotionnelles (tendance dépressive) (38 % des cas).

Sur les 121 personnes de plus de 20 ans ayant répondu à l'une des études analysées (auto-questionnaire), 45,6 % rapportaient avoir été harcelés en étant étudiants et 73% avaient rencontré des difficultés sur le lieu de travail.

Ferrero A et al. Neurosci Biobehav Rev. 2022 Mar.

Et aussi... la marche et le cœur

Une meilleure connaissance de la population concernée

Des évaluations motrices, cardiaques, respiratoires et biologiques (génotype, dystrophine dans les muscles) dans une étude d'histoire naturelle incluant 83 participants atteints de DMB, âgés de 5 à 75 ans, montrent notamment que 100% des moins de 20 ans ont conservé la marche, tout comme 83% des moins de 40 ans et 54% des plus de 40 ans.

Clemens P.R. et al. Muscle & Nerve. 2020 Sep.

Des IEC plus tôt pour protéger le cœur

L'atteinte cardiaque, variable dans la dystrophie musculaire de Becker, peut évoluer vers une cardiomyopathie dilatée chez environ 15% des moins de 20 ans et 55% des plus de 40 ans. Prescrire plus tôt les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), pour faire baisser la pression artérielle, protégerait le cœur avant qu'il ne soit trop fatigué. Une étude soutenue par l'AFM-Téléthon indique de le faire lorsque la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) avoisine 50%, et non plus tard comme pratiqué d'habitude (FEVG à 40%).

Stalens C et al. J Neuromuscul Dis. 2021 Mar 29.

Femmes concernées par une dystrophinopathie : ça avance !

Une meilleure prise en compte des femmes symptomatiques

De plus en plus de travaux de recherche portent sur les femmes atteintes de dystrophinopathie, 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.

On parle des femmes dans les ateliers de l'ENMC

Deux ateliers consacrés aux femmes touchées par une dystrophinopathie ont eu lieu en juin 2021 et mai 2022 ; un 3^{ème} est prévu en novembre 2022. Ces travaux réunissant des experts médicaux et scientifiques, pour partager leur expérience, ont porté sur les questions débattues chez ces femmes, où les données manquent. Durant le 1^{er} atelier, il a été abordé, entre autres :

- la considération de leur statut, et la façon dont elles sont nommées (porteuse, atteinte, transmettrice) mais aussi l'attention qui leur est portée ;

La fraction d'éjection

cardiaque est le reflet de la capacité du cœur à propulser le sang dans la circulation. Plus le cœur se contracte efficacement, plus la fraction d'éjection est grande.

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/>



- la nécessité d'un suivi pluridisciplinaire et régulier, au cours du temps, au-delà du suivi cardiaque classique, et les traitements possibles en cas de forme modérée ou plus sévère, comme les corticoïdes ;
- la détection de possibles troubles d'apprentissage et leur caractérisation, alors que le diagnostic est souvent posé tardivement.
- le soutien à leur apporter pour faire face...

[Focus on female carriers of dystrophinopathy: refining recommendations for prevention, diagnosis, surveillance and treatment. Workshop ENMC- 2021. Jun.](#)

Une atteinte musculaire plus fréquente qu'attendu

Une étude transversale danoise sur 53 femmes porteuses d'anomalies du gène *DMD*, conduisant soit à une DMD (33/53), soit à une DMB (20/53), a mis en évidence des signes d'atteinte musculaire pour 81 % d'entre elles, avec une diminution de la force musculaire dans 1 cas sur 2. L'IRM musculaire a révélé chez les deux tiers une infiltration graisseuse.

Cette atteinte était symptomatique pour plus de 50 % des femmes citées (fatigue, faiblesse et douleurs musculaires), un chiffre qui multiplie par deux l'estimation en vigueur jusqu'ici, qui avoisinait plutôt les 5 à 22%.

[Fornander F et al. Front Neurol. 2021 Sep.](#)

Et aussi... un document qui fait le point

Un document « Zoom sur... les dystrophinopathies chez les femmes » Savoir & Comprendre publié par l'AFM-Téléthon en janvier 2021 et téléchargeable sur le site de l'association présente des informations sur les solutions lorsque l'on est une femme et que l'on a une dystrophinopathie, concernant les aspects médicaux, sociaux et la vie quotidienne.

WEB <https://www.afm-telethon.fr>

Agir précocement : le dépistage néonatal en question

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

En France, 8 maladies sont concernées. Le troisième Plan national maladies rares (2018-2022), prévoit d'étendre ce dépistage à d'autres maladies.

Le projet DEPISMA dans la SMA ouvre la voie. Ce projet pilote initié par l'AFM-Téléthon explore la faisabilité d'un dépistage néonatal génétique de la SMA autour du 3^{ème} jour de la vie de l'enfant. En cours de mise en place à titre expérimental dans 2 régions en France (Grand-est et Nouvelle-Aquitaine), il repose sur la recherche d'une anomalie génétique (mutations du gène *SMN* en cause) et non d'une protéine comme pour les autres maladies déjà dépistées. Une première qui devrait aider au développement de cette approche dans d'autres maladies comme la DMD notamment.

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

Le saviez-vous ?

Les associations de patients en faveur du dépistage

- Vingt-huit associations sont favorables au dépistage, avec pour 21 d'entre elles, la nécessité qu'il soit optionnel. Le meilleur moment pour dépister serait « à la naissance » pour avoir un accès au traitement, aux soins préventifs et au conseil génétique. Ce sont les résultats d'une enquête européenne sur le dépistage du Comité consultatif des patients du réseau de référence *Euro-NMD* auprès de 30 associations de patients dans les maladies neuromusculaires de 18 pays européens dont la France.
- Une étude de grande ampleur (20000 participants) est en cours aux Etats-Unis pour évaluer un tel dépistage dans plusieurs maladies dont la DMD.

[Lamy F, et al. Orphanet J Rare Dis. 2021 Feb.](#)

[Early Check: Expanded Screening in Newborns \(NCT03655223\).](#)

L'IRM ou imagerie par résonance magnétique est une technique d'imagerie médicale qui permet d'obtenir des images en coupe ou en volume d'un organe ou d'une région du corps humain. Pendant l'examen, la personne est allongée, immobile, sur un lit mobile qui coulisse dans un appareil cylindrique constitué d'un aimant très puissant. Cet examen n'est pas douloureux. L'impression d'être enfermé, isolé, le bruit de la machine, la durée de l'examen peuvent cependant être un peu impressionnants.



La covid 19 toujours présente dans le paysage

Cette année encore, la Covid-19 a impacté la recherche et les essais cliniques, ainsi que la prise en charge qui a dû parfois s'adapter aux conditions d'isolement des patients.

Les experts de la filière des maladies rares neuromusculaires Filnemus mènent, avec le concours de l'AFM-Téléthon :

- un **suivi national** des cas de Covid-19 parmi les personnes atteintes de maladies neuromusculaires ;
- des enquêtes **sur l'impact de la pandémie** dans cette population ;
- une étude nommée CANNEMUSS sur **l'efficacité de la vaccination** contre la Covid-19 en cas d'atrophie musculaire importante (CHU de Bordeaux).

▪ Depuis mars 2021, le CHU de Bordeaux conduit l'étude nationale observationnelle Va-C-NEMUS afin de mieux connaître les effets de la Covid-19 et de ses vaccins chez les malades neuromusculaires. Près de 5000 participants âgés de 18 ans et plus devraient être inclus.

WEB <https://www.chu-bordeaux.fr/Patient-proches/Maladies-rares/Recherche-clinique/Va-C-NEMUS/>

Un vaccin efficace, même avec peu de muscle

▪ Une étude a mesuré le taux d'anticorps produits en réponse au vaccin, 14 jours après l'administration de la deuxième dose, chez 14 personnes âgées de 20 à 60 ans atteintes de maladies neuromusculaires (MNM), dont 9 de dystrophie musculaire de Duchenne ou de Becker.

Les taux d'anticorps sont similaires chez les personnes atteintes de MNM et dans le groupe contrôle vacciné et non atteint, et ce même avec une faible masse musculaire et un traitement au long cours par corticoïdes. Les effets secondaires ne sont pas différents d'un groupe à l'autre.

Demonbreun AR et al. Neuromuscul Disord. 2022 Jan

DMD/DMB et Covid-19 : une guérison sans complication

Deux études internationales datant de 2021 présentent le suivi de patients atteints de DMD ou DMB infectés par le SARS-CoV-2, virus de la Covid-19. Elles ont montré, chez des patients âgés de 8 à 17 ans dans l'une et de 17 à 26 ans dans l'autre que, malgré les facteurs de risque importants (atteinte respiratoire, obésité, traitements immunosuppresseurs...), la guérison s'est faite normalement, avec la résolution des symptômes (anosmie, fièvre transitoire...). Pour ceux hospitalisés, la récupération a été satisfaisante.

Levine H, et al. Neuromuscul Disord. 2021 July.

Quinlivan R, et al. Neuromuscul Disord. 2021 July.

Une recherche active 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.

723 publications scientifiques
entre mai 2021 et mai 2022

Source : [Pubmed](#)



86 essais cliniques en cours ou en préparation dans le monde dans les DMD/DMB, dont 13 dans la DMB et 7 chez les femmes concernées
au 1^{er} juin 2022

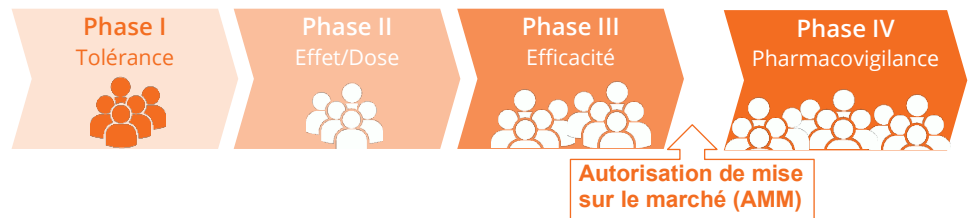
Source : clinicaltrials.gov

Approches thérapeutiques et essais cliniques

A quoi servent les essais cliniques ?

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

Chaque candidat médicament est évalué au cours d'essais successifs de différentes phases (I, II, III et IV) portant sur des cohortes de patients de taille croissante. 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 ?

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

À ses débuts, la **thérapie génique** consistait uniquement à remplacer un gène défectueux en apportant à l'organisme le gène normal. Depuis, les techniques de thérapie génique se sont développées : en font partie 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.

Les critères d'inclusion : qualité de l'essai et sécurité des patients

- 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, ce qui est indispensable pour 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, ce sont par exemple l'anomalie génétique en cause, l'âge, le sexe, des indicateurs fonctionnels moteurs (ambulant, non ambulant, distance de marche, ...) et physiologiques (capacité respiratoire, état du cœur...).

En résumé, si un protocole s'adresse à des garçons atteints de DMD ambulants, il exclut les garçons non ambulants ou plus âgés. Il n'est pas possible non plus d'y inclure des filles symptomatiques, y compris du même âge que les garçons inclus dans l'essai.

Des essais cliniques dont les retombées sont utiles à tous

Ne pas pouvoir entrer dans un essai peut être vécu comme décevant. Mais, les résultats des essais cliniques, lorsqu'ils sont positifs, bénéficient à tous les malades : ils permettent de mettre en place plus rapidement d'autres essais pour d'autres cibles ou parfois d'accéder au médicament via un dispositif d'accès précoce comme il en existe en France.

Trois grandes approches en essais cliniques dans la DMD et la DMB

- **Produire de la dystrophine** dans les cellules où elle fait défaut.

Les thérapies innovantes - thérapie génique, saut d'exon, translecture des codons stop - fournissent aux cellules musculaires les outils génétiques pour y parvenir.



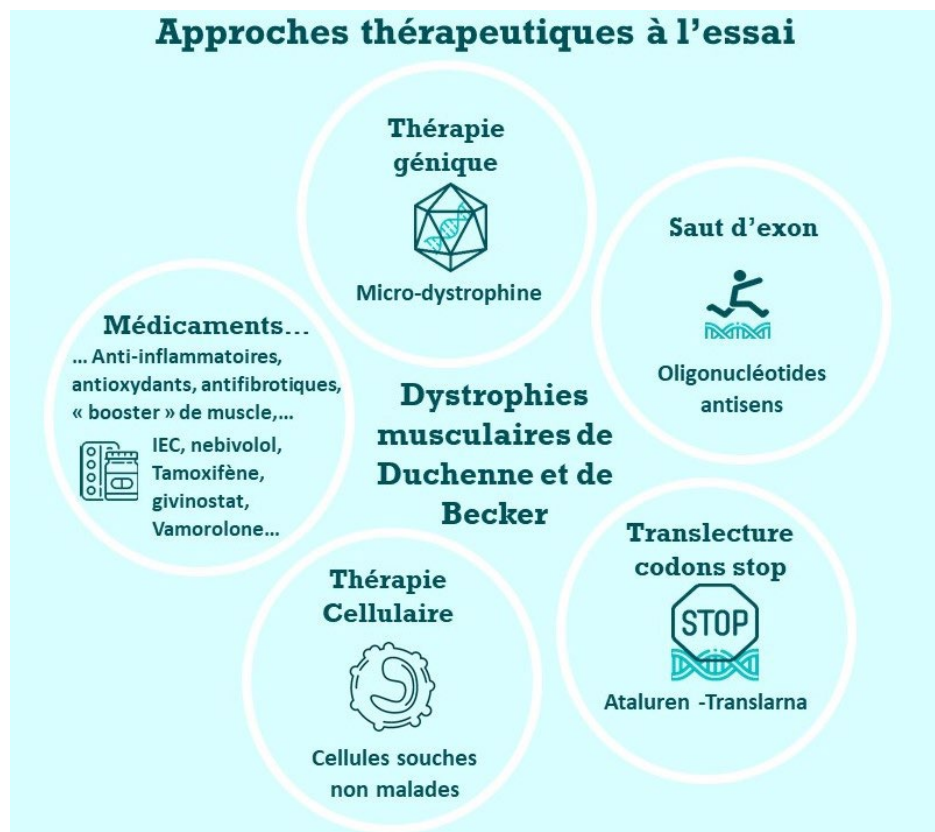
▪ **Favoriser la régénération des muscles.**

Les **thérapies cellulaires** permettent, grâce à des cellules souches non malades, de reconstituer du muscle.

▪ **Limiter les conséquences de l'absence de dystrophine** sur l'organisme.

Des médicaments plus classiques agissent sur les conséquences de la maladie dans les organes (muscles, cœur, organes digestifs...) comme l'inflammation, la fibrose, l'oxygénation du muscle, la masse musculaire...

*Contrairement aux méthodes pharmacologiques basées sur l'emploi de molécules chimiques, 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.*



D'autres approches qui permettraient de produire de la dystrophine

sont en développement préclinique comme l'édition du génome (*genome editing*) avec la technique CRISPR-cas9. Elle permet de réparer directement une région défectueuse du gène sur l'ADN


En un coup d'œil, sélection d'essais, études et registres en cours

> Cliquer sur les noms des produits renvoie à la page du document.

Approche	Candidat médicament	Essai clinique (Phase : Ph.)	Statut	A lieu...
Remplacer la dystrophine manquante dans les muscles				
Thérapie génique  Micro-dystrophine	• GNT-0004 (Généthon) • SRP-9001 (Sarepta) • PF-06939926 (Pfizer) • SGT-001 (Solid Biosciences) • RGX-202 (Regenxbio)	Ph. I/II/III Ph. I/II/III Ph. Ib et III Ph. I/II Ph. I/II		En France En France En France À l'étranger À l'étranger
Saut d'exon  Cible l'anomalie visée par chaque saut d'exon.	• AVI-4658/eteplirsén (saut d'exon 51) • SRP 5051 (saut d'exon 51) • SRP-4053/golodirsén (saut d'exon 53) • NS-065/viltolarsén (saut d'exon 53) • SRP 4045/casimersén (saut d'exon 45) • NS-089/NCNP-02 (saut d'exon 44) • DS-5141b/Renadirsen (saut d'exon 45) • WVE-N531 (saut d'exon 53) • scAAV9.U7.ACCA (saut d'exon 2)	Ph. II et III Ph. II Ph. III Ph. II et III Ph. III Ph. I/II Ph. I/II et II Ph. I/II Ph. I/II	AMM/USA AMM/USA AMM/Japon, USA AMM/USA	En France À l'étranger En France À l'étranger En France À l'étranger À l'étranger À l'étranger À l'étranger
Translecture codons stop  Eviter les codons stop	• Ataluren / Translarna®	Suivi Post-AMM Registre STRIDE-	AMM Europe Patients 2 ans et plus, ambulants Dispositif post-ATU France	En France
Thérapie Cellulaire  Coloniser les muscles cellules souches saines	• Transplantation de myoblastes • CAP-1002 – cellules souches cardiaques • DT-DEC01 – cellules chimériques	Ph. I/II Ph. II Ph. I		À l'étranger À l'étranger À l'étranger
Limiter les conséquences de l'absence de dystrophine				
Stimuler l'utrophine  homologue plus précoce remplacer la dystrophine.	• GALGT2 - rAAVrh74.MCK.GALGT2	Ph. I/II		À l'étranger
Refaire du muscle  • Inhiber la myostatine • Lutter contre la perte de muscle	• Givinostat / DMD • Givinostat / DMB • Sarconeos (BIO 101)	Ph. III et II/III Ph. II En développement		En France À l'étranger A l'étranger
Réduire la fibrose  Limiter la fibrose pour protéger le muscle.	• Tamoxifène • Pamrevlumab • Pamrevlumab	Ph. III Ph. III/marchants Ph. III/non marchants Ph. II		En France En France En France À l'étranger



Approche	Candidat médicament	Essai clinique (Phase : Ph.)	Statut	A lieu...
Réduire l'inflammation  • L'inflammation aggrave le processus dystrophique. Contrôler l'inflammation protège le muscle. • Plusieurs voies anti-inflammatoires explorées.	• Prednisone/prednisolone • Prednisone/prednisolone • Deflazacort / Emflaza • Vamorolone (VBP15) • Vamorolone (VBP15) • Canakinumab (ILARIS) • TAS-205	---- Ph. II dans Becker Ph. IV Ph. IV et IIb Ph. II dans Becker Ph. I/II Ph. III	Prescrit dans la DMD AMM /USA Accès étendu : USA, Canada, Israël	En France À l'étranger À l'étranger À l'étranger À l'étranger À l'étranger À l'étranger
Agir sur les mitochondries  Favoriser le renouvellement mitochondrial.	• ASP0367 (MA-2011) • Epicatéchine	Ph. I Ph. I dans Becker		À l'étranger À l'étranger
Protéger les fibres musculaires 	• EDG-5506	Ph. I dans Becker		À l'étranger
Diminuer l'oxydation  Limiter le stress oxydatif	• Idébenone • Epicatéchine	Arrêté Ph. I dans Becker		--- À l'étranger
Protéger le cœur  Limiter l'effort cardiaque	• Néбиволол • Iféтробан	Terminé Ph. II		En France À l'étranger
Disposer de données cliniques et moléculaires sur les DMD et DMB				
Études d'histoire naturelle  Caractériser la maladie et obtenir des valeurs de base.	• Etude d'histoire naturelle pré-AAV microdystrophine • Etudes BIND 1 et 2 /atteinte cognitive	Observationnelle Observationnelle		En France En France
Bases de données et registres patients  Collecter des données moléculaires et cliniques	• Registre Dystrophinopathies France • Base de données internationale Treat-NMD Global Registry • Registre DuchenneConnect • Le consortium c-TAP	Recueil de données Recueil de données Recueil de données Recueil de données		En France À l'étranger À l'étranger À l'étranger



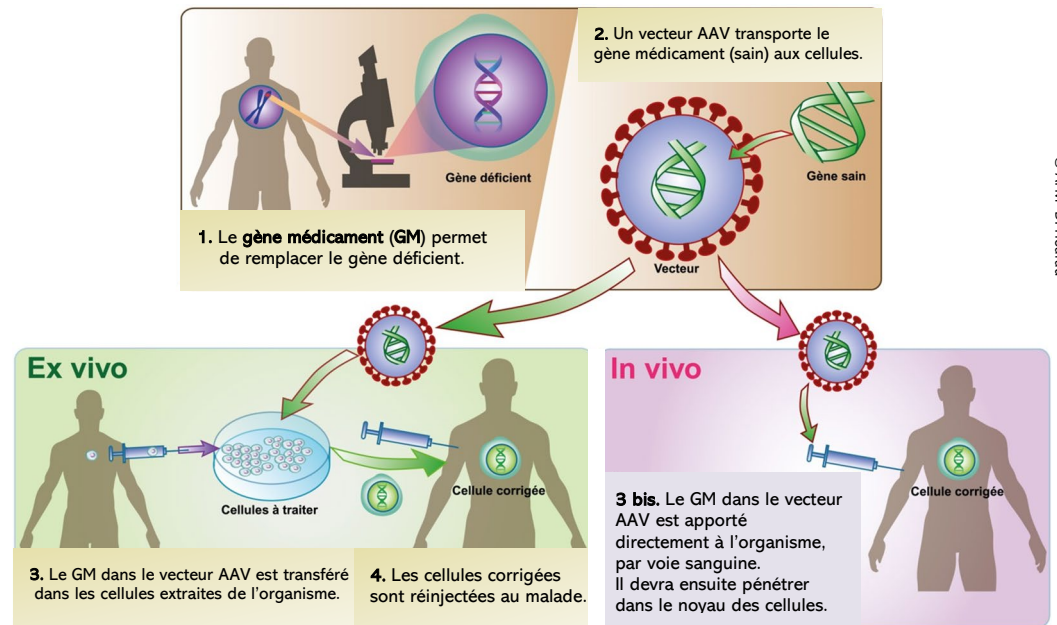
Les essais cliniques pour produire de la dystrophine

Les essais de thérapie génique : le principe

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), puis de la cellule (membrane plasmique) et enfin au noyau (membrane nucléaire). Le vecteur viral a cette capacité de lui faciliter le franchissement de toutes ces barrières. Le vecteur peut-être soit viral, soit non viral (plasmides, vecteurs lipidiques ...)

Un **virus adéno-associé (AAV pour adeno-associated virus)** est un virus à ADN, qui peut infecter l'être humain. Toutefois, il ne provoque pas de maladie et n'entraîne qu'une réponse de défense immunitaire modérée. Une fois à l'intérieur des cellules, l'AAV exprime ses gènes (et ceux que l'on aurait introduit dans son génome). Il est utilisé en génie génétique comme vecteur pour la 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.



Et pour la dystrophine ?

Les produits de thérapie génique développés associent :

- un **gène de micro-dystrophine** qui comprend un assemblage de certaines parties du gène DMD. Celles-ci sont suffisantes pour obtenir une protéine fonctionnelle qui se lie avec ses partenaires de la membrane des cellules musculaires et l'actine du cytosquelette (voir schéma p. 5) ;
- 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 l'ensemble dans les tissus cibles : les cellules musculaires squelettiques et les cellules cardiaques.

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

La micro-dystrophine pour agir dans les cellules musculaires



Plusieurs laboratoires ont développé des thérapies géniques par micro-dystrophine dans la DMD, cette solution étant destinée à cibler la plupart des mutations du gène de la dystrophine. Une possibilité compromise désormais, puisque des effets secondaires des essais ont mis en lumière certaines restrictions de génotype.



Quatre micro-dystrophines en essais cliniques, issues de quatre laboratoires.

Généthon : AAV8.Spc5.12.micro-dystrophine (GNT 0004)

Sarepta : rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophine (SRP-9001)

Pfizer : AAV9.CK.mini-dystrophine (PF-06939926)

Solid Biosciences : AAV9-CK8-micro-dystrophine (SGT-001)



Des défis communs aux essais AAV-micro-dystrophine

■ La réponse immunitaire aux vecteurs AAV.

Les virus adéno-associés (AAV) sont des petits virus à ADN (il en existe plusieurs types ou **sérotypes**, AAV8, AAV9...), présents dans notre environnement ; ils peuvent infecter l'être humain provoquant en général une réponse immunitaire modérée, sans rendre malade.

Certains garçons atteints de DMD peuvent avoir été en contact avec l'un des AAV utilisés dans la thérapie génique (« être positifs » vis-à-vis d'un des sérotypes) et risquer, si cet AAV leur est administré, de produire des anticorps contre le traitement : un rejet qui les mettrait en danger.

La proportion de personnes positives à l'un ou l'autre des AAV dépend de l'âge et du sérotype : on l'estime entre 10 et 40 % pour les AAV utilisés dans la thérapie génique micro-dystrophine.

Des solutions pour contourner l'immunogénicité des AAV sont à l'étude. Un article de chercheurs de Généthon, un des laboratoires de l'AFM-Téléthon publié dans la revue *Frontiers in Immunology* explore différentes pistes, comme l'utilisation d'immunosuppresseurs, la modification des vecteurs AAV pour qu'ils soient moins immunogènes, ou encore la réduction des anticorps circulants avant d'effectuer le traitement.

[Laguerre E. et al. Cahiers de Myologie 2021 Aout.](#) [Verdera H C. et al. Mol. Ther. 2020 Jan.](#)
[Gross D-A. et al. Front.immunol. 2022 Apr.](#)

■ Des anomalies du gène **DMD** qui rendent sensible au traitement

Alors que la technique de thérapie génique micro-dystrophine devrait pouvoir soigner toutes les anomalies du gène DMD, un écueil immunitaire barre l'accès de cette thérapie à certains patients.

Au cours des premiers essais de thérapies géniques micro-dystrophine promus par les laboratoires développeurs de ces produits (*Sarepta Therapeutics*, *Pfizer*, *Solid Biosciences*, *Généthon*), des effets secondaires, sérieux (réactions immunitaires, inflammatoires...) sont survenus. Ils ont conduit à la suspension de certains essais. Une analyse collaborative de ces laboratoires et d'experts académiques a facilité l'identification des causes de ces événements indésirables similaires d'une micro-dystrophine à l'autre. Le lien a pu être fait avec certaines délétions du gène **DMD** chez les patients touchés. Selon la micro-dystrophine, ces anomalies prédisposantes diffèrent légèrement. Dans tous les cas, elles empêchent les patients ayant ce profil génétique de participer aux essais en question.

Chercher à réduire cette réaction immunitaire est une piste au travail dans les laboratoires, pour que l'approche micro-dystrophine puisse bénéficier au plus grand nombre de patients, comme espéré au départ.

Un article devrait être publié prochainement pour rendre compte de l'ensemble de ces données.

[Wilton-Clark H. et al. Genes 2022 Jan.](#) [Philippidis A. Human Gene Therapy. 2022 Mar.](#)
[Bonnemann CG. Et al. communication 6, Annual meeting ASGCT 2022 May](#)

WEB <https://www.genethon.fr/nos-produits/myopathie-de-duchenne/>

AAV8.Spc5.12.micro-dystrophine (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 les laboratoires Généthon et *Sarepta Therapeutics*.

Avec les AAV, le transgène
(gène apporté par le vecteur) ne s'intègre pas dans le génome de la cellule. Il reste dans le noyau à l'état d'épisome.



Ce que les médecins appellent l'**histoire naturelle** d'une maladie est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.

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.

Phase I/II/III
Tolérance,
effet/dose et
efficacité

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 cibles... En cas d'effets secondaires graves, le développement du



Micro-dystrophine GNT 0004 – Généthon

Un programme clinique qui associe :

- une **étude d'histoire naturelle** : c'est une étape de pré-inclusion et de suivi clinique des garçons (étude de « *baseline* ») atteints de DMD, permettant d'obtenir des données de base pour interpréter les résultats de l'essai à suivre.
- un **essai clinique** de phase I/II/III : visant les enfants pré-inclus dans l'étude préalable, répondant aux critères d'inclusion de l'essai de thérapie génique.
> Interrompu en avril 2021, l'essai a obtenu une nouvelle autorisation le 1^{er} mars 2022, avec un protocole et des critères d'inclusion ajustés pour éviter les effets secondaires graves. Certaines délétions du gène *DMD*, notamment celles qui touchent les exons 1 à 17, ne permettent pas d'y participer. Un traitement immunosuppresseur sera administré au début de l'essai.
> L'étude d'histoire naturelle s'est poursuivie durant cette période.

L'étude d'histoire naturelle de pré-inclusion

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**

NCT03882827

WEB Myopathie de Duchenne : étude d'histoire naturelle

Un essai en double aveugle où tous les participants sont traités

L'essai se déroule en 3 parties : déterminer d'abord la dose optimale de produit, évaluer ensuite celle-ci en comparaison d'un placebo durant 1 an, et enfin, traiter les patients ayant reçu le placebo. Tous les participants sont suivis pendant 5 ans après l'administration du traitement.

Essai de phase I/II/III du GNT 0004


En France,
Royaume-Uni, Israël,
États-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 – Déc. 2026**

WEB Dystrophie musculaire de Duchenne : essai micro-dystrophine

• L'essai de thérapie génique interrompu, autorisé à nouveau

Après plusieurs mois de suspension, l'essai de phase I/II/III a été de nouveau autorisé par les autorités réglementaires en France (ANSM), le 1^{er} mars 2022 avec un protocole adapté du côté du profil génétique des garçons traités et l'ajout d'un traitement immunosuppresseur en début de traitement. Les patients porteurs de délétions du gène *DMD* situés notamment dans les exons 1 à 17 ne peuvent pas être inclus dans l'essai à ce jour. La première administration du produit de TG, GNT 0004, chez un nouveau patient inclus dans l'essai devrait avoir lieu prochainement.

WEB <https://www.genethon.fr/nos-produits/myopathie-de-duchenne/>



rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophine (SRP-9001 - Sarepta)



Le SRP-9001 développé par le laboratoire *Sarepta Therapeutics* comporte un vecteur viral adéno-associé AAVrh74, proche d'un AAV8, ayant une affinité pour les cellules musculaires squelettiques et cardiaques, associé à un promoteur MHCK7 spécifique du muscle.



Micro-dystrophine SRP-9001 – Sarepta Therapeutics

- Quatre essais cliniques en cours et plus de 200 participants traités au total :
 - trois essais chez les enfants de 4 à 7 ans ;
 - un essai « tous âges » dès 3 ans, participants ambulants et non ambulants ;
 - des anomalies du gène *DMD*, situées exons 1 à 17 du gène *DMD*, ou dans l'exon 45, exclues des essais du SRP-9001.
 - Les effets du traitement à l'essai :
 - une amélioration fonctionnelle qui se confirme après 3 ans de traitement ;
 - une production de dystrophine ;
 - une bonne tolérance du produit ;
 - des effets indésirables dans les 3 mois après le traitement, et résolus.
- Les essais continuent afin d'évaluer sur le long terme la tolérance et l'efficacité du SRP-9001.

Les **anomalies génétiques** rencontrés 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 ponctuelle (un des nucléotide 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).

Quatre essais sur une large population

- **Deux essais de phase I/II** ont lieu aux États-Unis, chez des garçons atteints de DMD âgés de 4 à 7 ans : un essai en ouvert chez 4 patients qui devrait se terminer en avril 2023 (5 ans de suivi après traitement) (NCT03375164), et un essai en double aveugle chez 41 patients qui devrait se terminer en avril 2026 (4 ans de suivi après traitement) (NCT03769116).
- **L'essai de phase I en ouvert, ENDEAVOR**, aux États-Unis également, évalue le SRP-9001 administré par perfusion intraveineuse, chez 38 participants âgés de plus de 3 ans, marchant ou non., qui sont suivis 5 ans après traitement. L'essai devrait se terminer en juin 2026 (NCT04626674).
- **L'essai EMBARK en détail** : bientôt en France.

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

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

Essai EMBARK de phase III contre placebo dans la DMD

Aux États-Unis, en Europe et en France (en préparation)



120 participants (4 à 7 ans)



Recrutement en cours



1 an de suivi après traitement



Oct. 2021 – Nov. 2024

NCT05096221

Phase III
Efficacité

Un poster présenté au congrès de la *Muscular Dystrophy Association* (MDA) des 13-16 mars 2022 à *Nashville (États-Unis)* précise les détails de l'essai EMBARK, dont les critères d'inclusion liés au génotype : les patients ayant des mutations dans les exons 18 à 44 et 46 à 79 du gène *DMD* sont potentiellement éligibles.

[Muntoni F. et al. MDA conference, 13-16 mars 2022](#)

Trois ans de SRP-9001 : un plus pour les capacités fonctionnelles

Des résultats de l'essai de phase I/II (NCT03375164) du SRP-9001, chez 4 enfants atteints de DMD, âgés de 4 à 6 ans, ambulants ont été présentés à la conférence annuelle de la MDA de mars 2022.



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 SRP-9001 a occasionné des effets indésirables modérés (et résolus) dans les 3 mois suivant l'injection. Il conserve une bonne innocuité sur 3 ans.
- Trois ans après l'injection, les participants traités ont augmenté leur score fonctionnel de 7,5 points (mesuré avec l'échelle NSAA) en comparaison de patients âgés de 6 ans environ, suivis dans une étude d'histoire naturelle, lesquels ont perdu 9 points en 3 ans.
- Parallèlement, les patients traités ont maintenu leur force musculaire, notamment pour se relever du sol et monter les escaliers. Ils marchent aussi plus vite sur 100m (en moyenne) qu'avant traitement.

Mendell JR. et al. MDA conference, 13-16 mars 2022

Le SRP-9001 préserve la fonction motrice des patients les plus jeunes

Dans un autre essai de phase I/II (NCT03769116), les scores fonctionnels moteurs (échelle NSAA) de deux groupes de participants, 8 âgés de 4 à 5 ans et 12 âgés de 6 à 7 ans, ont été évalués après 1 an de traitement avec le SRP-9001 et comparés à ceux des 21 patients non traités âgés de 5 à 8 ans.

- Le score du groupe des plus jeunes compte 2,5 points de plus que celui des patients non traités, tandis que dans le groupe des enfants plus âgés, la différence n'est pas significative.

- Par ailleurs, le SRP-9001 reste bien toléré et son innocuité satisfaisante.

Sources : *Mendell JR. Et al. MDA conference, poster, 13-16 mars 2022*

Sarepta Therapeutics, Communiqué de presse du 10 janvier 2022

AAV9.CK.mini-dystrophine (PF-06939926 – Pfizer)



Le laboratoire Pfizer a développé le PF-06939926 (AAV9.CK.mini-dystrophine), un produit de thérapie génique constitué d'un vecteur viral adéno-associé, AAV9, qui contient un mini-gène de dystrophine et un promoteur spécifique du muscle. Cette **mini-dystrophine** combine de parties un peu plus larges du gène *DMD* que les micro-dystrophines.



Mini-dystrophine PF-06939926 – Pfizer

- Deux essais cliniques en cours et plus de 120 patients au total :
 - un essai de phase Ib « tous âges » dès 4 ans, ambulants ou non ;
 - un essai de phase III, moins de 12 ans, deux centres prévus en France.
- De nouveaux critères d'inclusion : les anomalies dans les exons 9 à 13 et les exons 29 et 30 du gène *DMD*. Ces mutations représentent 15 % des patients.
- Des essais qui reprennent après une suspension liée au décès d'un patient inclus dans l'essai de phase Ib, finalement non lié au produit après investigations.
- Des effets du traitement à l'essai :
 - progression de 1 point du score fonctionnel NSAA des patients traités (chute de 4 points pour les patients contrôles non traités).
 - la mini-dystrophine est produite dans les cellules musculaires ;
 - la tolérance et l'innocuité du produit sont satisfaisantes.

Deux essais couvrant tous les âges de patients atteints de DMD

Phase I
Tolérance

Essai de phase Ib en ouvert du PF-06939926 dans la DMD



Aux États-Unis



23 participants
(4 ans et +)



Recrutement en cours



5 ans de suivi



Janv. 2018 – Mars 2026

NCT03362502



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



Aux États-Unis et en France (Nantes, Paris/Necker)



99 participants (5 à 12 ans)



Recrutement en cours / en préparation en France



5 ans de suivi après le traitement TG



Nov. 2020 – Sept. 2028

NCT04281485

Phase III
Efficacité

WEB <https://www.afm-telethon.fr>

Suspension et reprise des essais du PF-06939926

- En septembre 2021, dans une lettre adressée aux associations de patients atteints de DMD, le laboratoire Pfizer les informait d'effets secondaires importants rencontrés par des participants à un essai du programme PF-06939926 : une faiblesse musculaire marquée chez 3 patients et une inflammation du cœur chez 2 autres. Le protocole a été modifié et exclut les patients possédant des mutations du gène *DMD* affectant les exons 9 à 13 et les délétions des exons 29 et 30.
- En décembre 2021, le décès d'un participant non-ambulant de l'essai de phase Ib a conduit à la suspension des essais. L'absence de lien avec la prise de produit a été démontrée et les essais ont pu reprendre leur cours.

WEB [A Message from Pfizer on our DMD Clinical Program to parentprojectmd.org, sept 21](https://parentprojectmd.org/sept-21)

WEB [Pfizer to Open First U.S. Sites in Phase 3 Trial of Investigational Gene Therapy for Ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy | Pfizer](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-content?contentID=34444)

WEB [Phase 3 Trial of Pfizer's Gene Therapy Expected to Open in US in June](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-content?contentID=34444)

Une progression fonctionnelle en bonne voie

Les derniers résultats de l'essai de phase Ib du PF-06939926 ont été présentés lors de la conférence annuelle de la *Muscular Dystrophy Association* (MDA) de mars 2022.

Le produit a été administré une seule fois, à faible et forte doses chez 19 garçons âgés de 6 à 13 ans (8,8 ans en moyenne).

- Un an après cette injection, le score fonctionnel mesuré avec l'échelle NSAA avait progressé de 1 point tandis qu'il baissait de 4 points chez des patients contrôle non traités.

- L'innocuité et la tolérance restent satisfaisantes.

- En mai 2020, des premiers résultats de ce même essai montraient notamment la production de dystrophine dans les fibres musculaires des 9 enfants traités 12 mois après le traitement, avec 50% des fibres positives chez ceux traités à forte dose.

[Butterfield R. Et al. MDA conference. poster 53- 13-16 mars 2022](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-content?contentID=34444)

[Pfizer, Communiqué de presse. 15 mai 2020](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-content?contentID=34444)

AAV9-CK8-micro-dystrophine (SGT-001 – Solid Biosciences)



L'AAV9-CK8-micro-dystrophine (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. La micro-dystrophine fabriquée contient le domaine protéique nNOS qui se lie au complexe nNOS membranaire de la cellule musculaire.

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.



Micro-dystrophine SGT-001- Solid Biosciences

- Un essai de phase I/II du SGT-001, IGNITE DMD, avec 3 participants traités et suivis pendant 2 ans.
- Des effets du SGT-0001 après le traitement chez les 3 patients en comparaison d'un groupe contrôle externe :
 - un déclin moindre des scores fonctionnels mesurés avec l'échelle NSAA ;
 - une distance de marche en 6 minutes améliorée à forte dose ;
 - une amélioration de la fonction respiratoire (capacité vitale) ;
 - un impact positif sur des activités des membres supérieurs ou les transferts.
- Toutes les données confirment une bonne innocuité du produit.

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

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



Aux États-Unis



16 participants
(4 à 17 ans)



Recrutement en cours



2 ans de suivi



Déc. 2017 – Déc. 2028

NCT03368742

Deux ans après le traitement, des améliorations fonctionnelles

La laboratoire *Solid Biosciences* a présenté des résultats intermédiaires de l'essai IGNITE, 18 mois et 2 ans après l'administration du SGT-001 chez 3 patients âgés de 6 à 10 ans au moment du traitement. En résumé :

- les performances fonctionnelles baissent moins chez les patients traités (-1,7 point / score NSAA) que chez les patients contrôles (-4,5).
- la distance de marche augmente de 15 mètres en moyenne (-17 à + 56 mètres) alors que les contrôles perdent plus de 60 mètres.
- les capacités respiratoires (capacité vitale) se stabilisent également.

Les auto-évaluations faites à domicile par les patients, avec le questionnaire PODCI, indiquent une amélioration des transferts, des mouvements des bras et pendant le sport... comparé aux participants contrôles.

Solid Biosciences. Communiqué de presse. 27 sept. 2021

Solid Biosciences. Communiqué de presse. 14 mars 2022

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 en préclinique : Solid biosciences complète son panel

Solid Biosciences développe le SGT-003, un autre produit de thérapie génique micro-dystrophine, avec un vecteur AAV de nouvelle génération, conçu pour améliorer le ciblage des cellules musculaires.

Dans les études précliniques, le SGT-003 rejoint plus volontiers les cellules musculaires et permet une expression de la micro-dystrophine dans ces cellules comme le montre les premières études. Cette 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 quantité de vecteur à injecter lors du traitement tout en étant plus efficace. Les études précliniques se poursuivent.

Source : *Solid Biosciences. Communiqué de presse, 14 mars 2022*

RGX-202, micro-dystrophine de Regenxbio bientôt en essai clinique

Le laboratoire américain *Regenxbio* développe une nouvelle thérapie génique micro-dystrophine.

- Le produit associe un vecteur AAV8 « maison », une micro-dystrophine contenant le domaine C-terminal étendu de la protéine et le promoteur Spc5-12 spécifique des muscles squelettiques et cardiaque. L'administration



de ce produit à des souris *mdx*, modèle de DMD, a permis d'obtenir de la dystrophine dans le muscle et d'améliorer leur force.

Preuve de concept en main, le RGX-202 arrive au stade de l'essai clinique. Un essai de phase I/II devrait démarrer d'abord aux Etats-Unis durant l'année 2022, pour s'étendre ensuite au Canada et en Europe. S'adressant à des garçons atteints de DMD, ambulants et âgés de 4 à 11 ans, cet essai évaluera la tolérance et l'innocuité de 2 doses de RGX-202.

[FDA grants IND clearance for REGENXBIO's gene therapy trial for Duchenne Clinical Trials Arena. 2022 Jan. 7](#) [Regenxbio, Communiqué de presse 5 janvier 2021](#)

Les essais de saut d'exon

Le saut d'exon en quelques mots



Le **saut d'exon** est une technique qui rend possible la fabrication d'une protéine à partir d'un gène, comme le gène de la dystrophine (DMD), en agissant sur son ARN messager défectueux.

Cette technique utilise des **oligonucléotides antisens**, fragments d'ADN ou d'ARN fabriqués en laboratoire, qui reconnaissent l'ARN messager ciblé.

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.

Exons et introns. Chaque gène est structuré en une alternance de séquences codantes : les exons, et de séquences non codantes : les introns. 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.

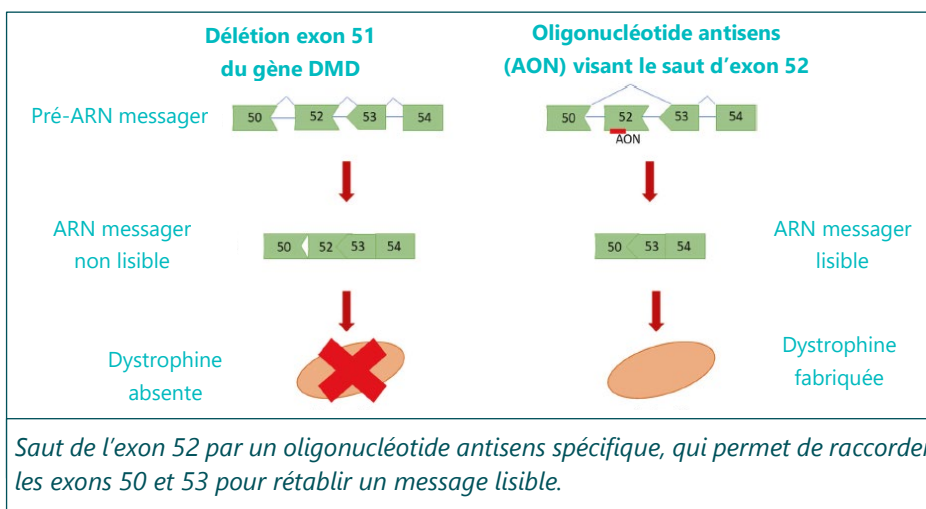
Le saviez-vous ?

Les oligonucléotides antisens rétablissent un message génétique lisible

Pour fabriquer une protéine à partir d'un gène, il y a plusieurs étapes.

- Un pré-ARN messager, copie directe du gène est fabriqué. Il contient une alternance d'exons (utiles pour fabriquer la protéine) et d'introns (non utilisés pour la protéine).
- Sa maturation (épissage) permet d'éliminer les introns pour former l'ARN messager : l'ARNm ne contient plus que les exons bout à bout. Le message et les indications qu'il porte servent à assembler la protéine.
- Mais en cas d'anomalie génétique, comme la perte d'un exon d'un gène (délétion), ce message peut devenir illisible.

L'oligonucléotide antisens permet, pendant l'étape de maturation, d'agir sur un autre exon pour rétablir la lisibilité du message. On obtient alors un nouvel ARN messager lisible pour produire une protéine plus petite et fonctionnelle.



Les sauts d'exons à l'étude et les délétions qu'ils pourraient traiter

Les oligonucléotides antisens ciblent certaines anomalies du gène *DMD* comme des suppressions d'un ou plusieurs exons (délétions).



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

Neuf oligonucléotides antisens en essai clinique et quatre autorisés

Actuellement, 9 oligonucléotides antisens de différents laboratoires sont en développement. Quatre d'entre eux ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États Unis ou au Japon, mais aucun en Europe.

Saut d'exon ciblé	Candidat médicament	Statut
Saut d'Exon 44	• NS-089/NCNP-02	• Essai clinique (Japon)
Saut d'Exon 45	• Casimersen (Amondys45® - SRP-4045) • DS-5141b (Renadirsen)	• AMM aux États-Unis Essai clinique - en France • Essai clinique (Japon)
Saut d'exon 51	• Eteplirsén (Exondys 51® - AVI-4658) • SRP-5051	• AMM aux États-Unis Essai clinique - en France • Essai clinique (États-Unis)
Saut d'exon 53	• Golodirsén (Vyondys 53® - SRP-5053) • Viltolarsén (Viltepso® - NS-065/NCNP-01) • WVE-N531	• AMM aux États-Unis Essai clinique - en France • AMM au Japon et aux États-Unis. • Essai clinique (Canada, Royaume-Uni)
Saut d'exon 2	• scAAV9.U7.ACCA	• Essai clinique (États-Unis)

L'eteplirsén - Exondys 51® : saut d'exon 51



Oligonucléotide antisens de type morpholino (un PMO pour *phosphorodiamidate morpholino oligomer*), l'eteplirsén (AVI-4658) (Exondys 51®) a été développé par le laboratoire Sarepta Therapeutics.



Eteplirsén - Exondys 51® (AVI 4658) - Sarepta Therapeutics

- Autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle aux États-Unis (2016).
- Cible les anomalies répondant au saut de l'exon 51.
- Pas d'AMM en Europe - résultats d'efficacité sur la marche insuffisants selon l'Agence Européenne du médicament (EMA).
- Administré par voie intraveineuse, une fois par semaine.
- Deux essais cliniques poursuivent l'évaluation de l'efficacité de l'Exondys 51®.
- Des résultats positifs à long terme chez les plus de 7 ans :
 - un déclin nettement moins rapide de la capacité à la marche (gain de 2 ans).
 - une préservation plus importante de la respiration.
- Un traitement bien toléré chez les garçons de 6 mois à 4 ans : un argument en faveur d'un traitement précoce, au mieux dès le diagnostic.

En savoir plus : [Exondys, EMA, 2018](#)



Marche et respiration préservées après 7 ans de traitement

- Des données en vie réelle et rétrospectives issues de 2 essais cliniques successifs confortent les résultats d'efficacité de l'eteplirsén à long terme. Dans le 1^{er} essai, **douze participants atteints de DMD âgés de 7 à 13 ans** ont été traités par l'eteplirsén pendant 4 ans. Dans le second, 10 d'entre eux ont poursuivi le traitement pendant 3 ans. Comparés à des patients non traités, issus de registres ou d'autres essais, les patients traités :
 - peuvent marcher 2 ans de plus en moyenne, au moins jusque l'âge de 15 ans, un gain indépendant du traitement par corticoïdes (quel qu'il soit).
 - ont une fonction respiratoire mieux préservée (la capacité vitale diminue deux fois moins vite).
- Ces résultats corroborent ceux de l'essai PROMOVI de phase III datant de juin 2021, **chez 78 garçons, de 7 à 16 ans**, marchants à l'inclusion.

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

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

Phase III
Efficacité

L'eteplirsén bien toléré chez les patients de 6 mois à 4 ans

- En octobre 2020, quinze médecins spécialistes de la myopathie de Duchenne aux États-Unis s'accordaient sur l'intérêt de proposer très tôt l'eteplirsén (Exondys 51®) aux malades éligibles, au mieux dès le diagnostic ou sinon avant la perte d'autonomie.
- Les résultats d'un essai de phase II chez **15 garçons âgés de 6 mois à 4 ans**, comptant un centre français à I-Motion vont dans ce sens. Ils montrent que l'eteplirsén à la dose hebdomadaire de 30 mg/Kg, administré pendant 2 ans, est bien toléré à cet âge et n'entraîne pas d'effets secondaires sérieux. La transformation du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique) est conforme aux observations chez les plus de 4 ans.

[Mercuri E. et al. MDA conference. Poster. 2022 Mar.](#) [Rivera SR. et al. PLoS One. 2020 Oct.](#)

L'essai se prolonge par un autre essai en ouvert chez les mêmes participants.

Essai de phase II de l'eteplirsén en ouvert (extension)



En France
et à l'étranger



15 participants (2 à 5 ans)



Recrutement en cours



6 ans de suivi



Juin 2019 – Fév. 2027

NCT03985878

Phase II
Effet/Dose

Un autre essai de phase III de l'eteplirsén, l'essai MIS51ON, est en cours dans plusieurs pays (États-Unis, Canada, Grèce, Espagne, Corée, Nouvelle-Zélande, Taiwan) jusqu'en février 2026. Il concerne des enfants et adolescents de 4 à 13 ans. Son recrutement est terminé ([NCT03992430](#)).

Phase III
Efficacité



Obtenir des oligonucléotides optimisés

La chimie des oligonucléotides antisens (AON) agit sur leur efficacité. Plusieurs générations ont été développées.

- Les premiers AON sont des 2'O-methyl-phosphorothioate (**2OMePS**).
- Les **PMO** (pour *phosphorodiamidate morpholino oligomer*) dits « **morpholino** », sont moins toxiques et plus efficaces (eteplirsén, casimersen, golodirsén...).



- Les **PPMO** quant à eux associent au PMO précédent, un peptide qui facilite la pénétration du produit dans les cellules et permet de baisser les doses à administrer tout en étant efficace (SRP-5051).
- D'autres oligonucléotide antisens « **stereopure** », sont optimisés chimiquement pour limiter leur toxicité et booster leur efficacité (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 (AT 702)).

WEB Dzierlega K., Yokota T. Gene Ther. 2020 Sep.

Le SRP-5051 : vers un saut d'exon 51 plus performant ?



Pour améliorer l'efficacité de l'eteplirsén, le laboratoire Sarepta Therapeutics lui a ajouté un peptide qui facilite sa pénétration dans les cellules musculaires. Le PPMO (*peptide conjugated phosphorodiamidate morpholino oligomer*) obtenu, appelé SRP-5051, n'est injecté qu'une fois par mois, limitant la dose cumulée administrée.

Davantage de dystrophine produite

- L'essai MOMENTUM en cours évalue 5 doses de SRP-5051 (4 à 40 mg/kg) chez 15 patients atteints de **DMD âgés de 7 à 21 ans, marchants ou non**. Chez 4 d'entre eux, après 3 mois d'une administration de 30 mg/kg/mois :
 - le SRP-5051 est bien toléré, même s'il produit parfois une diminution du taux de magnésium dans le sang (hypomagnésémie), un effet à surveiller et qui peut être contrôlé ;
 - il pénètre bien dans le tissu musculaire et génère, en 3 mois, un taux de saut d'exon bien plus élevé que l'eteplirsén, et 8 fois plus de dystrophine musculaire avec 3 fois moins de produit.

Campbell C. et al. MDA Conference. Poster. 2022 Mar.

- Un article paru fin 2021 sur le SRP-5051 et l'eteplirsén (AVI-4658) souligne notamment les embûches dans le développement de ce dernier, comme le faible taux de dystrophine qu'il permet d'obtenir. La meilleure affinité du SRP-5051 pour les cellules du muscle et du cœur et sa capacité à induire une plus grande production de dystrophine en font un candidat à suivre.

Sheikh O., Yokota T. Archives of Toxicologie. 2021 Nov.

Phase II
Effet/Dose

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



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



70 participants
(7 à 21 ans)



Recrutement terminé



2 ans et demi de suivi



Juin 2019 – Mai 2022

NCT04004065

WEB Momentum | Clinical Trials (sarepta.com)

Le SRP-4053 (golodirsén - Vyondys 53®) : saut d'exon 53



Le SRP-4053 est un oligonucléotide antisens de type morpholino (un PMO ou *phosphorodiamidate morpholino oligomer*) développé par Sarepta Therapeutics.



Golodirsén - Vyondys 53® (SRP-4053) – Sarepta therapeutics

- Autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle aux États-Unis (2019).
- Cible le saut de l'exon 53
- Pas d'AMM en Europe (résultats d'efficacité insuffisants selon l'EMA).
- Le golodirsén est administré par voie intraveineuse, une fois par semaine.
- Un essai clinique international en cours, avec un centre en France.
- Des résultats d'efficacité à long terme chez 25 patients (6-15 ans) :
 - bonne tolérance du SRP-4053 - production de dystrophine musculaire significative - augmentation de la présence des protéines de la membrane interagissant avec la dystrophine - ralentissement du déclin de la marche et de la respiration.

Le SRP-4053 préserverait la marche : 3 ans de recul

- Le golodirsén a été évalué chez vingt-cinq garçons atteints de DMD âgés de 6 à 15 ans, marchants, dans un essai de phase I/II. Une dose de 30 mg/kg/semaine a été administrée pendant près de 4 ans. Les données chez les patients traités montrent, par rapport à des patients non traités :
 - la dystrophine est augmentée de 16 fois, après un an de traitement ;
 - la capacité de marche est mieux préservée après 3 ans de traitement. Les patients perdent 99 mètres de marche (test de 6 minutes) et un patient traité sur 10, aura perdu la marche au cours de l'essai : dans les deux cas, c'est 2 fois moins que chez les non traités ;
 - la fonction respiratoire se maintient mieux.
- **Des résultats précédents** indiquaient que le golodirsén permettait de générer de la dystrophine bien localisée, avec une présence accrue localement de β -dystroglycane, un facteur de stabilité des cellules. Lorsque le taux de dystrophine augmente, le muscle va mieux car il se régénère moins comme l'indique la baisse de myosine fœtale dans les muscles traités.
 - [Servais L. et al. Nucleic Acid Ther. 2022 Jan.](#)
 - [Scaglioni D. et al. Acta Neuropathol commun. 2021 Jan.](#)
- **Un essai du SRP-4053** commun avec le SRP-4045 est en cours (NCT03532542). En France, les participants traités sont suivis désormais dans le cadre de l'extension de l'essai (NCT03532542).

Le SRP-4045 (casimersén - Amondys 45®) : saut d'exon 45



Cet oligonucléotide antisens (AON) de type morpholino a été développé par Sarepta Therapeutics.



Casimersén – Amondys 45® (SRP-4045) - Sarepta therapeutics

- Autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle aux États-Unis (2021).
- Cible les anomalies répondant au saut de l'exon 45
- Pas d'AMM en Europe (résultats d'efficacité insuffisants selon l'Agence européenne du médicament - EMA).
- Le casimersén est administré par voie intraveineuse, une fois par semaine.
- Trois essais en cours, dont 2 en France.
- Une production de dystrophine après 1 an de traitement.
- Un produit bien toléré y compris chez les patients non marchants.
- Un bénéfice clinique à démontrer.

Une petite production de dystrophine sous SRP-4045

- L'essai Essence de phase III qui inclut des **patients atteints de DMD et âgés de 7 à 13 ans, marchants**, éligibles au saut d'exon 45 ou au saut d'exon 53 a généré des données après 1 an de traitement.



Chez 43 patients traités avec le SRP-4045, le produit est bien toléré et il augmente le taux de dystrophine de près de 1 % dans les muscles.

Une bonne tolérance aussi chez les patients non marchants

Le premier essai de phase I/II du SRP-4045 chez **12 patients (7 à 21 ans) non marchants ou rencontrant des difficultés à la marche** a montré que le SRP-4045 est bien toléré chez ces derniers, traités presque 3 ans. On relève des effets indésirables légers (douleurs au point d'injection, maux de tête, vomissements, nausées, mal de dos ou aux extrémités, douleurs articulaires...). L'élimination du produit par l'organisme se fait correctement. [Iannaccone S. et al. MDA conference 2022 Mar.](#) [Wagner K.R. et al. Muscle Nerve. 2021](#)

Le SRP-4045 et le SRP-4053 sont évalués dans trois essais cliniques

Phase III
Efficacité

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



En France (Nantes,
Paris, Toulouse)
et à l'étranger



222 participants (7 à 13 ans)



Recrutement en cours à
l'international



3 ans de suivi



Sept. 2016 – Avril 2024

NCT02500381

WEB www.afm-telathon.fr/

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



À l'étranger et en
France (Nantes)



260 participants
(7 à 23 ans)



Recrutement en cours



7 ans de suivi



Août 2018 – Aout 2026

NCT03532542

Un autre essai de phase III qui a lieu aux États-Unis évalue les trois oligonucléotides antisens SRP-4045 (casimersen), SRP-4053 (golodirsén) et AV1-4658 (eteplirsén) pendant un an chez 6 participants âgés de 6 mois et plus, ayant une duplication d'exons qui pourrait répondre à l'un ces saut d'exon. Il devrait se terminer en septembre 2022 (NCT04179409).

Le NS-065/NCNP-01 (viltolarsen - Viltepso®) : saut d'exon 53



Le NS-065/NCNP-01 est un oligonucléotide antisens morpholino (PMO pour *phosphorodiamidate morpholino oligomer*) qui cible le saut de l'exon 53. Développé par le laboratoire japonais [Shinyaku Co. Ltd](#) et le [National Center of Neurology and Psychiatry](#), sa composition chimique a été optimisée pour améliorer son action sur le pré-ARNm.



Viltolarsen - Viltepso® (NS-065/NCNP-01) - Shinyaku Co. Ltd

- Une AMM au Japon puis aux États-Unis (2020) dans la DMD. Pas en Europe.
- Quatre essais en cours (pas en France), un programme d'accès post-AMM(USA)
- Des résultats encourageants dans plusieurs essais chez les patients âgés de 4 à 9 ans ou de 5 à 12 ans :
 - une bonne tolérance et un profil d'innocuité satisfaisant ;



- une production de dystrophine significative dans les cellules musculaires, localisée au niveau de la membrane ;
- une amélioration des performances fonctionnelles disparates d'un essai à l'autre et qui reste à confirmer sur le long terme par les essais en cours.

Les résultats positifs se confirment

- Une publication datant de décembre 2021 fait le point sur les différents résultats des essais en cours ou terminés du viltolarsen (hormis Galactic53). Le viltolarsen est administré majoritairement à la dose hebdomadaire de 80mg/kg chez des patients âgés de 4 à 10 ans.
- Dans l'un des essais (phase I/II), il est bien toléré et génère des effets secondaires en général sans gravité. Les plus sévères (infections respiratoires graves...) ont été résolus.
- Il permet d'obtenir des sauts d'exon 53 et de la dystrophine dans les cellules, qui augmentent en fonction de la dose et du temps de traitement (12 puis 24 semaines).
- Dans un essai de phase II, le taux de dystrophine est augmenté de plus de 3% chez 88% des patients (âge moyen : 7,5 ans) après 20 à 24 semaines.
- Les données sur la fonction motrice sont inégales d'un essai à l'autre mais la tendance est une amélioration significative aux tests de marche et aux tests fonctionnels (échelle NSAA). Les résultats sur le long terme d'études en cours, dont RACER53 et RACER53-X, sont attendus pour les confirmer.

Roshmi RR. and Yokota T. Clin Pharmacol. 2021 Dec.

Un programme d'accès post-AMM au viltolarsen et quatre essais

- Des patients âgés de 3 à 12 ans peuvent être traités et suivis dans le cadre d'un programme d'accès post-AMM au viltolarsen (NCT04337112).
- Un essai du viltolarsen (80 mg/kg/semaine) vise à obtenir des données de suivi des effets de ce traitement sur plus de 10 ans chez 16 garçons âgés de plus de 8 ans, en vie réelle (NCT04687020). Les garçons ont commencé le traitement 4 ans auparavant dans le cadre d'un premier essai terminé.
- Trois autres essais sont en cours chez des patients marchants ou non :

Phase II
Effet/Dose

- Essai RACER53 de phase III en aveugle, du viltolarsen dans la DMD
- Essai RACER53-X, extension en ouvert de l'essai RACER53



À l'étranger



74 participants (4 à 7 ans)



Recrutement en cours



3 ans de suivi au total



Avril 2020 – Déc 2024 (Racer53)
Avril 2021 – Juin 2026 (Racer53-X)

NCT04060199
NCT04768062

Phase III
Efficacité

Essai Galactic53 de phase II du viltolarsen dans la DMD



À l'étranger



20 participants
(8 ans et plus)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Juillet 2021 – Mai 2024

NCT04956289

Phase II
Effet/Dose



Le WVE-N531 : le retour des oligonucléotides antisens « *stereopure* »



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

Après avoir laissé de côté le développement d'un oligonucléotide du même type (le WVE-210201 visant le saut d'exon 51) car trop peu efficace, le laboratoire *Wave Life Sciences* a annoncé le démarrage d'un essai clinique de phase I/II du WVE-N531 visant le saut de l'exon 53. Cet essai s'appuie sur des résultats précliniques ayant montré une production de 71 % de dystrophine dans des myoblastes de patients atteints de DMD, *in vitro*.

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

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

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 – sept. 2022

NCT04906460

Le NS-089/NCNP-02 : saut d'exon 44

Le laboratoire japonais *NS Pharma*, filiale du laboratoire *Shinyaku Co. Ltd* développe un autre oligonucléotide antisens ciblant le saut de l'exon 44 : le NS-089/NCNP-02. Un essai clinique de phase I/II est en cours au Japon.

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Étude exploratoire de phase I/II du NS-089/NCNP-02 dans la DMD



Au Japon



6 participants
(4 à 17 ans)

Recrutement sur invitation



6 mois de suivi



Déc. 2019 – Mai 2022

NCT04129294

Le DS-5141b (renadirsen) : saut d'exon 45

Développé par la société japonaise *Daiichi Sankyo*, le DS-5141 est un oligonucléotide retenu pour ses propriétés de résistance aux enzymes capables de détruire les oligonucléotides antisens (les nucléases) et pour sa grande affinité pour les ARN qu'il est censé cibler.

Les résultats précliniques qui avaient permis d'amener cette molécule au stade de l'essai clinique ont été publiés en septembre 2021. Ils montrent sa capacité au saut d'exon 45 efficace, notamment dans les muscles squelettiques et cardiaque et dans le diaphragme.

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

Le premier essai de phase I/II du DS-5141b (NCT02667483) maintenant terminé a concerné 7 participants atteints de DMD âgés de 5 à 10 ans. L'essai a été suivi d'une extension en ouvert de phase II (NCT02667483) pour les patients qui ont participé au premier essai.



Les premiers résultats annoncés par le laboratoire montraient une production de dystrophine chez tous les patients traités, avec une bonne tolérance du produit.

scAAV9.U7.ACCA (AT 702) : une thérapie génique AAV- antisens



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 les duplications de l'exon 2 et les anomalies des exons 1 à 5 du gène *DMD* (les duplications concernent environ 11% des patients atteints de DMD et celle de l'exon 2 est la plus fréquente).



Une solution « longue durée ».

Le scAAV9.U7.ACCA combine un vecteur viral AAV9 et un petit ARN U7, l'oligonucléotide antisens qui cible l'exon devant être supprimé, doté d'un promoteur qui permet de le produire dans les cellules. Comparé à un oligonucléotide antisens classique qu'il faut réadministrer régulièrement, une seule administration du scAAV9.U7.ACCA suffit pour en pérenniser la production dans les cellules, donc son action.

Le *Nationwide Children's Hospital* qui a mis au point le scAAV9.U7.ACCA a apporté la preuve de la faisabilité de cette approche dans des modèles animaux de myopathie de Duchenne. Une publication parue en 2022 décrit des résultats chez la souris, appuyant l'intérêt de cette approche dans la DMD. Une collaboration avec le laboratoire *Astellas Gene Therapies* (ex *Audentes Therapeutics*) a permis la mise en place de l'essai de phase I/II.

[Wein N. et al. Human Gene Therapy. 2021 Nov.](#)

Un virus adéno-associé (AAV pour adeno-associated virus) est un virus à ADN, qui peut infecter l'être humain. Toutefois, il ne provoque pas de maladie et n'entraîne qu'une réponse de défense immunitaire modérée. Une fois à l'intérieur des cellules, l'AAV exprime ses gènes (et ceux que l'on aurait introduit dans son génome). Il est utilisé en génie génétique comme vecteur pour la thérapie génique. Les différents type d'AAV (sérotypes) ciblent chacun certains tissus plus que d'autres. Les AAV8 et AAV9 ciblent les muscles squelettiques et cardiaques.

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



Aux États-Unis



3 participants
(6 mois à 13 ans)



Essai en cours



2 ans de suivi



Janv. 2020 – Nov. 2025

NCT04240314

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Une production de dystrophine dans les cellules des patients traités

Les résultats de cet essai de phase I/II après traitement avec le scAAV9.U7.ACCA ont été présentés par le Dr. Megan Waldrop au 25^{ème} Congrès annuel de l'*American Society of Gene and Cell Therapy* (16 au 19 Mai 2022, Washington, D.C.).

L'étude a inclus trois patients atteints de *DMD*, dont **un âgé de 7 mois et deux autres, âgés de 8,9 et 13,7 ans**. Chez le plus jeunes, l'analyse montrait que, quatre mois après le traitement, 99% des fibres musculaires (issues d'un prélèvement de muscle) produisent un taux de dystrophine atteignant 70 % du taux normal. Après 18 mois de traitement, les mesures motrices de l'enfant traité à 7 mois sont bonnes (marche, montée d'escalier). Chez les deux patients, de 8 et 13 ans, un an et 6 mois après le traitement respectivement, une certaine stabilisation de la maladie est visible, moins prononcée que chez le bébé. La production de dystrophine atteint 1 à 2 % pour le garçon de 8 ans.



WEB [Safety and Outcomes of Intravenous scAAV9.U7-ACCA for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy Caused by Exon 2 Duplications](#)

WEB [More Data Support Gene Therapy for DMD Exon Duplications](#)

WEB <https://annualmeeting.asgct.org/>



Les antisens tricyclo-ADN (tcDNA-ASO) bons pour le cerveau

Des chercheurs de l'Université de Paris-Saclay et de l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines ont publié les résultats chez la souris *mdx* d'une administration intracérébrale d'un nouvel oligonucléotide antisens, le tcDNA-ASO, constitué d'une structure phosphodiester (PO) conjuguée à un acide gras (acide palmitique), et visant le saut d'exon 23 de souris *mdx*.

- Cinq semaines après l'injection, le tcDNA-ASO génère une production de dystrophine qui atteint 10 à 30% du taux normal.
- Il réduit les réactions de peur spontanées et anormales des souris traitées, et ce de mieux en mieux. La réponse est optimale à 6-7 semaines, pour une dose de 400µg de produit. La dystrophine est exprimée dans les synapses de certaines régions cérébrales (hippocampe, amygdale)
- Enfin, avec le traitement, les souris réussissent une tâche de reconnaissance d'objets, indiquant l'amélioration de leur mémoire à long terme.

Source : [Zarrouki F. et al. Annals of Neurology 2022 May.](#)

Un saut d'exon optimisé : accéder aux cellules et être plus efficace

Des molécules plus performantes et qui se diversifient

Améliorer la capacité de oligonucléotides antisens à rejoindre les cellules cibles, tout en diminuant leur toxicité et en améliorant leur efficacité est une des préoccupations des équipes de recherche qui travaillent sur le sujet. Conjuguer des peptides aux oligonucléotides d'origine leur permet de mieux rentrer dans les cellules cibles, en particulier le cœur souvent oublié.

[Dzierlega K., Yokota T. Gene Ther. 2020 Sep.](#)

Des nanoparticules lipidiques comme vecteur pour cibler les cellules

Ces vecteurs testés dans d'autres approches comme Crispr-Cas9, facilitent l'acheminement du produit aux cellules cibles. L'approche consiste à encapsuler la molécule-médicament dans des particules lipidiques qui voyagent par voie sanguine jusqu'aux cellules cibles. Leur affinité pour leur membrane leur permet d'y pénétrer plus facilement pour y délivrer le produit. Cette approche pourrait s'appliquer aux produits de saut d'exon.

[Gillmore JD et al. New Engl J Med. 2021 Aug.](#)



Le saut « multi-exons », pour traiter largement

Administrer un cocktail de sauts d'exons, qui associe plusieurs oligonucléotides antisens, permettrait de traiter un plus grand nombre de personnes atteintes de DMD. La zone du gène *DMD* la plus touchée par les mutations de type délétion se situe entre les exons 45 et 55 : ce « point chaud » de mutation concerne 50% des garçons atteints de DMD. Des combinaisons d'oligonucléotides antisens sont à l'étude *in vitro* et chez l'animal pour vérifier cette hypothèse. Certains pourraient cibler le saut de 10 exons à la fois.

Source : [Chiu W. et al. Int J Mol Sci. 2020 Dec.](#)

Combiner les approches : saut d'exon « classique » et AAV-U7

Une approche développée par des chercheurs de l'Institut de Myologie combinant un oligonucléotide antisens (PPMO) et la thérapie génique avec un AAV-U7 a montré son efficacité dans des souris modèles atteintes de DMD sévère. Cette « thérapie génique AAV-U7/saut d'exon » assure la survie des souris traitées jusqu'à 52 semaines au lieu de 7 sans traitement ; leur diaphragme et leur cœur restent préservés.



L'équipe de recherche collabore désormais avec le laboratoire *Sarepta Therapeutics*, pour évaluer son approche combinée avec des AAV-micro-dystrophine et des oligonucléotides antisens développés par ce laboratoire. [Forand A et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2020 Mar.](#)

La translecture des codons stop

Forcer le passage des codons stop

On estime que 10 à 15% des personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne ou de Becker ont des anomalies du gène *DMD* de type « non-sens ». Elles aboutissent à la formation d'un « codon stop » prématuré dans l'ARN messager (ARNm) qui stoppe la fabrication de la dystrophine.

- Une stratégie thérapeutique consiste à utiliser des molécules qui forcent le passage des codons stop pour permettre la production d'une dystrophine normale. Cette stratégie opère au niveau de l'ARNm, permettant à la machinerie cellulaire d'assembler les acides aminés de la protéine malgré le signal stop. On parle de **translecture des codons stop**.
- **Pour qui ?** Cette stratégie 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)		
Une indication précise  • 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.	Un mode d'action innovant  • Parvenir à lire les ARN messagers du gène <i>DMD</i> en dépit de la présence de codons stop • Pour produire une dystrophine fonctionnelle.	Une prise quotidienne  • Des granulés à mélanger avec de l'eau ou un aliment liquide • À prendre par la bouche matin, midi et soir tous les jours

- Ataluren – Translarna® - PTC Therapeutics**
- Une AMM conditionnelle en Europe dans la DMD, chez les patients de plus de 2 ans, marchants, ayant une anomalie de type « non-sens » du gène *DMD*.
 - AMM réexaminée après résultats attendus en septembre 2022.
 - Administration en 3 prises orale par jour (40 mg/Kg/jour).
 - En France, prescription :
 - dès l'âge de 5 ans, en milieu hospitalier (dispositif post-ATU) ;
 - au cas par cas pour les plus jeunes, dès l'âge de 2 ans ;
 - possible, au cas par cas, aux patients non-marchants et aux femmes symptomatiques.
 - Des résultats à très long terme :
 - L'ataluren est bien toléré. Après 4 ans et demi de traitement, il permet de retarder la perte de la marche. Traiter tôt, c'est mieux : lorsque la maladie est moins évoluée. Le Translarna® a aussi un effet protecteur sur la respiration.
 - Une première étude chez les femmes.

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

WEB Prescription chez les non marchants : Communiqué de presse, PTC Therapeutics 2020

WEB Prescription dès 2 ans : Autorité de santé, Commission de transparence 2019

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

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.

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.



Quelles nouveautés pour l'ataluren/Translarna® ?

Prescrire le Translarna® aux filles symptomatiques ?

Huit à 10 % des femmes « transmettrices » sont symptomatiques et certaines pourraient répondre aux critères de prescription du Translarna®. Une étude a analysé des données de 4 patientes suivies en Italie, au Royaume-Uni et en Israël, traitées avec l'ataluren 2,8 ans en moyenne.

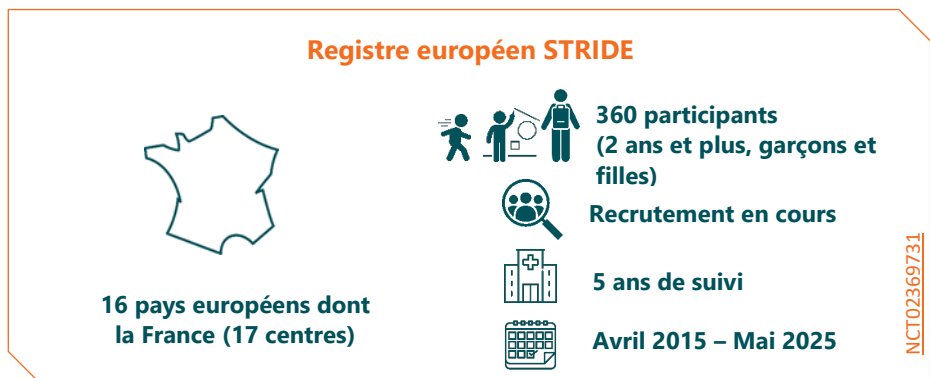
- La première, traitée dès l'âge de 9 ans, pendant 4 ans, marchait encore à 13 ans. La seconde, ayant reçu l'ataluren dès l'âge de 29 ans et pendant 2 ans, avait conservé la marche à 31 ans. La troisième, traitée dès ses 26 ans, marchait difficilement à 30 ans ; elle avait bénéficié de 4 ans de traitement. La quatrième, traitée de 43 ans à 45 ans, avait perdu la marche à 49 ans.

- Des mesures de suivi médical de routine chez ces patientes ont montré une relative préservation de leurs fonctions motrices, respiratoires et cardiaques : un résultat qui traduirait, pour les auteurs, une stabilisation de la maladie. Ces patientes étaient âgées de 9 à 43 ans en début de traitement, un âge plus tardif que pour les garçons (début vers 8 ans en moyenne).

Dori A. et al. Acta Myol. 2021 Dec.

Le registre européen STRIDE de suivi post-AMM toujours actif

Mis en place par PTC Therapeutics, il évalue à long terme l'innocuité et l'efficacité de l'ataluren en suivi de routine en consultation neuromusculaire.



WEB www.afm-telethon.fr

Marche, mobilité des membres supérieurs et respiration préservées

De nouvelles données en vie réelle issues du registre STRIDE et des résultats d'une étude rétrospective suédoise montrent que l'ataluren retarde de 2 ans en moyenne la perte de la marche :

- plus de 80 % des enfants de 12 ans du registre STRIDE (241 enfants traités) ont conservé la marche après 5 ans de traitement contre 52 % seulement chez les garçons non traités de la cohorte CINRG ;
- dans l'étude suédoise (11 patients), l'âge moyen de perte de la marche est de 13,2 ans soit 2 ans de plus tard que les garçons non traités ;
- la fonction des membres supérieurs, bras et mains, est bien conservée et cela bien après la perte de la marche, d'après l'étude suédoise ;
- la fonction respiratoire est bien plus performante chez les patients de l'étude suédoise qui cumulent 6,5 ans de traitement avec l'ataluren ; même observation dans le registre STRIDE dans lequel les garçons conservent une bonne santé respiratoire jusqu'à l'âge de 17,6 ans en moyenne (2 ans de plus que les non traités de la cohorte contrôle).



Une étude du profil des garçons du registre STRIDE

Parmi les 213 garçons inclus de mars 2015 à juillet 2018 dans le registre, 54 étaient issus de consultations françaises. Globalement, les garçons présentaient les caractéristiques suivantes :

- âge moyen des 1^{ers} symptômes : 2,7 ans (+/- 1,7 ans) ;
- âge moyen du diagnostic génétique : 5,2 ans (+/- 2,9 ans) ;
- début de traitement par l'ataluren vers 9,8 ans en moyenne.

Enfin, 95 % des garçons prenaient aussi des corticoïdes (89,2 %), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (26,8%), de la vitamine D (54%) et du calcium (5,2%).

Source : [Muntoni F. et al. J. Comparat. Effectiv. Research. 2019 Aug.](#)

L'ataluren globalement efficace chez les patients les plus mobiles

Des méta-analyses issues de deux essais cliniques de l'ataluren, randomisés en double aveugle contre placebo (un essai de phase IIb et un essai de phase III) pour lesquels les participants ont reçu soit 40 mg/kg/jour d'ataluren, soit un placebo durant un an ont montré que le traitement est plus efficace chez les patients marchants initialement entre 300 à 400 m.

[Campbell C. et al. J Comp Eff Res. 2020 Oct](#)

Deux autres essais pour évaluer l'ataluren à long terme sont en cours

- Un essai de phase III aux Etats-Unis inclut 160 participants de tous âges, marchant ou non pour un suivi de 8 ans sous traitement ([NCT01247207](#)).
- Un essai international de phase III inclut 250 participants de plus de 5 ans pour un suivi de près de 4 ans ([NCT03179631](#)).

Des essais de thérapie cellulaire

Apporter des cellules souches qui soignent

La thérapie cellulaire consiste à **remplacer par des cellules souches saines, des cellules malades**. Dans la dystrophie musculaire de Duchenne, la transplantation de cellules souches a pour but **de favoriser la régénération du muscle** et d'améliorer la fonction motrice. Plusieurs essais de thérapie cellulaire sont en cours dans la myopathie de Duchenne.

Transplantation de cellules souches cardiaques, aux États-Unis



La thérapie cellulaire développée par le laboratoire *Capricor Therapeutics* vise à favoriser la régénération cellulaire du tissu musculaire cardiaque en utilisant des cellules souches cardiaques de donneurs. **Le traitement appelé CAP-1002** est administré dans les artères irriguant le cœur chez 25 des jeunes atteints de DMD et non marchants. Les effets sur le cœur et les membres supérieurs sont recherchés.

Deux essais successifs du CAP-1002 ont livré leurs résultats

▪ **L'essai Hope pour Halt cardiomyOPathy progrESSION** a montré que le traitement était bien toléré 12 mois après son administration et améliorait la morphologie du cœur et la fibrose ainsi que la mobilité des bras.

[Taylor M. et al. Neurology. 2019 Feb.](#)

▪ **L'essai HOPE-2** en double aveugle contre placebo a évalué les effets d'une perfusion intraveineuse tous les 3 mois du CAP-1002 chez 25 garçons atteints de DMD, âgés de 10 ans et plus, sous corticoïdes et non marchants

▪ Outre la bonne tolérance du produit, les résultats chez 12 participants, comparés à ceux ayant reçu un placebo, montrent : une amélioration de la morphologie cardiaque ; une amélioration significative de la force de pression des doigts, de la force de préhension et de la performance globale des bras, ainsi qu'une amélioration motrice globale des membres

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.

Phase III
Efficacité



supérieurs (épaule, bras, main) ; une stabilisation des performances chez les patients durant la période de traitement comparés aux patients non traités.

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

Deux essais du CAP-1002 sont en cours

Phase II
Effet/Dose

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 – Janvier 2023

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 partagé les résultats obtenus avec 3 des 9 patients inclus dans une étude clinique en cours en Pologne, évaluant la thérapie cellulaire DT-DEC01. Constitué de cellules chimériques exprimant la dystrophine, ce traitement pourrait s'appliquer à tous les patients atteints de DMD.

Ces garçons âgés de 6, 7, et 15 ans ont des mutations génétiques différentes (délétions, mutation non-sens) et sont ambulants ou non. À faible dose, le DT-DEC01 est bien toléré et son profil de sécurité est bon.

Les tests fonctionnels, adaptés à la situation de chaque garçon (fonction des membres supérieurs pour le garçon non marchant et évaluation avec test de marche pour les autres) ont tous montré, 1 à 3 mois après l'administration du traitement, une amélioration des mesures fonctionnelles.

Cet essai s'appuie sur les résultats précliniques obtenus chez des souris *mdx/scid* modèle de DMD, après 180 jours d'administration du DT-DEC01, qui ont montré une restauration de l'expression de la dystrophine et une amélioration cardiaque, respiratoire et musculaire.

[Dystrogen Therapeutics. Communiqué de presse. 8 avril 2022.](#)

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

Transplantation de myoblastes : une 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 donneur et maintenus en congélation) dans un muscle du bras d'un receveur atteint de DMD, tandis qu'une solution salée est injectée dans le

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



même muscle du bras opposé, (contrôle). La greffe est placée sous le contrôle de médicaments immunosuppresseurs. La force des muscles est mesurée 3 mois après la greffe et après 3 mois supplémentaires.

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

NCT02196467

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

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 indirectement des molécules qui vont « remplacer » fonctionnellement la dystrophine** : thérapie génique par le gène *GALGT2*, production d'utrophine...
- **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, l'utrophine est une protéine produite naturellement par le corps humain lors de la formation des muscles.

Quand le muscle arrive à maturité, **la dystrophine** prend le relais dans les cellules musculaires et la production d'utrophine est réprimée. Dans les muscles dystrophiques, il existe **une petite production d'utrophine**. La stimuler pourrait compenser l'absence de dystrophine.

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 actifs.

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

Les premiers résultats d'une thérapie génique développée par le Pr Kevin Flanigan, du Centre de thérapie génique du *Nationwide children's hospital* (Columbus, États-Unis) et présentés au congrès *Myology* 2019 ont montré une bonne tolérance du produit. Les preuves d'efficacité motrices restent à apporter.

L'essai de phase I/II évaluant cette approche est toujours en cours.

*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 pour leur fonctionnement, via les mitochondries.*

Ils sont toxiques car ils oxydent d'autres molécules de la cellule et contribuent à sa dégradation. Ils accentuent aussi les phénomènes inflammatoires.

Phase I
TolérancePhase II
Effet/DoseEssai de phase I/II de thérapie génique du gène *GALGT2* dans la DMD

Aux États-Unis



2 participants (4 ans et +)



Recrutement terminé



2 ans de suivi



Nov. 2017 – Juin 2022

NCT03333590

D'autres pistes au stade pré-clinique pour stimuler l'utrophine



Plusieurs équipes s'intéressent à la stimulation de la production d'utrophine dans le muscle, par différentes voies.

La thérapie génique pour augmenter l'utrophine

Un transgène permettant de produire une micro-utrophine (μ Utro) associé à un vecteur AAV (AAV- μ Utro) a été administré juste après la naissance à des souris modèles de DMD et a permis la production d'une micro-utrophine dans les muscles. Des résultats chez le chien modèle de DMD publiés en 2019 par une équipe américaine avaient montré que cette micro-utrophine prévenait la nécrose du muscle.

Une équipe Russe a publié en janvier 2022 d'autres résultats chez les rats non malades : ils ont montré que le rAAV9- μ Utrn n'entraînent pas de toxicité. Parallèlement, des souris modèles de DMD traités avec le rAAV9- μ Utrn associé à deux promoteurs spécifiques du muscle (MHCK7 ou SpC5-12) voient leur phénotype dystrophique s'améliorer.

Starikova AV. et al. Scientific Reports. 2022 Jan. Song Y et al. Nat Med. 2019 Oct.

Exprimer l'utrophine pour restaurer la liaison avec le sarcospane

Le sarcospane fait la jonction entre certaines protéines du complexe **dystrophin associated protein (DAP)**, l'assemblage protéique qui assure la liaison entre l'intérieur et l'extérieur des cellules musculaires, par l'intermédiaire de la dystrophine. L'absence de dystrophine empêche la formation de ce complexe. Mais lorsque le sarcospane manque aussi, le processus de la maladie s'accélère chez des souris *mdx*.

▪ Or, l'utrophine interagit avec le sarcospane dans les cellules musculaires. Sa surexpression pourrait donc aider à restaurer sa présence membranaire chez les souris *mdx* dépourvues de dystrophine et à améliorer la maladie.

Gibbs EM. et al. Hum Mol Genet. 2021 Apr.

Réguler la production d'utrophine

De petites molécules peuvent lever les mécanismes de répression du gène de l'utrophine qui empêchent sa production à l'âge adulte.

▪ **La trichostatine A (TSA)** en fait partie : elle est à l'étude chez des souris atteintes de DMD (souris modèles *mdx*) et d'améliorer leur état fonctionnel.
 ▪ **Le bétaxolol** ou **la pravastatine** sont des molécules utilisées et approuvées dans d'autres maladies et « repositionnées » comme pistes thérapeutiques dans la DMD. Une équipe a montré qu'elles activent la production d'utrophine dans les cellules musculaires de souris *mdx*.

Source : *Loro E. et al. Sci Rep. 2020 feb. - Péladeau C. et al. Nat Commun. 2020 Apr.*



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 dystrophie musculaire de Duchenne...



Le givinostat agirait sur le muscle par une cascade d'actions : l'inhibition d'enzymes qui activent ou répriment certains gènes, les histones désacétylases (HDAC). Ainsi, il augmenterait la production de follistatine, une protéine du muscle qui s'oppose aux effets de la myostatine et augmente la masse musculaire.

Perte de la marche plus tardive et préservation de la respiration

- Les premiers résultats du givinostat dans la DMD datent de 2016 : ils portaient sur 20 garçons ambulants âgés de 7 à 11 ans sous corticoïdes, traités pendant 1 an. Bonne tolérance du produit, régénération du muscle, réduction de la fibrose et de la nécrose du muscle en était l'essentiel.
- Des analyses après plus de 7 ans de traitement de ces garçons par le givinostat en plus des corticoïdes, communiquées par *Italfarmaco* en 2021, montrent que **l'âge moyen de la perte de la marche** chez ces garçons avoisine **16 ans**. C'est 2,5 ans plus tard que pour les garçons uniquement sous corticoïdes de la cohorte du CIRNG.

Le déclin respiratoire est également moins important que dans les études d'histoire naturelle sans traitement.

[Italfarmaco Communiqué de presse 22 février 2021](#) [McDonald CM et al. \(CINRG Investigators\) Lancet. 2018 Feb.](#) [Bello L. et al. \(CINRG Investigators\) Neurology. 2016.](#)

Deux essais encore en cours dans la DMD

Essai EPYDIS de phase III contre placebo dans la DMD



En France
(Paris, Nantes)
et à l'étranger



179 participants
(6 à 17 ans)



Recrutement terminé



18 mois de suivi



Juin 2017 – Mars 2022

NCT02851797

Efficacité
(Phase III)

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



.... et aussi dans la dystrophie musculaire de Becker

Un essai clinique du givinostat dans la DMB, chez des patients marchants, est maintenant terminé. L'analyse des résultats est en cours.

Phase II
Effet/Dose

Essai de phase II du givinostat dans la DMB



À l'étranger



51 participants (18 à 65 ans)
Âge moyen : 37,4 ans ± 11 ans



Essai terminé. Résultats
en cours d'analyse



1 an de suivi



Déc. 2017 – 2021

NCT03238235

À la recherche de critères d'évaluation plus pertinents

Le critère principal de l'évaluation de cet essai de phase II est la modification de la fibrose sur la biopsie musculaire après un an de traitement.

À partir des données recueillies lors de la visite initiale de cet essai, une équipe italienne et néerlandaise a cherché **des corrélations** entre la **mesure de la fraction grasseuse** des muscles de la cuisse à l'**IRM**, le **pourcentage de fibrose visible** sur la biopsie musculaire du biceps brachial et les **mesures de force** (tests chronométrés, MFM...).

Il en ressort que la fibrose et la fraction grasseuse des muscles présentent une corrélation modérée et statistiquement significative avec les résultats des tests fonctionnels. Il serait donc possible d'utiliser ces deux données plus objectives comme critères d'évaluation de substitution aux tests fonctionnels, plus sujets à des variations conjoncturelles (fatigue, motivation...).

[Comi GP. et al. Muscle Nerve. 2021 Dec.](#)

La piste du fénofibrate en pré-clinique

Des souris *mdx* âgée de 6 semaines ont été traitées avec du fénofibrate oral (100 mg/Kg/jour) pendant 6 semaines.

Le fénofibrate a amélioré la différenciation des cellules musculaires à partir des myoblastes et leurs fonctions en diminuant l'expression de la myostatine, sans pour autant en diminuer l'ARNm. Il a aussi amélioré la fonction musculaire des souris traitées tout en atténuant les lésions musculaires. Ces bénéfices se sont accompagnés d'un effet anti-inflammatoire.

Source : [Sun Z. et al. Br J Pharmacol. 2022 Mar.](#)

Lutter contre la perte de muscle

Le Sarconeos (BIO 101) : toujours en attente de démarrage

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.

Un plan de développement clinique baptisé MYODA de ce produit autorisé aux États-Unis par l'agence américaine du médicament (FDA) puis en Belgique en mars 2020 prévoit un protocole d'essais continus de la phase I à la phase III. Il permettra d'évaluer l'innocuité et l'efficacité (grâce à un score composite) d'une formulation pédiatrique du produit. Une demande d'autorisation doit être déposée en France également.

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité



- Soutenues par l'AFM-Téléthon, des études précliniques chez des souris modèles de DMD et traitées avec le Sarconeos (BIO101) ont montré un effet positif sur la fonction musculaire, la mobilité et la fonction respiratoire.

Biophytis Communiqués de presse du 30 mars 2020 et du 16 décembre 2019

Réduire la fibrose



Durant le processus de dégénérescence du muscle, du tissu fibreux, non musculaire remplace peu à peu le muscle. La formation de ce tissu cicatriciel non élastique accompagne le 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



Le tamoxifène est un antioestrogène utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement de certains cancers, notamment du sein. Il fait partie des molécules dites « repositionnées » car déjà utilisées dans d'autres maladies et dont les effets sont évalués dans la DMD.



Tamoxifène dans la DMD

- Le tamoxifène est une molécule en cours d'évaluation dans la DMD.
- Il augmente la force musculaire et réduit la fibrose cardiaque des souris *mdx*.
- **Résultats d'un essai israélien de phase I** du tamoxifène (terminé) :
 - un effet positif sur la fonction motrice de garçons âgés de 6 à 14 ans ; bonne tolérance ; gonflement des seins (gynécomastie) chez 4 garçons (sur 13).
- **Premiers résultats de l'essai TAMDMMD de phase III (terminé)** :
 - le tamoxifène est bien toléré après plus de 2 ans de traitement.
 - ses effets sur l'évolution de la maladie des patients traités ne semblent pas différent de ce qui est observé pour les patients non traités.
 - des résultats sur un plus long terme sont encore attendus.
- **Le tamoxifène n'a pas d'AMM** dans les myopathies de Duchenne/Becker.
- Il est ponctuellement prescrit en France hors AMM et en dehors d'essais cliniques dans le cadre d'une discussion entre le patient et son médecin du Centre de référence neuromusculaire. Son administration nécessite un suivi.

L'essai de phase III TAMDMMD et son extension en ouvert en cours

- Les participants à cet essai sont répartis en deux groupes : tamoxifène (20 mg/jour pendant 11 mois) et placebo. L'essai inclut au moins 93 patients atteints de DMD ayant gardé la marche, âgés de 6,5 à 12 ans (groupe A) sous corticothérapie, et 16 à 20 patients atteints de DMD non marchants âgés de 10 à 16 ans (groupe B), non traités par corticoïdes. La partie en double aveugle est suivie d'une partie en ouvert où tous sont traités.

Essai TAMDMMD de phase III en double aveugle


En France
(Strasbourg, Garches)
et à l'étranger



93 participants
(6,5 à 16 ans / ambulants
10 à 16 ans / non ambulants)
Recrutement en cours
1 an de suivi
Juin 2018 – Sept. 2024

NCT0354039

Phase III
Efficacité

WEB <https://www.tamdmmd.ch/>



Le tamoxifène est bien toléré mais n'apporterait pas les effets attendus

Les premiers résultats de l'essai TAMDM ont été communiqués par l'association de malades britannique Duchenne UK en septembre 2021. Obtenus à l'issue de la 1^{ère} étape de l'essai, ils révèlent qu'au cours de la période de traitement de 48 semaines (11 mois), les patients traités par le tamoxifène et ceux du groupe placebo ont tous montré une progression modérée de la maladie, selon les critères cliniques de l'essai (tests fonctionnels MFM, NSAA, 6 minutes de marche, PUL...) et ceux de l'IRM. La différence entre les deux groupes ne semble pas significative, bien que l'équipe qui promeut l'essai indique une tendance à une progression moins rapide de la maladie dans le groupe tamoxifène, sans que celle-ci puisse être attribuée à la prise de tamoxifène. Une analyse plus approfondie des données est en cours. Le traitement se poursuit pour les patients.

WEB [Update on the clinical trial to investigate the effectiveness of Tamoxifen in Duchenne muscular dystrophy | Duchenne UK](#)

Le tamoxifène bien toléré et actif (marche et respiration)

C'est la conclusion d'un essai israélien de phase I qui avait évalué durant 3 ans l'innocuité et l'efficacité de 20 mg/jour de tamoxifène (oral) chez 13 garçons marchants (6 à 14 ans) atteints de DMD.

[Tsabari R. et al. Neuromuscular Disorders 2021 June.](#)

Le pamrevlumab (FG-3019)



Le pamrevlumab est développée 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

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.

Phase III
Efficacité

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 en cours

1 an de suivi

Déc. 2020 – Mars 2023

NCT04632940

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



90 participants (plus de 12 ans)

Recrutement en cours

1 an de suivi

Juillet 2020 – Sept. 2022

NCT04371666



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

Il 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 limiter cette inflammation et la nécrose musculaire et protéger les muscles.

Les corticoïdes : prednisone/prednisolone et déflazacort

Dans la DMD, la corticothérapie orale au long cours est instituée vers l'âge de 4 à 5 ans, un traitement précoce qui fait partie des recommandations médicales, en complément des autres moyens de prise en charge.

- Administrée dès l'enfance, elle permet de retarder la perte de la marche.
- Une prise continue (0,75 mg/kg/jour) ou intermittente (10 jours de traitement même dose, suivis de 10 jours sans traitement et ainsi de suite) peut être proposée (régimes possibles pour la prednisone).
- Les effets indésirables liés à la corticothérapie sont fréquents mais souvent contrôlables par une prise en charge appropriée et des doses adaptées.
- Son usage après la perte de la marche est encore discuté.

Utiles pour la respiration, moins pour le cœur chez les non marchants

Des cliniciens américains ont étudié l'impact des corticoïdes après la perte de la marche. À partir des données de 398 patients atteints de DMD recrutés via le réseau *MD STARnet*, ils ont pu observer pour des corticothérapies d'une durée supérieure à un an que la dégradation de la fonction du ventricule gauche du cœur n'était en rien modifiée tandis que la fonction respiratoire semblait améliorée, la baisse de la capacité vitale forcée intervenant plus tardivement.

Butterfield RJ. et al. Muscle Nerve. 2022 Jan.



Les corticoïdes

Ce sont des médicaments à la structure chimique comparable à celle d'hormones du corps humain, aux fonctions essentielles.

Corticostéroïdes : autre nom donné aux corticoïdes naturels (hormones) et de synthèse (médicaments), le suffixe « stéroïde » indiquant que leur structure chimique comporte un stérol. Les corticoïdes de synthèse sont d'ailleurs également nommés « anti-inflammatoires stéroïdiens ».

Glucocorticoïdes : autre nom donné aux corticoïdes naturels et de synthèse en raison de leur effet sur le métabolisme des sucres ou glucides.

Corticothérapie : nom donné à tout traitement (« thérapie ») par corticoïdes.

Les corticoïdes prescrits

La prednisone/prednisolone et le déflazacort sont les molécules prescrites selon les pays et les habitudes médicales.

- **Les recommandations françaises actuelles** préconisent la prescription de prednisone ou de prednisolone disponible en pharmacie et remboursées par l'Assurance maladie.

En cas de surpoids et/ou de troubles du comportement, le médecin peut proposer le déflazacort (Calcort®, Emflaza®), qui peut maintenant être prescrit en France grâce à un dispositif permettant au médecin d'en faire la demande dans la DMD (autorisation d'accès compassionnel). Il reste commercialisé en Allemagne, Belgique, Espagne...

WEB <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/dezacor-22-75-mg-ml-solution-buvable-en-gouttes>



Quel corticoïde et quel régime dans la DMD ?

Le type de corticoïdes et les modalités d'administration (doses, fréquence) ne font pas consensus. Des chercheurs nord-américains ont analysé les données des groupes placebo de deux essais cliniques évaluant l'ataluren. Cette méta-analyse a permis d'affirmer, dans cette population spécifique, la supériorité du déflazacort sur la prednisone ou la prednisolone sur les 48 semaines d'observation. Les patients ont gagné 40 mètres en moyenne au test de 6 minutes de marche et amélioré la montée et la descente des escaliers.

Dans une étude internationale, 196 enfants ont été répartis dans trois groupes : prednisone quotidienne (0,75 mg/kg/jour), déflazacort quotidien (0,9 mg/kg/jour) et régime alterné (10 jours à 0,75 mg/kg de prednisone suivi de 10 jours sans et ainsi de suite).

Les **régimes quotidiens de déflazacort et de prednisone se sont avérés les plus efficaces** sur le plan moteur, les deux molécules ayant le même impact.

Shieh PB. et al. J Comp Eff Res. 2021 Dec. - Guglieri M, et al. JAMA. 2022 Apr.

Les fonctions respiratoire et cardiaque protégées sous corticoïdes

Ce sont les résultats d'une étude britannique auprès de 270 enfants atteints de DMD confirmant les bénéfices des corticoïdes sur plus de 5 ans.

Trucco F. et al. Chest 2020 May.

Une étude de suivi en cours, du déflazacort dans la DMD

Un programme d'accès étendu au déflazacort et un suivi de pharmacovigilance (phase IV - [NCT02592941](#)) est en cours aux Etats-Unis. Ils permettent de suivre les effets du médicament sur une population très large et incluent des enfants dès 5 ans, ados et adultes atteints de DMD.

Phase IV
Pharmacovigilance

Un essai de la prednisone dans la dystrophie musculaire de Becker

Phase II
Effet/Dose

Essai WSiMD de phase II de la prednisone dans la DMB (et la LGMD)



Aux États-Unis



20 participants (18 à 65 ans)



Recrutement terminé



6 mois de suivi



Juin 2019 – Déc. 2022

NC04054375

Le vamorolone : un anti-inflammatoire mieux 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.

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.

Demande d'autorisation de mise sur le marché en cours

Elle a été déposée aux Etats-Unis, auprès de la FDA en mars 2022.

Source : *Santhera, Reveragen Communiqué de presse 29 mars 2022*



Les effets en demi-teinte de plus de 3 ans de vamorolone

Différentes doses (de 0,25 à 6 mg/kg/jour) de vamorolone sous forme orale en traitement quotidien ont été évalué durant 3 ans (tolérance, sécurité, efficacité) dans un essai en ouvert (NCT03038399) auprès de 46 garçons (4 à 10 ans en début de traitement), dont 41kg ont terminé l'essai.

- **Pas plus... mais pas moins d'effets fonctionnels.** Parmi les 21 garçons traités avec les doses les plus élevées (2 mg/Kg/jour et au-delà) durant plus de 2 ans et demi, pas de changement significatif de la vitesse moyenne pour se relever du sol, comparé aux données de patients issus de cohortes d'histoire naturelle (plus de 200 patients) et traités avec des corticoïdes.
- **Un maintien de la force équivalent.** Les patients traités avec le vamorolone conservent leur force musculaire, de façon similaire à ce qui est observé chez les contrôles traités avec les corticoïdes.

Mah JK. Et al. JAMA Netw Open. 2022 Jan.

Une bonne tolérance du vamorolone à long terme

Bonne santé osseuse, pas de retard de croissance ni de perturbation du métabolisme de l'insuline, le vamorolone est très bien toléré. Certains effets secondaires « corticoïdes-like » ont été observés chez des patients : œdème, troubles du comportement, acné... Une prise de poids également parfois (dose de 6 mg/kg/jour) qui a nécessité de baisser cette dose à 4 ou 2 mg/kg/jour.

Source : *Dang U. et al. MDA conference mars 2021*

Un essai chez de jeunes patients au Canada

Au Canada, 44 garçons âgés **de 2 à 4 ans et de 7 à 18 ans** vont évaluer la tolérance et l'efficacité de plusieurs doses de vamorolone sur un an. (NCT05185622).

Dystrophie musculaire de Becker : le vamorolone bientôt à l'essai

Un nouvel essai du vamorolone a été annoncé par les laboratoires Santhera et Reveragen chez des adultes marchants, atteints de DMB, aux États-Unis.

Essai de phase II contre placebo du vamorolone dans la DMB



Aux États-Unis



39 participants (18 à 64 ans)



En préparation



28 semaines de suivi



Juin 2022 – Déc. 2024

NCT05166109

Phase II
Effet/Dose

Le canakinumab (Ilaris®) : un anti-interleukine



Le canakinumab est un anticorps dirigé contre l'interleukine 1 bêta (IL1β). Il est 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 pour son action anti-inflammatoire.

Un essai de phase I/II (ILARIS) en cours analyse l'évolution des biomarqueurs de l'inflammation dans le sang chez des jeunes 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) (NCT03936894).



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.

Bonne tolérance et effet de préservation de la marche

- Un essai clinique de phase I chez 21 garçons atteints de DMD a permis de montrer la bonne tolérance du TAS-205, après 7 jours d'administration.
- Un essai de phase II évaluant une faible et une forte dose de TAS-205, comparées à un placebo, pendant 24 semaines chez 35 participants japonais de plus de 5 ans a pu montrer que la marche décline moins chez les patients traités que chez ceux sous placebo.

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 2022

NCT04587908

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.

Agir sur le dysfonctionnement des mitochondries



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. L'altération de la mitophagie provoque une inflammation accrue et aggrave la maladie. En témoigne une augmentation des lésions musculaires et de la fibrose. Une revue publiée en juillet 2021 fait le point sur ces mécanismes.

Reid AL. et al. Life 2021 July.

L'ASP0367 (MA-2011) pour augmenter la quantité de mitochondries

Développé par un laboratoire Japonais, *Astellas Pharma Inc.*, l'ASP0367 permettrait d'augmenter l'oxydation des acides gras et la quantité de mitochondries dans les cellules musculaires (la biogenèse mitochondriale). Un essai de phase I évaluant l'ASP0367 en double aveugle contre placebo est en cours aux États-Unis.

Phase I
Tolérance

Essai de phase I de l'ASP0367 (MA-2011) dans la DMD



Aux États-Unis



18 participants
(8 à 16 ans)



Recrutement en cours



28 semaines de suivi



Février 2021 – Mars 2022

NCT03603288



Les premiers résultats de cet essai toujours en cours montrent que l'ASP0367 est bien toléré. Son profil d'innocuité est satisfaisant.

[Mototsugu Ito et al. Muscle Nerve Oct. 2021](#)

Protéger les fibres musculaires via les myofibrilles

L'EDG-5506 : actif dans la dystrophie musculaire de Becker ?



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

Une action protectrice sur les fibres rapides du muscle

Le laboratoire a annoncé en janvier 2022 les premiers résultats de son essai de phase Ib (NCT04585464) qui a concerné des volontaires sains et 7 adultes atteints de DMB dont 5 ont reçu 20 mg/jour d'EDG-5506 et 2 un placebo.

▪ Les premières données indiquent que la molécule **est bien tolérée**, avec quelques effets indésirables dont les plus fréquents sont des vertiges légers et transitoires. Le comportement du produit dans l'organisme est conforme aux attentes et son profil de sécurité satisfaisant.

Le traitement par EDG-5506 a entraîné **une diminution des biomarqueurs clés des lésions musculaires**, significative et dépendante du temps. La créatine kinase (CK) et la troponine musculaire squelettique rapide (TNNI2) ont été réduites de 71% et 83%, respectivement, à des niveaux proches de ceux observés chez des volontaires sains qui avaient évalué le produit dans une précédente étude. Des résultats qui témoignent d'une action protectrice du muscle par l'EDG-5506.

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

Un essai de l'EDG-5506 en cours et un autre en préparation

Essai ARCH de phase I en ouvert de l'EDG-5506 dans la DMB



Aux États-Unis



12 participants (18 à 55 ans)



Recrutement terminé



12 mois de suivi



Déc. 2021 – Avril 2023

NCT05160415

Essai de phase II contre placebo de l'EDG-5506 dans la DMB



Aux États-Unis



54 participants (12 à 50 ans)



En préparation



12 mois de suivi



Avril 2022 – Déc. 2023

NCT05291091

Phase II
Effet/Dose

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

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...).



Limiter l'oxydation des tissus musculaires

Le resvératrol : un antioxydant naturel du raisin



Une équipe japonaise a évalué, dans un essai de phase IIa en ouvert chez 11 adolescents et adultes (de 12 à 46 ans), atteints de DMD (5, dont un marchant), de DMB (4, dont 3 marchants), et 2 atteints de la maladie de Fukuyama, traités pendant 24 semaines avec des doses croissantes de resvératrol (500, 1000, 1500 mg/jour). Chez les patients marchants, la fonction motrice s'est améliorée après 24 semaines, tout comme la force d'élévation des épaules et des bras.

Il a été par ailleurs montré que l'inhibition de SIRT1 fragilise les cellules musculaires ; or elle serait activée par le resvératrol, avec un effet protecteur.

[Kawamura K et al. Sci Rep. 2020 Nov](#) [Domi E. et al. Cells 2021 May](#)

L'épicatéchine : un antioxydant fruité dans la myopathie de Becker



L'épicatéchine est une molécule antioxydante de la famille des flavonoïdes. Elle est présente dans certains aliments comme le cacao, les pommes, les cerises ou encore le thé vert. La capacité de l'épicatéchine à augmenter les marqueurs de la synthèse des mitochondries (biogénèse mitochondriale) et ceux de la croissance et de la régénération musculaires a été montrée dans une étude pilote chez des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque ou de diabète de type 2.

Effets positifs sur le muscle

Une équipe américaine a évalué les effets d'un traitement de 8 semaines d'épicatéchine chez sept participants atteints de myopathie de Becker (18 à 60 ans) marchants. Ce traitement a permis d'améliorer la biogénèse des mitochondries et la régénération des muscles squelettiques, de réguler la croissance musculaire et d'augmenter l'expression de protéines protectrices de la membrane des fibres musculaires. Les effets sont similaires à ceux observés après un programme d'exercices aérobiques de courte durée.

[McDonald CM. et al. Muscle Nerve. 2021 Feb.](#)

Les flavonoïdes associés aux omégas 3 étudiés chez la souris

Le FLAVOmega β qui associe un flavonoïde et un oméga 3 a été étudié chez des souris modèles de DMD *in vitro* et *in vivo*. Il a permis de réduire l'inflammation et la fibrose et d'induire un changement métabolique 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.](#)

L'idébénone : pas de preuve d'efficacité, arrêt du développement.



Le développement de l'idébénone, un antioxydant développé par Santhera Pharmaceuticals, a été arrêté faute de preuves de son efficacité.

[Santhera Pharmaceuticals, communiqué de presse du 6 octobre 2020](#)

Le muscle cardiaque : un muscle vital à protéger



Les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker sont caractérisées aussi par une atteinte du muscle cardiaque (cardiomyopathie) qui apparaît à un âge variable.

Des molécules déjà utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque classique (IEC, bêtabloquants) sont évaluées dans les DMD et DMB.

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 fournies par l'alimentation.



Des traitements de fond prescrits pour protéger le cœur

- Les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine**. L'angiotensine, naturelle dans l'organisme, augmente la pression artérielle. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) agissent en limitant la synthèse de l'angiotensine, baissent la pression artérielle et protègent le cœur.
 - Les IEC sont prescrits dès l'âge de 10 ans, en prévention, dans la DMD et, assez tôt chez l'adulte dans la DMB.
- 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.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : le plus tôt est le mieux

Deux études rétrospectives françaises (l'une soutenue par l'AFM-Téléthon), montrent l'intérêt de prescrire tôt les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Dans la DMD, cela prévient les décès prématurés liés à des troubles cardiaques et limite les hospitalisations pour des problèmes cardio-respiratoires ; dans la DMB, cela retarde l'évolution de l'atteinte cardiaque.

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

Le nébivolol : dans l'attente des résultats



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

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 en faisant baisser la pression artérielle, limitant l'effort cardiaque. Un essai de phase II est en cours aux États-Unis chez les enfants de plus de 7 ans, les ados et les adultes (NCT03340675).

*La **fraction d'éjection** cardiaque est le reflet de la capacité du cœur à propulser le sang dans la circulation. Plus le cœur se contracte efficacement, plus la fraction d'éjection est grande.*

Phase II
Effet/Dose

Deux pistes thérapeutiques à l'étude

Où en est-on avec CRISPR/Cas9 ?

Le saviez-vous ?

Le système CRISPR/Cas9

C'est une approche qui, comme de véritables « 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.

- CRISPR/Cas9 permet de repérer une région cible 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.

Dans la DMD, le traitement 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 des cellules souches pluripotentes humaines, en parvenant à corriger le gène *DMD*.

- Dans des cellules souches pluripotentes induites iPS dérivées de patients atteints de DMD avec une délétion de l'exon 44, une production de dystrophine a été obtenue dans les myoblastes différenciés.

*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...).*



- Dans des modèles de chien ou de souris présentant une délétion de l'exon 50 du gène *DMD*, l'outil CRISPR/Cas9 a généré, via le saut de l'exon 51, de la dystrophine dans les muscles squelettiques, cardiaques et le diaphragme.
- CRISPR/Cas9 a pu restaurer un cadre de lecture propice à la synthèse de dystrophine dans des cellules issues de biopsie musculaire de patients atteints de DMD avec différentes anomalies du gène *DMD*.

Des revues scientifiques font le point sur ces données précliniques.

[*Stephenson AA. & Flanigan KM. Progress in Molecular Biology and Translational Science 2021*](#) – [*Hakim CH. Et al. Nature communications 2021 Nov.*](#) – [*Olson E. PNAS 2021 Apr.*](#) [*Choi E, Koo T. Mol Ther. 2021 Apr.*](#) – [*Pickar-Oliver A. et al. Mol. Ther. 2021 Sept.*](#)

- Pour parfaire la technique, des questions restent à résoudre, comme le risque d'introduire des anomalies aléatoires (*off-target*) et non-voulues ou encore l'efficacité des vecteurs (vecteur AAV, vecteur synthétique...) destinés à acheminer le produit vers les cellules, sans être immunogènes.

Une nouvelle approche utilisant des nanoparticules lipidiques est à l'étude : elle consiste à encapsuler la molécule-médicament dans des particules lipidiques capables de reconnaître la membrane des cellules cibles. Elles rejoignent les tissus cibles par la circulation sanguine, sont incorporées par la membrane des cellules et rentrent à l'intérieur pour y délivrer le produit.

[*Gilmore JD et al. New Engl J Med. 2021 Aug.*](#)

Les micro-ARN : un vaste champ de recherche

Ces petits ARN - micro-ARN (ou miARN) - sont produits par la cellule et ne sont pas traduits en protéine. Ils régulent l'expression de certains gènes en bloquant la traduction de leur ARN messager en protéine. D'une maladie neuromusculaire à l'autre, le niveau d'expression des miARN varie ainsi que la combinaison de ceux qui sont exprimés. Leur action dépend de leur cible.

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.

Dans la DMD, les miARN pourraient être mis à profit **pour aider le muscle à se régénérer**, alors que cette capacité s'altère peu à peu dans le processus dystrophique, car entre autres, les cellules souches du muscle (les cellules satellites) perdent leurs capacités d'activation et d'auto-renouvellement. **Ces effecteurs très nombreux** agissent aussi soit comme **activateur** ou comme répresseur dans le muscle. Leur utilisation comme cibles potentielles alliée à d'autres approches thérapeutiques pourrait s'avérer très prometteuse.

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

- Plusieurs miARN dont la régulation est perturbée dans la DMD ont été identifiés dans des biopsies de muscles et des lignées cellulaires de patients ou d'animaux modèles de la maladie. Des outils thérapeutiques qui cibleraient ces miARN pourraient restaurer les muscles.

- Le miR-29 a été administré à des souris *mdx*, modèle de la DMD : cette injection a amélioré la fonction musculaire et inhibé la fibrose, en agissant sur le collagène de la matrice extracellulaire et une protéine appelée Mfap5.

- Il a été administré avec une thérapie génique micro-dystrophine à des souris DMD dépourvues d'utrophine et très sévèrement atteintes, ce qui a permis de réduire la fibrose et d'augmenter la force du muscle.

- Diminuer l'expression de miR-206 chez des souris *mdx*, un autre miARN dérégulé dans la DMD, pourrait aboutir au même résultat en augmentant l'expression de gènes comme celui de l'utrophine.

[*Aránega AE. et al. Int J Mol Sci. 2021 Apr.*](#)

- Grâce à la technique d'édition du génome CRISPR-Cas9, cinq sites de liaison de miARN qui régulent négativement la fabrication de l'utrophine ont été supprimés sur le gène de l'utrophine. Testée sur des cellules souches



pluripotentes dérivées de patients atteints de DMD, la technique produit des niveaux d'utrophine 2 fois plus élevés que sans. Dans ces cellules, la liaison avec les protéines de la membrane est aussi plus élevée.

Sengupta K. et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2020 Aug.

Des miRNA chez les femmes porteuses d'anomalie du gène DMD

Certains miRNA pourraient être utilisés pour anticiper l'apparition d'une atteinte musculaire. L'augmentation significative des **miR-494-3p** circulants et dans les cellules de femmes symptomatiques, semble indiquer qu'ils sont impliqués dans l'apparition de la faiblesse musculaire. Les taux circulants de miR-206 et miR-410-3p, quant à eux, n'augmentent significativement que chez les femmes très symptomatiques. Enfin, les taux de miR-409-3p, miR-424-5p et miR-144-3p semblent liés à la sévérité de la faiblesse musculaire. Les porteurs asymptomatiques pourraient être détectés grâce à ces miARN.

Mousa NO. Et al. Biosci Rep 2021 Sept.

Les registres et bases de données

Registre Dystrophinopathies en France



Le Registre Dystrophinopathies est une base de données française dédiée aux myopathies de Duchenne et de Becker. Mis en place en 2019, il est actif dans de nombreuses consultations. Coordonné par le Pr. Isabelle Desguerre (Hôpital Necker, Paris) et financé par l'AFM-Téléthon, il recense les données cliniques et génétiques des patients atteints de DMD ou de DMB suivis en consultation en France.

- Il permettra d'alimenter des travaux de recherche et de faciliter l'accès aux études et essais cliniques pour les malades. Ces derniers auront accès à leurs données et pourront, à moyen terme, y rentrer des informations : traitement, médecines alternatives, présence de douleurs, qualité de vie...

Registre Dystrophinopathies France



En France



Créé en 2019



Recrutement en cours



Nombre évolutif

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

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

Banque de données française UMD-DMD

Banque de données UMD-DMD France



En France



Créée en 2000



Recrutement en cours



Nombre évolutif

WEB <https://treat-nmd.org/patient-registry/dmd-registry-france/>



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.

*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*

La 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 doit faciliter la mise en place d'essais cliniques à travers le monde et le recrutement international des patients et d'adapter les standards de prise en charge.

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

Le registre *DuchenneConnect de Parent Project Muscular Dystrophy*



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 transmettrices ;
- de colliger 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/>

Deux études cliniques

Les études cliniques aident à connaître une maladie et son évolution, à identifier les bons outils diagnostiques ou de suivi, ou à surveiller l'effet d'un traitement à plus ou moins long terme. Les données qui en sont issues visent à améliorer la prise en charge et inventer de nouvelles thérapies.

Caractériser l'atteinte cognitive : les études BIND 1 et BIND 2

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 permettra de répertorier les troubles neurocognitifs, neurodéveloppementaux et comportementaux des personnes **atteintes de DMD et DMB** et de les corréler avec les différentes anomalies génétiques du gène *DMD*.

Étude observationnelle BIND Partie 1



En Europe
(dont la France)



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



Recrutement en cours



Jusqu'en 2023



Avril 2021 – Février 2023

NCT04583917

▪ **L'étude BIND partie 2** est en préparation en France (NCT04668716). Elle devrait recruter 270 participants du même âge que l'étude BIND partie 1.

*

* *

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