

JUIN 2024

SAVOIR &  
COMPRENDRE

AVANCÉES  
DE LA  
RECHERCHE



# Avancées 2024 dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2024, présente les actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

**AFMTÉLÉTHON**  
INNOVER POUR GUÉRIR





## Sommaire

### Rédaction

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

### Validation

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

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

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker .....</b>             | <b>4</b>  |
| <b>4 faits marquants de ces 12 derniers mois .....</b>                        | <b>6</b>  |
| <b>Les approches thérapeutiques dans les DMD et DMB.....</b>                  | <b>7</b>  |
| S'attaquer à la cause, lutter contre ses conséquences .....                   | 7         |
| Les essais cliniques : une étape incontournable .....                         | 7         |
| Améliorer les essais cliniques : les leçons du passé.....                     | 8         |
| <b>En un coup d'oeil : essais, études, registres.....</b>                     | <b>9</b>  |
| <b>Produire de la dystrophine dans le muscle.....</b>                         | <b>10</b> |
| <b>La thérapie génique .....</b>  | <b>10</b> |
| Six microdystrophines en essai clinique .....                                 | 11        |
| GNT0004 (Généthon) .....  | 12        |
| SRP-9001 – Elevidys® : première thérapie génique autorisée .....              | 13        |
| PF-06939926 (Pfizer).....   | 15        |
| SGT-001 et SGT-003 (Solid Biosciences).....                                   | 17        |
| RGX-202 (Regenxbio).....  | 18        |
| Et en préclinique, quels projets ?.....                                       | 19        |
| <b>Le saut d'exon.....</b>  | <b>20</b> |
| Cibler des délétions du gène de la dystrophine.....                           | 20        |
| Seize oligos antisens à l'essai, trois nouveaux et quatre autorisés .....     | 21        |
| Saut d'exon 44 : trois oligos antisens à l'essai.....                         | 21        |
| Saut d'exon 45 : deux oligos à l'essai dont un autorisé.....                  | 23        |
| Saut d'exon 50 : une nouvelle cible .....                                     | 24        |
| Saut d'exon 51 : cinq molécules à l'essai dont une autorisée.....             | 24        |
| Saut d'exon 53 : quatre oligos dont deux autorisés .....                      | 26        |
| Le saut d'exon appliqué à une duplication de l'exon 2 .....                   | 29        |
| <b>La translecture des codons stop : l'ataluren (Translarna®) en sursis..</b> | <b>30</b> |
| S'affranchir des codons stop.....   | 30        |
| Ataluren : une AMM remise en cause, mais maintenue à ce jour .....            | 30        |
| <b>La thérapie cellulaire : des cellules qui soignent.....</b>                | <b>31</b> |
| CAP-1002 : des cellules souches cardiaques toujours à l'essai .....           | 31        |
| Cellules chimériques DT-DEC01 : premiers résultats chez l'homme ....          | 31        |
| <b>Préserver le muscle des effets de la maladie.....</b>                      | <b>32</b> |
| <b>Diminuer l'inflammation : le panel des médicaments s'élargit .....</b>     | <b>32</b> |
| Les corticoïdes : une valeur sûre malgré les effets secondaires.....          | 32        |
| Le vamorolone (Agamree®) : autorisé en Europe dans la DMD.....                | 33        |
| Le vamorolone évalué dans la dystrophie musculaire de Becker .....            | 34        |
| Le canakinumab (Ilaris®) : un anti-interleukine.....                          | 34        |
| Le TAS-205 : inhiber la voie de la prostaglandine D2 .....                    | 35        |
| L'ATL1102 : contre l'inflammation chez les non marchants.....                 | 35        |
| <b>Réduire la fibrose .....</b>   | <b>35</b> |
| Le pamrevlumab (FG-3019) : des essais cliniques non concluants .....          | 35        |
| Publication des résultats négatifs du tamoxifène (TAMDMD).....                | 36        |
| <b>Inhiber les histones désacétylases (HDAC) .....</b>                        | <b>36</b> |
| Givinostat (Duvysat®) : un médicament autorisé dans la DMD.....               | 36        |
| Givinostat et dystrophie musculaire de Becker : résultats mitigés... ..       | 37        |
| <b>Agir sur les myosines rapides du muscle.....</b>                           | <b>37</b> |
| L'EDG-5506 : en bonne voie dans la myopathie de Becker .....                  | 37        |
| L'EDG-5506, dans la myopathie de Duchenne aussi .....                         | 38        |



|  |           |
|--|-----------|
| Bloquer la myostatine, stimuler l'utrophine .....                        | 38        |
| Le taldefgrobep alpha ne préserve pas la force .....                     | 39        |
| La thérapie génique GALGT2 : en attente d'effet sur l'utrophine.....     | 39        |
| Muscle cardiaque : le protéger est vital .....                           | 39        |
| L'ifétroban pour limiter l'effort cardiaque .....                        | 39        |
| Autre molécule en développement .....                                    | 39        |
| BIO101 : cibler plutôt la respiration chez les non marchants.....        | 39        |
| <b>Autres approches .....</b>  | <b>40</b> |
| L'édition du génome : où en est-on ? .....                               | 40        |
| L'essor de l'intelligence artificielle (IA) : élargir les possibles..... | 40        |
| Nouveaux modèles : les organoïdes prometteurs .....                      | 40        |
| <b>Registres, bases de données, autres études.....</b>                   | <b>41</b> |
| Le registre français des dystrophinopathies.....                         | 41        |
| BIND 1 et BIND 2 : explorer l'atteinte cognitive.....                    | 41        |
| <b>Prise en charge, soins et bien-être au quotidien.....</b>             | <b>41</b> |
| Quels traitements pour les troubles neurocomportementaux ? .....         | 41        |
| Soins orthopédiques : les bonnes pratiques revisitées .....              | 42        |
| Prise en charge respiratoire : recommandations au Royaume-Uni.....       | 42        |
| Troubles de la déglutition : un impact sur la qualité de vie.....        | 42        |
| Exergaming : un nouvel outil thérapeutique.....                          | 42        |
| Dystrophie musculaire de Becker : mieux connaître la maladie .....       | 43        |
| Les dystrophinopathies chez les femmes à la loupe.....                   | 43        |
| Agir précocement : à quand le dépistage néonatal (DPN) ?.....            | 43        |
| <b>Ça bouge : des rencontres internationales .....</b>                   | <b>44</b> |
| Myology 2024.....  | 44        |
| Duchenne Care conférence.....  | 44        |
| Journée mondiale de sensibilisation à la myopathie de Duchenne....       | 44        |






## Les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker

**DMD &  
DMB**

Ces deux maladies du muscle (myopathies) sont causées par des anomalies génétiques de la **dystrophine**, une protéine qui contribue à la solidité mécanique des cellules musculaires. On les appelle aussi « dystrophinopathies ». Elles touchent principalement les hommes et quelques femmes.

### Principaux symptômes

-  **Une faiblesse progressive des muscles squelettiques** (membres, tronc, muscles respiratoires, muscle cardiaque...) et de certains muscles lisses. Elle limite peu à peu la marche puis d'autres mouvements. Le cœur devient moins performant ainsi que la respiration.
-  **Des difficultés cognitives fréquentes et variables** dans les deux formes de la maladie.
-  **Un début plus tardif** dans la dystrophie musculaire de Becker (adolescent) que dans la dystrophie musculaire de Duchenne (vers 3-4 ans), et des symptômes plus modérés.

### Médicaments



**Les corticostéroïdes** (prednisone, deflazacort) retardent la perte de la marche et préservent la respiration (dès l'âge de 4 à 5 ans).



**Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)** limitent l'effort cardiaque, dès l'âge de 8 à 10 ans dans la DMD et au plus tôt dans la DMB.



Thérapie génique (microdystrophine...), saut d'exon, translecture des codons stop, chirurgie du gène, thérapie cellulaire... d'autres thérapies sont en plein essor dont, certaines autorisées (Elevidys, Translarna...).

#### Et aussi...

#### des Soins réguliers

Kiné orthopédique,  
Kiné respiratoire,  
Assistance respiratoire,  
Aide neuropsychologique,  
Nutrition adaptée...

### Diagnostic



#### Diagnostic clinique

Examen clinique par le médecin : localiser le déficit musculaire (jambes, bras, tronc...). Parfois l'atteinte cognitive oriente le diagnostic.



#### Diagnostic biologique et génétique

Dosage de la créatine kinase (CK, enzyme du muscle) dans le sang.  
Analyse du muscle (biopsie) pour caractériser la dystrophie et l'absence (DMD) ou la quantité/qualité anormale de dystrophine (DMB).  
Recherche d'anomalies dans le gène *DMD*.

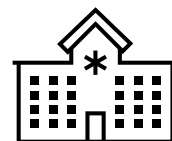
### En chiffres



**DMD : 1 sur 5 000** naissances de garçons  
**DMB : 1 sur 18 000 à 31 000** naissances de garçons (*orpha.net*)



**707** articles scientifiques publiés entre juin 2023 et juin 2024 (*PubMed au 09/06/2024*)



**111** essais cliniques en cours dont **12** en France (*ClinicalTrials.gov au 09/06/24*)



## À quoi sont-elles dues ?

- Des anomalies du gène *DMD* codant la dystrophine, situé sur le chromosome X.
- Dystrophie musculaire de Duchenne**  
Pas de dystrophine produite

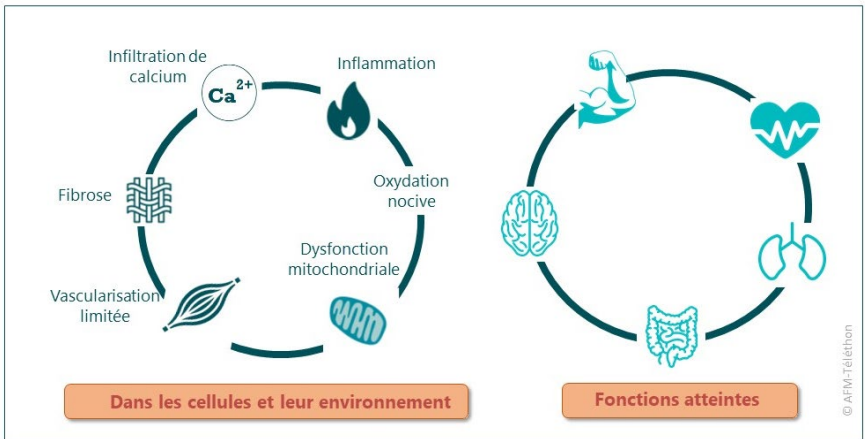
**Dystrophie musculaire de Becker**  
Dystrophine produite en faible quantité ou avec une taille plus petite, partiellement fonctionnelle

**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.

© AFM-Téléthon

## Conséquences cellulaires et fonctionnelles

- L'absence totale (DMD), partielle ou une taille plus petite (DMB) de **dystrophine** fragilise la membrane des cellules musculaires.
- Des **dysfonctionnements** s'en suivent (surcharge en calcium, augmentation de l'oxydation cellulaire, mitochondries en mauvais état, inflammation, régénération du muscle moins efficace, fibrose...) et une dégénérescence progressive des muscles se produit.



**Pour en savoir plus sur les DMD et DMB**  
<https://www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/dystrophie-musculaire-de-duchenne>  
<https://www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/dystrophie-musculaire-de-becker>  
<https://www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/dystrophinopathies-chez-les-femmes>





## 4

## Faits marquants de ces 12 derniers mois

... La thérapie génique commence à porter ses fruits

- **L'Elevidys® (SRP-9001)** est le premier médicament de thérapie génique autorisé aux États-Unis dans la Dystrophie musculaire de Duchenne chez les garçons dès l'âge de 4 ans.
- En avril 2024, les premiers résultats du **GNT0004**, AAV-microdystrophine développé par Généthon, étaient annoncés au congrès *Myology 2024*, à savoir une production de dystrophine importante après traitement ainsi que les premières ébauches d'effets fonctionnels.
- L'immunité, la tolérance ainsi que l'efficacité des molécules évaluées sur le plan fonctionnel restent des défis à relever. [En savoir plus.](#)

... De nouveaux médicaments pour freiner la maladie

- Le **vamorolone (Agamree®)** autorisé sur le marché européen dans la DMD dès l'âge de 4 ans élargit le panel des médicaments contre l'inflammation, aux côtés des corticoïdes, avec une efficacité similaire. Non encore distribué en France, il pose la question de l'articulation avec ces corticoïdes dans la prise en charge et comme conditions de participation aux essais cliniques. [En savoir plus.](#)
- Le **givinostat (Duvysat™)**, un nouveau médicament contre la fibrose l'inflammation via les HDAC est autorisé aux États-Unis dans la DMD dès l'âge de 6 ans et en attente d'autorisation en Europe. [En savoir plus.](#)

... Des essais qui s'adressent aussi aux non marchants

Qu'il s'agisse du saut d'exon ou de molécules qui agissent sur les symptômes, ou encore d'histoires naturelles, les études et essais destinés à des participants non marchants sont plus nombreux qu'auparavant. Treize essais internationaux sont en préparation ou en cours dont deux en France.

... Pour une évaluation plus fine des essais cliniques

Le temps des essais cliniques n'est pas le même que celui de la maladie. Les effets fonctionnels d'un candidat médicament sont mesurés sur quelques mois, alors que les changements souvent ténus, sont difficiles à évaluer avec la sensibilité des outils disponibles (6 minutes de marche, se relever du sol...) sur une durée aussi courte. D'autres outils issus des technologies numériques ont été développés, comme le **SV95C (Stride Velocity 95th Centile)**, une mesure numérique de la performance de marche effectuée grâce à un bracelet électronique porté à la cheville qui détecte des différences motrices très petites, et qui est désormais utilisé et reconnu par l'Agence européenne du médicament (EMA) comme critère d'évaluation des essais dans la DMD. [En savoir plus](#)



## Les approches thérapeutiques dans les DMD et DMB

### S'attaquer à la cause, lutter contre ses conséquences

Cibler les causes de la maladie et diminuer ses conséquences sont les deux voies explorées pour tenter de la vaincre. De nombreuses molécules sont en développement et d'autres sont désormais des médicaments.

#### ▪ Produire de la dystrophine dans les muscles

Thérapie génique, saut d'exon, translecture des codons stop, édition du génome (Crispr)... ces techniques ont pour but d'apporter aux cellules musculaires les outils génétiques pour y fabriquer de la dystrophine ou une version proche de celle-ci.

#### ▪ Favoriser la régénération des muscles

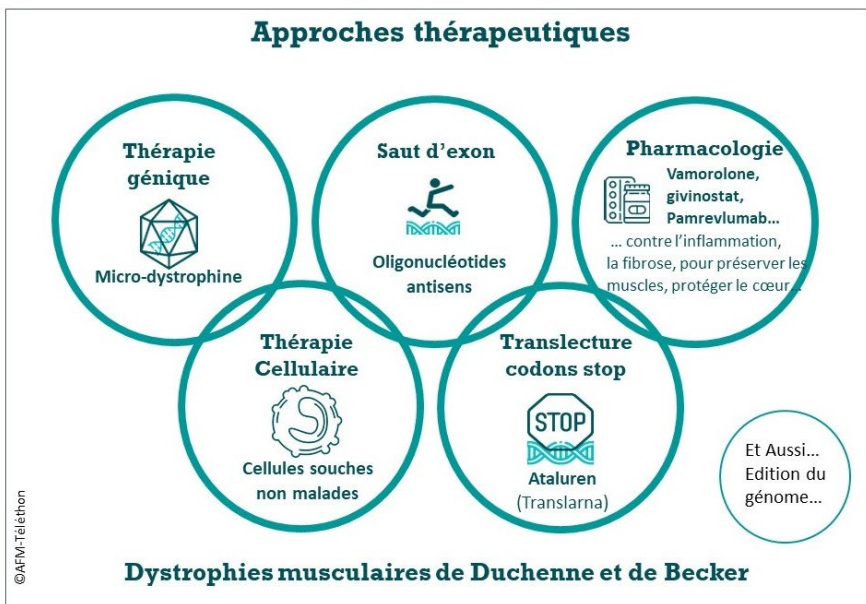
Les thérapies cellulaires visent à apporter des cellules souches non malades pour reconstituer les tissus cibles comme les muscles.

#### ▪ Agir sur les conséquences de l'absence de dystrophine

Des médicaments plus classiques mais parfois aussi innovants agissent sur l'inflammation, la fibrose, les défauts d'oxygénation, la chute de la masse musculaire... néfastes pour le muscle et la santé tout entière.

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

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.



Rawls A. et al. *Biomolécules*. 2023 Oct.

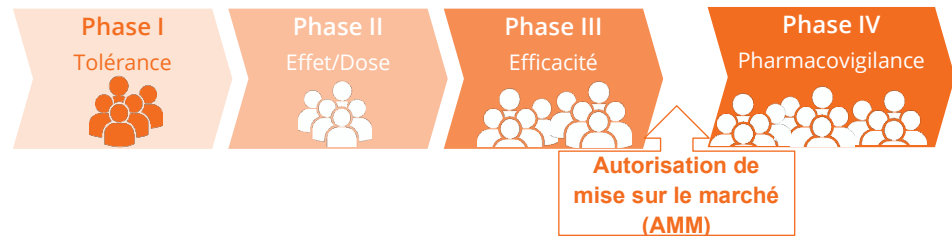
Gatto F. et al. *Front Genet*. 2024 Mar.

### Les essais cliniques : une étape incontournable

Ils consistent à évaluer un candidat-médicament, un dispositif médical pour s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans une maladie. Pour ce faire, le produit est testé au cours d'essais successifs en plusieurs phases (I, II, III, IV) : est-il bien toléré ? Quelle est la dose optimale ? Est-il efficace et sur quels critères (marche, fonction motrice, respiration...) ? S'il passe ces épreuves avec succès, des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) sont faites par le laboratoire auprès des Agences réglementaires (comme l'Agence Européenne du médicament – EMA). Après celle-ci, le produit désormais utilisé en vie réelle continue d'être surveillé pour ses effets secondaires.

[www.afm-telethon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/mon-parcours-de-soins/les-essais-cliniques-en-pratique](http://www.afm-telethon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/mon-parcours-de-soins/les-essais-cliniques-en-pratique)

Complémentaires des essais cliniques, les études observationnelles dites « **en vie réelle** » sont menées sans modifier la prise en charge des personnes malades. Elles s'appuient sur des données qui peuvent provenir de différentes sources : les dossiers médicaux, les remboursements de soins, des objets connectés, des questionnaires patients... Ces études reflètent davantage la « vraie vie » des malades. Elles peuvent inclure un nombre très important de participants.



**Le promoteur d'un essai clinique** est la personne physique, la société ou l'institution qui prend l'initiative de cet essai et en assume les responsabilités et le financement. Il élabore le protocole de l'essai, en lien avec les interlocuteurs utiles, et est responsable de l'organisation, de la mise en place et du suivi de l'essai clinique.



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

- Définis dans le protocole de chaque essai, les critères d'inclusion caractérisent la population de malades qui pourra y participer. Stricts, ils servent à former des cohortes de participants homogènes. Ils dépendent du produit, de la maladie et son évolution, de la question que pose l'essai...
- **Dans les DMD et DMB** ce sont par exemple, l'anomalie génétique, l'âge, le sexe, des indicateurs fonctionnels moteurs (marchant ou non, distance parcourue...), physiologiques (capacité respiratoire, état du cœur...). Un protocole conçu pour des garçons de 4 à 9 ans atteints de DMD, marchants, ne peut inclure les garçons non marchants ou plus âgés, ni les filles symptomatiques du même âge, même marchantes.
- Mais si l'essai clinique donne des résultats positifs pour un produit dans une indication (maladie, âge, conditions) cela peut accélérer la mise en place d'essais cliniques pour d'autres personnes, voire l'accès au médicament via un dispositif d'accès précoce comme il en existe en France.

**L'European Neuromuscular Center (ENMC)** est une organisation internationale qui soutient la recherche dans le domaine des maladies neuromusculaires. Il organise des rencontres internationales rassemblant scientifiques et cliniciens sur différents thèmes. [www.enmc.org/](http://www.enmc.org/)

La **biopsie musculaire** est un examen médical qui consiste à prélever, sous anesthésie locale, un petit fragment de tissu musculaire. Ils sont préparés pour une observation de la structure du muscle, la visualisation ou la quantification de protéines...

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

#### Améliorer les essais cliniques : les leçons du passé

Le 269<sup>ème</sup> atelier de l'European Neuromuscular Center a réuni industriels, cliniciens spécialistes des maladies neuromusculaires et représentants de patients européens et américains pour réfléchir à la façon d'améliorer les essais cliniques. En quelques mots, les points retenus :

- l'intérêt **d'avoir des groupes de participants inclus homogènes** ce qui nécessite de bien connaître la progression et la variabilité de la maladie, grâce à des études d'histoire naturelle, qui sont indispensables ;
- **prendre en compte les facteurs pronostiques** (corticoïdes, taille, poids, Indice de masse corporelle) pour concevoir et analyser les essais qui expliquent près de 40 % des écarts dans la progression de la maladie ;
- **introduire des critères d'évaluation plus fins** que les classiques tests de « 6 minutes de marche » ou la « vitesse pour se relever du sol » pour mesurer des changements plus discrets qui pourraient passer inaperçus ;
- **disposer de données en vie réelle** pour enrichir les résultats des essais ;
- prendre en compte le **poids important de la participation aux essais** pour les patients et leur famille, en les informant très précisément sur leur déroulement, les examens, les soins, les visites... via des documents clairs donnés au préalable ;
- limiter l'utilisation des **biopsies musculaires**, examens invasifs et douloureux ;
- revoir **la question des groupes placebo d'une durée longue** (1 à 2 ans) dans les essais en double aveugle et mettre en place des stratégies pour que les enfants inclus dans ces groupes et dont l'état se détériore puissent passer dans le groupe traité (« stratégie de sauvetage »), comme dans d'autres maladies.

*Naardin KJ. Et al. Neuromuscul Disord. 2023 Nov.*
















## En un coup d'oeil : essais, études, registres



Cliquer sur les liens soulignés renvoie à la page de l'essai dans le document.

| APPROCHE   | CANDIDAT MEDICAMENT   | ESSAIS  | OÙ ?  |
|--|---|---|---|
| <b>Restaurer la dystrophine</b>  |   |   |   |
| <br>Thérapie génique microdystrophine                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">GNT 0004 (Généthon)</a></li> <li>• <a href="#">SRP-9001 (Sarepta)</a></li> <li>• <a href="#">PF-06939926 (Pfizer)</a></li> <li>• <a href="#">SGT-001 (Solid Biosciences)</a></li> <li>• <a href="#">RGX-202 (Regenxbio)</a></li> </ul>   | Ph. I/II/III<br>Ph. I/II/III<br>Ph. III<br>Ph. I/II<br>Ph. I/II   | En France<br>En France<br>En France<br>À l'étranger<br>À l'étranger   |
| <br>Saut d'exon   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">NS-089/NCNP-02 (saut d'exon 44)</a></li> <li>• <a href="#">AOC 1044 (saut d'exon 44)</a></li> <li>• <a href="#">ENTR-601-44 (saut d'exon 44) nouveau !</a></li> <li>• <a href="#">SRP 4045/casimersen (saut d'exon 45) AMM (USA)</a></li> <li>• <a href="#">DS-5141b/Renadirsen (saut d'exon 45)</a></li> <li>• <a href="#">NS-050/NCNP-03 (saut d'exon 50) nouveau !</a></li> <li>• <a href="#">Eteplirsén (saut d'exon 51) AMM (USA)</a></li> <li>• <a href="#">Vesleteplirsén (saut d'exon 51)</a></li> <li>• <a href="#">PGN-ED051 (saut d'exon 51)</a></li> <li>• <a href="#">Dyne-251 (saut d'exon 51)</a></li> <li>• <a href="#">SQY51 (saut d'exon 51)</a></li> <li>• <a href="#">BMN 351 (saut d'exon 51) nouveau !</a></li> <li>• <a href="#">SRP-4053/golodirsén (saut d'exon 53) AMM (USA)</a></li> <li>• <a href="#">NS-065/viltolarsén (saut d'exon 53) AMM (Japon, USA)</a></li> <li>• <a href="#">WVE-N531 (saut d'exon 53)</a></li> <li>• <a href="#">scAAV9.U7.ACCA (saut d'exon 2)</a></li> </ul> | Ph. I/II<br>Ph. I/II<br>Ph. I/II<br>Ph. III<br>Ph. II<br>Ph. I/II<br>Ph. III<br>Ph. II<br>Ph. II<br>Ph. I/II<br>Ph. I/II<br>Ph. I/II<br>Ph. III<br>Ph. I, III et IV<br>Ph. I/II<br>Ph. I/II | À l'étranger<br>À l'étranger<br>À l'étranger<br>En France<br>À l'étranger<br>À l'étranger<br>En France<br>En France<br>À l'étranger<br>À l'étranger<br>En France<br>En France<br>À l'étranger<br>À l'étranger<br>À l'étranger |
| <br>Translecture Codons stop                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Ataluren / Translarna® AMM conditionnelle Europe</a></li> </ul>  | Registre STRIDE   | En France   |
| <br>Thérapie Cellulaire                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">CAP-1002 – cellules souches cardiaques</a></li> <li>• <a href="#">DT-DEC01 – cellules chimériques</a></li> <li>• <a href="#">Transplantation de myoblastes</a></li> </ul>  | Ph. III<br>Ph. I<br>Ph. I/II  | À l'étranger<br>À l'étranger<br>À l'étranger  |
| <b>Protéger et régénérer le muscle</b>   |   |   |   |
| <br>Réduire l'inflammation                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Prednisone/prednisolone</a></li> <li>• <a href="#">Deflazacort AMM USA, Accès compassionnel en France</a></li> <li>• <a href="#">Vamorolone (Agamree®) AMM Europe et Etats-Unis</a></li> <li>• <a href="#">Vamorolone (Agamree®)</a></li> <li>• <a href="#">Canakinumab (ILARIS)</a></li> <li>• <a href="#">TAS-205</a></li> <li>• <a href="#">ATL1102</a></li> </ul>  | Prescrit DMD/BMD<br>Ph. IV<br>Ph. III / DMD<br>Ph. II / DMB<br>Ph. I/II<br>Ph. III<br>Ph. IIb   | En France<br>À l'étranger<br>À l'étranger<br>À l'étranger<br>À l'étranger<br>À l'étranger<br>À l'étranger   |
| <br>Réduire la fibrose                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Pamrevlumab - terminé</a></li> <li>• <a href="#">Pamrevlumab - terminé</a></li> <li>• <a href="#">Tamoxifène - terminé</a></li> </ul>  | Ph. III/marchant<br>Ph. III/non marchant  | En France<br>En France<br>En France   |
| <br>Agir sur les HDAC (Histones désacétylases)        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Givinostat (Duvysat™)/ DMD AMM (USA)</a></li> </ul>  | Ph. III   | En France   |
| <br>• Protéger les myofibrilles                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">EDG-5506 (sevesamten) dans la BMD</a></li> <li>• <a href="#">EDG-5506 (sevesamten) dans la DMD</a></li> </ul>  | Ph. II / BMD<br>Ph. II / DMD  | À l'étranger<br>À l'étranger  |
| <br>• Inhiber la myostatine<br>• Stimuler l'utrophine | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Taldefgrobep alpha - terminé</a></li> <li>• <a href="#">GALGT2 - rAAVrh74.MCK.GALGT2</a></li> </ul>  | Ph. I/II/III<br>Ph. I/II  | À l'étranger<br>À l'étranger  |
| <br>• Protéger le cœur                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Ifétroban</a></li> </ul>   | Ph. II  | À l'étranger  |
| <b>Disposer de données cliniques et moléculaires</b>   |   |   |   |
| <br>• Études d'histoire naturelle<br>• Registres      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Etude d'histoire naturelle pré-AAV-microdystrophine</a></li> <li>• <a href="#">Etudes BIND 1 et 2 /atteinte cognitive</a></li> <li>• <a href="#">Registre français des dystrophinopathies</a></li> <li>• <a href="#">Registre DuchenneConnect</a></li> </ul>   | Observationnelle<br>Observationnelle<br>Recueil de données<br>Recueil de données  | En France<br>En France<br>En France<br>À l'étranger   |



## Produire de la dystrophine dans le muscle

### La thérapie génique

Un **gène** est un "segment" d'ADN situé à un endroit bien précis (*locus*) sur un chromosome. Les informations qu'il contient constituent le "plan de fabrication" d'une protéine.

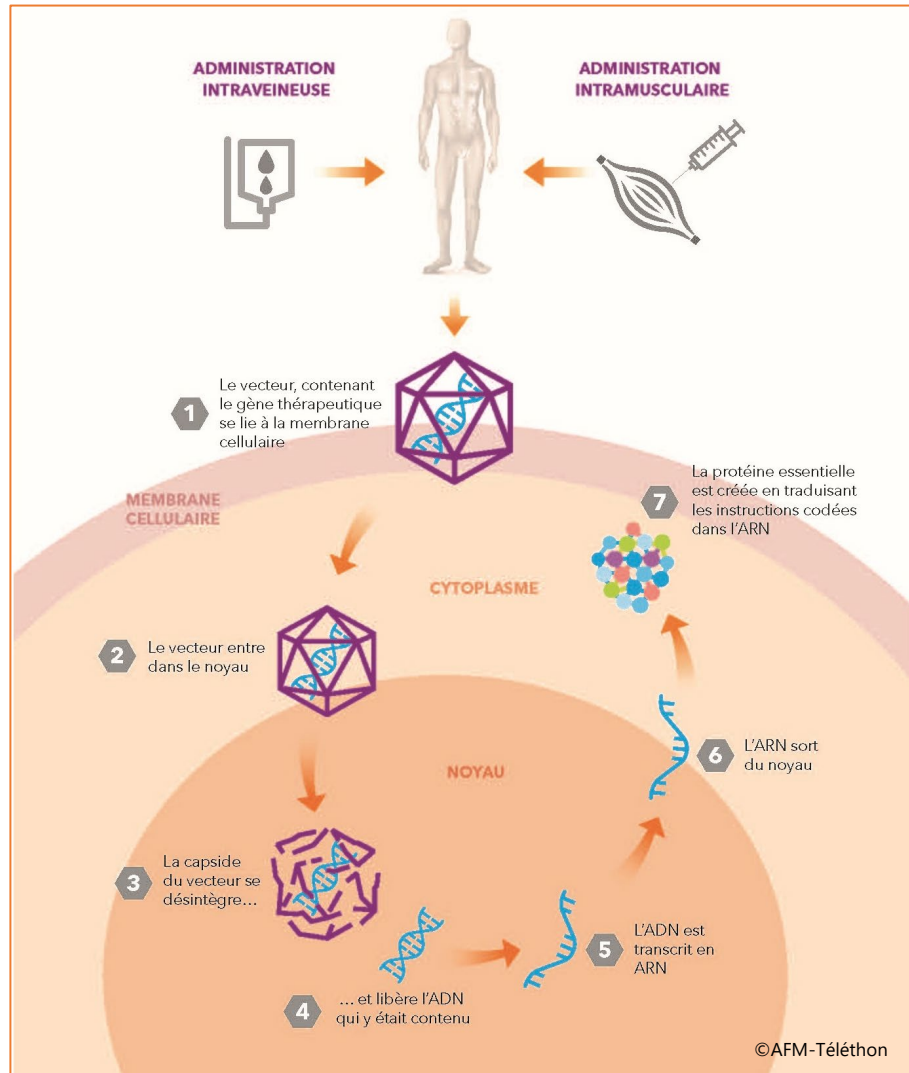
Un **vecteur** est un système permettant le transfert de gènes médicaments dans les cellules d'un organisme. Grâce à lui, le gène médicament accède au noyau de la cellule, où est situé l'ADN, en ayant franchi plusieurs barrières biologiques (vaisseaux et tissus conjonctifs), et les membranes de la cellule et du noyau. Le vecteur peut être soit viral, soit non viral (plasmides, vecteurs lipidiques ...).

La **dystrophine** se lie à des protéines de la cellule musculaire contribuant à sa résistance.

**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 cellule musculaire et s'attache à la matrice extracellulaire à l'extérieur de celle-ci.

**Par son extrémité N-terminale**, elle se lie à l'actine, une protéine du cytosquelette de la cellule qui

Le principe de la thérapie génique est d'apporter un gène thérapeutique (ou gène médicament) dans des cellules où il est défectueux ou manquant, grâce à un vecteur qui est le plus souvent le vecteur viral adéno-associé (AAV). Le gène transféré est appelé transgène. Il ne s'intègre pas dans le génome. Une fois à l'intérieur des cellules, le gène médicament permet de fabriquer la protéine pour laquelle il code. Dans la DMD c'est une microdystrophine.



#### Le produit de thérapie génique microdystrophine contient :

- un gène de microdystrophine avec les parties du gène DMD utiles pour produire une protéine capable de fonctionner comme la vraie, et de se lier aux protéines du complexe DAP de la membrane et à l'actine du cytosquelette.
- un promoteur qui ordonne la fabrication de la microdystrophine dans le tissu ciblé (muscle, cœur).
- un vecteur viral adéno-associé (AAV) pour transporter le gène thérapeutique (transgène) dans les tissus cibles : les cellules musculaires squelettiques et les cellules cardiaques. Les AAV sont nombreux (AAV8, AAVrh74 (proche de l'AAV8), AAV9...) et chacun a une affinité particulière pour certains tissus plus que d'autres.

1 minute pour comprendre : la microdystrophine | AFM-Téléthon



### Six microdystrophines en essai clinique



Plusieurs laboratoires ont développé des thérapies géniques par microdystrophine dans la DMD. Microdystrophine ou mini-dystrophine, les molécules sont quasi les mêmes. Par commodité, on parle de microdystrophine pour toutes.

| Microdystrophine                                     | Pré-clinique                            | PHASE I | PHASE II | PHASE III |
|--|---|---------|----------|-----------|
| <b>GNT0004</b><br><i>Généthon</i>                    | [Progression bar]                       |         |          |           |
| <b>SRP-9001</b><br><i>Sarepta Therapeutics</i>       | Approbation conditionnelle (Etats-Unis) |         |          |           |
| <b>PF-06939926</b><br><i>Pfizer</i>                  | [Progression bar]                       |         |          |           |
| <b>SGT-001</b><br><i>Solid Biosciences</i>           | [Progression bar]                       |         |          |           |
| <b>SGT-003 (nouveau)</b><br><i>Solid Biosciences</i> | [Progression bar]                       |         |          |           |
| <b>RGX-202</b><br><i>Regenxbio</i>                   | [Progression bar]                       |         |          |           |

#### Pour tous les essais de thérapie génique microdystrophine

- Des critères d'inclusion qui excluent certaines délétions du gène *DMD* pour éviter les effets indésirables immunologiques graves.
- Une administration par perfusion intraveineuse du produit, et une seule.
- Un traitement immunosuppresseur appliqué dans les premières semaines de l'essai.

Au cours des essais cliniques, on évalue la **tolérance du candidat médicament et son innocuité**. C'est-à-dire, que l'on vérifie s'il cause, chez les participants, des effets secondaires et lesquels.

En fonction de ce qui est observé, les conditions d'administration du produit peuvent être réajustées, par exemple, les doses, les patients ciblés...

En cas d'effets secondaires graves, le développement du

#### Pourquoi exclure certaines anomalies du gène *DMD* ?

C'est la conséquence de graves effets secondaires immunologiques qui sont survenus chez certains patients dans le cadre du traitement de thérapie génique microdystrophine, et ce quelle que soit la molécule administrée (*Sarepta*, *Généthon*, *Pfizer*, *Solid Biosciences*...). Ils sont cinq laboratoires à avoir développé leur propre molécule ; quatre d'entre eux ont travaillé main dans la main pour comprendre l'origine de ces réactions. La similitude entre les effets secondaires survenus chez chacun et l'étude des profils des patients ont permis d'identifier les anomalies sur le gène *DMD* des patients réactifs, le système immunitaire de ces derniers ayant probablement rejeté la dystrophine produite par le transgène. Des explications qui les ont conduits à devoir modifier les critères d'inclusion dans les essais microdystrophine, excluant ces anomalies, et à ajouter un traitement immunosuppresseur au moment de l'administration du produit. Des mesures appliquées en attendant de trouver comment s'affranchir de ces réactions et pouvoir inclure tous les profils génétiques de DMD. Un chantier en cours.

*Bönnemann CG, et al. N Engl J Med. 2023 Jun 15*



#### Déjouer la réponse immunitaire, un défi de taille !

Certaines personnes ont déjà été en contact avec un des virus adéno associés (AAV) utilisé comme vecteur de thérapie génique : 10 à 40 % des individus sont positifs à l'un ou l'autre de ces AAV naturellement présents dans l'environnement, selon l'âge et le type. Cette séropositivité à un AAV donne la prime du traitement qui l'utiliserait. Les chercheurs étudient des



Une molécule est dite **Immunogène** lorsqu'elle déclenche une réponse immunitaire après administration à l'organisme.

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

**Le NCT0XXXXXXX, c'est quoi ?**

Un « **NCT** » correspond au numéro qui répertorie chaque essai clinique sur le site internet [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), la base de données la plus complète sur les essais cliniques dans le monde. Elle dépend du National Institutes of Health (NIH). Cliquer sur ce numéro dans le texte ouvre la page descriptive de l'essai (en anglais).

- Phase I  
Tolérance
- Phase II  
Effet/Dose
- Phase III  
Efficacité

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.

pré-traitements à base de médicaments comme ceux utilisés dans les greffes d'organes, pour réduire les anticorps contre ces AAV circulant dans le sang. L'imlifidase en est un, actuellement en essai clinique.

- En dehors de cette immunité acquise, le vecteur AAV lui-même (la capsid) qui transporte le gène-médicament est immunogène, tout comme la protéine produite par ce dernier (le transgène). L'ajout de médicaments immunosuppresseurs au moment du traitement de thérapie génique permet de maîtriser ces réactions immunitaires, tout comme pourrait le faire la modification des vecteurs AAV (capsid), une piste encore à l'étude.

[Potter R.A. et al. ASGCT conference, 2023 May](#)  
[Gross D-A. et al. Front.immunol. 2022 Apr](#)

**GNT0004 (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 un gène codant une microdystrophine. Le GNT0004 a prouvé son efficacité sur plus de 10 ans chez le chien en préclinique, avant d'entamer son développement clinique.

Ce programme clinique dont Généthon est le promoteur comprend une étude d'histoire naturelle de pré-inclusion et de suivi clinique de garçons de 5 à 9 ans atteints de DMD et marchants (étude de « *baseline* ») et un essai clinique de phase I/II/III qui inclut des garçons de 6 à 10 ans parmi ces derniers, qui répondent aux critères d'inclusion de l'essai. Sont exclus de l'essai les porteurs de délétions situées dans les exons 1 à 17 et les exons 29 et 30 du gène *DMD* et ceux positifs aux AAV8.

**Étude d'histoire naturelle de la dystrophie musculaire de Duchenne**

|                           |                        |                             |   |             |
|---------------------------|------------------------|-----------------------------|---|-------------|
|                           |                        |                             |   | NCT0388282Z |
| <b>France et étranger</b> | <b>100 (5 à 9 ans)</b> | <b>Recrutement en cours</b> | <b>Juin 2019 – Juin 2024 6 à 36 mois de suivi</b> |             |

**Essai microdystrophine du GNT0004 dans la DMD**

|                           |                        |                             |  |                |
|---------------------------|------------------------|-----------------------------|--|----------------|
|                           |                        |                             |  | 2020-002093-2Z |
| <b>France et étranger</b> | <b>50 (6 à 10 ans)</b> | <b>Recrutement en cours</b> | <b>Janv. 2021 – Déc. 2027 5 ans de suivi</b> |                |

**L'essai microdystrophine en détails**

- Une première partie d'escalade de dose (phase I/II) a pour but d'étudier plusieurs doses de GNT0004 afin de définir la meilleure. Le traitement est administré par perfusion intraveineuse en une seule fois.
- Une deuxième partie (phase III – étude pivot) en double aveugle étudie l'efficacité et la sureté de la dose choisie en comparaison d'un placebo. Une partie des patients inclus reçoivent le traitement tandis qu'une autre, le placebo (qui reçoit quel produit reste secret). Un an après, les patients



sous placebo reçoivent le produit à leur tour et les autres une administration de placebo. On parle d'essai croisé (ou de cross-over).

- En troisième partie, les patients traités sont suivis pendant 5 ans.

[Plus de détails sur l'essai GNT0004](#)

#### Faits marquants du GNT0004

- De premières données de l'essai du GNT0004 présentées au congrès Myology 2024 à Paris par le Pr. Francesco Muntoni, investigateur principal.
- Cinq patients (4 en France et 1 au Royaume-Uni) inclus dans la partie d'escalade de dose (aujourd'hui terminée) : 2 traités à la première dose (1E13vg/kg) et 3 à la deuxième (3E13vg/kg), des doses plus faibles que celles utilisées en général dans les essais microdystrophine.
- Le GNT0004 est bien toléré (avec ajout de traitement immunosuppresseur transitoire).
- Huit semaines après l'administration de la dose 3E13vg/kg, le muscle des trois patients traités produit de la microdystrophine : en moyenne 54 % des fibres sont positives (14,6 %, 61,8 % et 85,1 %).
- Douze semaines après ce traitement, le taux d'enzymes CK (marqueur de la souffrance musculaire) baisse dans le muscle de 50 à 87%.
- L'évolution clinique de l'un des patients traité à cette dose est positive : amélioration de la fonction motrice (échelle NSAA) et des mouvements.
- Des résultats qui permettent au promoteur Généthon de préparer la phase III de l'essai, en lien avec l'Agence européenne du médicament.

[Généthon, Communiqué de presse, 23 avril 2024](#)

[Laugel V. et al. Late breaking news, S6, Myology 2024](#)

#### SRP-9001 – Elevidys® : première thérapie génique autorisée



Développé par le laboratoire *Sarepta Therapeutics*, le SRP-9001 (delandistrogène moxeparavec-rokl) associe un vecteur viral adéno-associé rAAVrh74 (proche d'un AAV8) ciblant les cellules musculaires squelettiques et cardiaques, et un promoteur MHCK7 qui dirige la fabrication de la protéine dans le muscle. Le traitement est administré en une seule perfusion intraveineuse.

#### Faits marquants du SRP-9001

- Une autorisation de mise sur le marché conditionnelle aux États-Unis délivrée le 22 juin 2023 par la FDA (Agence réglementaire américaine) chez les garçons atteints de DMD âgés de 4 à 5 ans marchant, et étendue en juin 2024 aux garçons de 4 ans et plus.
- Conditionnée à l'obtention de résultats d'efficacité du produit (essais de phase III EMBARK et ENVISION).
- Nom commercial : Elevidys®
- Pas d'autorisation en Europe.
- Contre-indication pour les porteurs de délétions dans les exons 8 et/ou 9 du gène de la dystrophine (DMD).
- Des premiers résultats fonctionnels de l'essai EMBARK ne montrent pas de différence fonctionnelle significative entre le groupe traité et le groupe placebo (score échelle NSAA) un an après le traitement ; ils montrent, dans un sous-groupe âgé de 4 à 5 ans, une tendance à l'amélioration de l'état fonctionnel moteur. D'autres résultats attendus en 2024.
- Plus de 250 patients ont reçu le SRP-9001 dans des essais cliniques.

[Duchenne : autorisation aux États-Unis d'une thérapie génique microdystrophine, Actu AFM-Téléthon, 28 juin 2023](#)

[Myopathie de Duchenne : résultats en demi-teinte pour l'Elevidys, Actu AFM-Téléthon, 2024 Nov.](#)

[Sarepta Therapeutics, Communiqué de presse, 20 juin 2024](#)

*Dans une étude croisée (en cross-over) on compare dans les mêmes groupes plusieurs traitements (ou un traitement et un placebo) administrés successivement dans un ordre tiré au sort pour chacun.*

#### 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.*

*L'autorisation de mise sur le marché (AMM) permet la commercialisation d'un nouveau médicament. Elle est délivrée en France par l'Agence nationale de sécurité des produits de Santé (ANSM) ou, à l'échelle de l'Europe, par la Commission européenne, après avis de l'Agence européenne du médicament. Pour l'obtenir, le laboratoire pharmaceutique doit fournir des données scientifiques issues des phases de développement, et notamment des essais cliniques. La décision est prise sur des critères de qualité, de sécurité et d'efficacité.*





**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 élabore le protocole de l'essai en lien avec les interlocuteurs utiles, est responsable de l'organisation, de la mise en place et du suivi de l'essai clinique.

Phase II  
Effet/Dose

Phase III  
Efficacité

Phase III  
Efficacité

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

Phase III  
Efficacité

**Demander une autorisation accélérée pour gagner du temps**  
 S'appliquant aux États-Unis pour les candidats médicaments qui ciblent une maladie grave et potentiellement mortelle, cette demande s'appuie sur un paramètre (biologique, moléculaire, clinique...) prédictif probable d'un bénéfice clinique et mesurable plus précocement dans un essai. Dans les essais cliniques de thérapie génique par microdystrophine ce paramètre est la quantité de microdystrophine produite dans les muscles suite au traitement.  
 Lorsque l'AMM est octroyée par ce processus, elle reste conditionnelle : pour espérer la confirmer, le laboratoire doit démontrer l'efficacité clinique du candidat médicament dans des essais cliniques confirmatoires.  
 Un article d'analyse publié en mai dernier revient sur le processus de confirmation de l'AMM par la FDA selon les résultats obtenus.  
[La procédure d'approbation accélérée \(vidéo en anglais\)](#)  
[Chamberlain J.S. et al. Human Gene Therapy 2023 Mar. Rind D.M. JAMA 2024](#)

**Sept essais du SRP-9001 en cours dans la DMD, sur tous les âges**  
 • L'essai **ENVOL** de phase II, en cours en Allemagne, en Espagne et en Italie, devrait ouvrir un centre en France à l'hôpital Necker : le laboratoire Roche, partenaire de Sarepta hors États-Unis, en est le promoteur.

**Essai ENVOL en ouvert**

|                           |                   |                      |  |
|---------------------------|-------------------|----------------------|--|
|                           |                   |                      |  |
| En préparation en France. | 21 Moins de 4 ans | Recrutement en cours | Nov. 2023 – Nov. 2032<br>5 ans de suivi après traitement |

NCT06128564

• Essais confirmatoires de phase III, EMBARK et ENVISION

**Essai EMBARK contre placebo (marchants)**

|          |                  |                     |  |
|----------|------------------|---------------------|--|
|          |                  |                     |  |
| Étranger | 124 (4 à <8 ans) | Recrutement terminé | Oct. 2021 – Nov. 2024<br>2 ans de suivi après traitement |

NCT05096221

**Essai ENVISION contre placebo (marchants /non marchants)**

|                       |                     |                      |   |
|-----------------------|---------------------|----------------------|---|
|                       |                     |                      |   |
| États-Unis, Europe... | 148 (8 ans et plus) | Recrutement en cours | Juin 2023 – Janv. 2027<br>2 ans de suivi après traitement |

NCT05881408

• Essai de phase Ib en ouvert (ENDEAVOR). Chez 58 patients, **âgés de 2 ans et plus**, marchants ou non, suivis 3 ans après traitement par le SRP-9001 (fin de l'essai : 2026) (NCT04626674) (États-Unis).

• Essai de phase III (EXPEDITION). Suivi à long terme de 400 patients (**tous âges**) traités par le SRP-9001 dans d'autres essais, pour évaluer leur évolution fonctionnelle (fin de l'essai : 2030) (NCT05967351) (États-Unis).

• Étude observationnelle (ENDURE). Suivi en vie réelle sur 10 ans de 500 participants **âgés de 4 ans et plus**, traités avec le SRP-9001 dans d'autres essais, en comparaison de patients traités par des soins classiques, dont les corticoïdes (fin de l'essai : 2038) (NCT06270719) (États-Unis).



### Des résultats du SRP-9001 publiés cette année

**Positifs sur la microdystrophine.** Selon un *essai de phase II* du SRP-9001, 75 % des fibres musculaires issues de patients traités et analysées produisent de la microdystrophine, trois mois après l'administration du produit. La FDA s'est appuyée sur ce paramètre pour accorder l'AMM conditionnelle au SRP-9001, selon la procédure d'approbation accélérée.

**En demi-teinte sur les critères d'efficacité.** Dans l'essai EMBARK chez les 4 à 7 ans, si les performances fonctionnelles (score NSAA) chez le groupe traité sont un peu plus élevées que chez le groupe placebo un an après le traitement, l'analyse montre que la différence n'est pas significative. D'autres indicateurs comme « se relever du sol » ou « parcourir 10 mètres » semblent plus favorables.

Les résultats de l'essai de phase II du SRP-9001 cité plus haut vont dans le même sens sur les performances fonctionnelles, mais montreraient une stabilisation de la fonction motrice 4 ans après le traitement (non encore publiés). Les enfants plus jeunes (4-5 ans) semblent tirer plus de bénéfice du traitement.

**Un produit bien toléré.** Des effets indésirables existent (vomissement, perte d'appétit...).

[Zaidman CM et al. Ann Neurol. 2023 Nov.](#) [Mendell JR. Et al. Muscle Nerve. 2024 Jan.](#)


#### 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.

### Nouveau ! L'imlifidase à l'essai pour moduler l'immunité

**Une étude de phase 1** aux États-Unis chez 6 patients âgés de 4 à 9 ans, évalue l'imlifidase pour moduler la réaction immunitaire au traitement de thérapie génique microdystrophine. Ce traitement est administré avant celui du SRP-9001 chez des patients qui ont déjà développé des anticorps contre le virus rAAVrh74 (le transporteur du gène de la microdystrophine) (fin de l'essai : 2026) ([NCT06241950](#)).


 **L'imlifidase** (Idefirix) est une enzyme qui détruit les anticorps circulant dans le sang : ce médicament a reçu une AMM conditionnelle en Europe dans la désensibilisation des patients en attente de greffe de rein et hyperimmunisés. Dans des modèles animaux immunisés aux AAV, il diminue le taux d'anticorps circulant, permettant une injection de vecteurs de ce type sans déclencher de réponse immunitaire. D'où l'idée de l'évaluer en pré-traitement dans des essais de thérapie génique utilisant les AAV, comme la maladie de Crigler-Najjar et la myopathie de Duchenne.

[Évaluation de l'ideferix/imlifidase, HAS, 21 mars 2024](#)

### PF-06939926 (Pfizer)



Le laboratoire Pfizer développe le PF-06939926 (fordadistrogène movaparvovec), un produit de thérapie génique AAV9.CK.mini-dystrophine, constitué d'un vecteur viral adéno-associé AAV9 et d'un mini-gène de dystrophine dirigé par un promoteur spécifique du muscle.

 **Faits marquants du PF-06939926**

- Plus de 200 patients traités au total dans quatre essais cliniques en cours. Tous les âges sont représentés dans ces essais, ainsi que des participants marchants et non marchants.
- Le laboratoire Pfizer a suspendu l'essai de phase II DAYLIGHT, aux États-Unis, à la suite du décès au mois de mai d'un participant, survenu un an et



deuxième après avoir reçu le traitement. Les causes de cet événement grave sont en cours d'analyse.

- Les premiers résultats de l'essai de phase III CIFFREO (suspendu aussi) annoncés mi-juin indiquent qu'un an après le traitement chez les garçons de 4 à 7 ans, la fonction motrice, critère d'évaluation principal ne montre pas d'amélioration significative (score échelle NSAA) tout comme les critères secondaires (vitesse de marche sur 10 mètres, temps pour se relever du sol) en comparaison du placebo. Le profil d'innocuité est satisfaisant.

[Pfizer, Communiqué de presse, 12 juin 2024](#)

[Update on Pfizer's Phase 2 Gene Therapy Trial for Duchenne](#)

### Un essai du PF-06939926 en cours en France

Phase III  
Efficacité

#### Essai CIFFREO en double aveugle du PF-06939926 dans la DMD



France et  
étranger



99  
(4 à 7 ans)



Recrutement  
terminé



Nov. 2020 – Avril 2029  
5 ans de suivi  
après traitement TG

NCT04281485

[Plus de détails sur l'essai du PF-06939926 CIFFREO](#)

#### Des essais en cours aux États-Unis et dans d'autres pays

- Un essai de phase I en ouvert aux États-Unis. Il inclut 23 garçons **âgés de 4 ans et plus**, marchants ou non, suivi 5 ans après l'administration du PF-06939926 (fin de l'essai : 2026) ([NCT03362502](#)) (États-Unis).

- Un essai de phase II (DAYLIGHT) en ouvert chez les **petits**, suspendu provisoirement. Il inclut 10 patients **âgés de 2 ans à < 4 ans**, suivis pendant 5 ans après le traitement (fin de l'essai : 2029) ([NCT05429372](#)) (États-Unis, Australie).

- Un essai international de phase III de suivi à long terme. Il inclut tous les patients ayant participé à un autre essai de PF-06939926. Ce sont environ 250 patients **de tous âges** qui seront suivis entre 5 et 10 ans après le traitement (fin de l'essai : 2039) ([NCT05688164](#)) (États-Unis).

*L'utrophine est une protéine à 80 % similaire à la dystrophine, produite par le corps humain lors de la formation des muscles. Dans le muscle mature, l'utrophine passe le relais à la dystrophine et sa production est réprimée. Elle se positionne d'ailleurs à des endroits différents de la dystrophine dans la cellule. Dans le cœur, l'expression combinée de ces deux formes existe encore. Elle pondère d'ailleurs l'absence de dystrophine dans cet organe.*



#### Le cœur de souris sensible à une surcharge en microdystrophine

Alors qu'ils étudiaient dans des souris modèles de DMD sévère l'efficacité de quatre molécules de thérapie génique microdystrophine actuellement en essais cliniques, des chercheurs ont constaté d'une part l'amélioration des symptômes dans le muscle squelettique après traitement, d'autre part une forte production de microdystrophine dans le muscle cardiaque (bien plus que dans les muscles) et une accélération de la cardiomyopathie. Un problème qui, d'après leurs analyses, peut s'expliquer par le fort taux de microdystrophine issue du transgène retrouvée dans le cœur des souris et la compétition probable de celle-ci avec l'utrophine à la membrane des cellules cardiaques. En cause également, une dégradation accrue des protéines cellulaires dans le cœur.

Les auteurs soulignent l'importance d'avoir des thérapies géniques microdystrophine plus sélectives des muscles squelettiques et de bien surveiller le cœur après traitement.

[Hart C.C et al. JCI Insight 2024 May.](#)



### SGT-001 et SGT-003 (Solid Biosciences)



Le laboratoire *Solid Biosciences* a développé deux molécules de thérapie génique par microdystrophine.

Le **SGT-001**, constitué d'un vecteur viral adéno-associé AAV9, d'un gène de microdystrophine et d'un promoteur spécifique du muscle (AAV9-CK8). La microdystrophine contient le domaine protéique qui permet le recrutement de nNOS à la membrane des cellules musculaires afin d'améliorer leurs apports sanguins.

Le **SGT-003** a été développée à sa suite pour mieux cibler les muscles.

**Un vecteur qui aime plus le muscle**

Le SGT-003 est un produit de thérapie génique microdystrophine proche du SGT-001 mais dont le vecteur AAV-SLB101 a été modifié (sa capsid) pour atteindre plus directement les cellules musculaires. Les études précliniques dans des souris *mdx* et des cellules musculaires de patients atteints de DMD le confirment avec l'augmentation de la production de microdystrophine dans le muscle après traitement avec le SGT-003. La capacité du SGT-003 à mieux cibler les tissus musculaires, sans rejoindre à l'excès d'autres tissus comme le foie, permettrait de réduire la dose de vecteur à injecter tout en gagnant en efficacité. Le SGT-003 a reçu la désignation *Fast track* aux États-Unis, permettant d'accélérer son développement.

[Solid Biosciences, Présentation corporate, Janvier 2024](#)

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

- Le SGT-003 est désormais en essai clinique. Cet essai de phase I/II qui vient de débuter aux États-Unis concerne 6 garçons atteints de DMD, marchants, âgés de 4 à 7 ans, en deux cohortes (4-6 ans et 6 à <8 ans).

**Essai INSPIRE DUCHENNE en ouvert du SGT-003**

|            |                 |                         |  |
|------------|-----------------|-------------------------|--|
|            |                 |                         |  |
| États-Unis | 6<br>4 à <8 ans | Recrutement<br>en cours | Avril 2024 – Jan. 2030<br>5 ans de suivi |

NCT06138639

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

[Solid Biosciences, Communiqué de presse, 14 novembre 2023](#)

- L'essai de phase I/II du SGT-001 est toujours en cours aux États-Unis.

**Essai IGNITE DMD en ouvert du SGT-001**

|            |                    |                        |   |
|------------|--------------------|------------------------|---|
|            |                    |                        |   |
| États-Unis | 16<br>(4 à 17 ans) | Recrutement<br>terminé | Déc. 2017 – Déc. 2027<br>5 ans de suivi |

NCT03368742

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

En 2023, des résultats montraient que chez 6 patients traités par la faible dose de SGT-001, les performances fonctionnelles (score NSAA, test de 6 minutes de marche) et les capacités respiratoires se maintenaient trois ans après le traitement, comparé à l'histoire naturelle des patients. De même, la mesure de la SV95C a permis de montrer que les deux doses de SGT-001 amélioraient la fonction motrice.

[Dreghici R.D. et al. MDA conference mars 2023](#)  
[Gonzalez P. et al. MDA Conference mars 2023](#)  
[Dreghici R.D. et al. MDA Conference mars 2023](#)



**Un critère primaire digital pour les essais validé par l'EMA**  
 Le SV95C (*Stride Velocity 95th Centile*) est une mesure numérique de la performance de marche effectuée grâce à un bracelet électronique porté à la cheville (dispositifs ActiMyo® et Syde®). La mesure du SV95C a été validée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) comme critère d'efficacité par rapport à la capacité ambulatoire des patients atteints de DMD âgés de 4 ans et plus. Le SV95C est bien corrélé avec les trois critères classiques d'évaluation des essais cliniques, la vitesse pour monter 4 marches, le score NSAA et le test de 6 minutes de marche. Sa sensibilité aux changements cliniques est plus précoce, et sa variabilité plus faible. Le SV95C fait déjà partie de protocoles d'essais cliniques dans la DMD.

[Sysnav, Communiqué de presse, 8 août 2023](#)  
[EMA, résumé de la décision, 28 juillet 2023](#)  
[Rabbia M. et al. J Neuromuscul Dis. 2024](#)

**RGX-202 (Regenxbio)**



Le laboratoire américain *Regenxbio* développe un produit de thérapie génique associant un vecteur NAV®-AAV8, une microdystrophine contenant le domaine C-terminal étendu de la protéine et un promoteur Spc5-12 spécifique des muscles squelettiques et cardiaque. Le traitement de souris *mdx*, modèle de DMD, par le RGX-202 a permis de produire de la microdystrophine dans le muscle et d'améliorer leur force.

Une étude observationnelle et un essai sont en cours aux États-Unis.

- **L'étude observationnelle, AFFINITY BEYOND** est menée jusqu'en décembre 2024 (NCT05683379) pour évaluer la présence d'anticorps anti-AAV8 chez 200 patients atteints de DMD âgés moins de 12 ans et identifier de potentiels participants pour l'essai AFFINITY DUCHENNE.
- **L'essai AFFINITY DUCHENNE** d'escalade de dose, dont le but est de définir la meilleure dose pour un futur essai pivot, inclut d'abord 6 patients en deux cohortes évaluant chacune une dose différente, avant l'inclusion d'autres patients dans ces cohortes pour atteindre 18 participants.

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

**Essai AFFINITY DUCHENNE en ouvert du RGX-202**

États-Unis      18 (4 à 11 ans)      Recrutement en cours      Janv. 2023 – Déc. 2025 1 an de suivi

NCT05693142

**Faits marquants du RGX-202**

- Des résultats de l'essai AFFINITY encourageants, 3 mois après traitement par le RGX-202 pour 4 participants âgés de 4,4 à 12 ans au moment de l'injection et qui laissent envisager un essai pivot prochainement :
  - un taux de microdystrophine de 75,7 % par rapport aux contrôles chez le plus âgé traité à forte dose et entre 11,1 et 83,4 % pour les trois autres ;
  - une baisse du taux de créatine kinase (CK, signe de souffrance du muscle) dans le sang de 43 à 93% ;
  - des enregistrements vidéo des participants traités qui indiquent chez ces derniers une capacité à réaliser des activités habituellement assez difficiles dans la DMD.

[Regenxbio, Communiqué de presse, 5 mars 2024](#)

Un **essai pivot** est en général un essai clinique de phase III, randomisé, contrôlé et en double aveugle, conçu pour fournir des données nécessaires à une autorité réglementaire pour prendre une décision de mise sur le marché






## Et en préclinique, quels projets ?

### ▪ De nouvelles thérapies géniques dans la DMD en développement

Le panel de produits de thérapie génique par microdystrophine s'agrandit. Au 27<sup>ème</sup> congrès annuel de l'*American Society of Gene & Cell Therapy* (ASGCT) en mai 2024 à Baltimore ont été présentés de nouveaux candidats médicaments dont l'**INS1201** issue du laboratoire *Insmad Gene Therapy*, un AAV9-microdystrophine évalué avec succès dans des souris *mdx*.

 <https://insmed.com/science/pipeline/>

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

### ▪ Deux vecteurs valent mieux qu'un

Les vecteurs AAV sont trop petits pour contenir le gène entier de la dystrophine. D'où l'utilisation de gènes de microdystrophine plus petits. Mais ne perd-on pas en efficacité ? Une équipe de Généthon, le laboratoire de l'AFM-Téléthon, travaille sur une stratégie pour contourner cette limite, qui utilise deux vecteurs AAV renfermant chacun une partie du gène de la dystrophine. Injectés simultanément *in vitro* ces deux morceaux de gène libérés de leur AAV se recombinaient pour former un gène de « quasidystrophine » plus grand et plus riche en séquences utiles qu'une microdystrophine. Dans des souris modèles de DMD, cette injection simultanée permet d'obtenir un taux de recombinaison de 50 % dans les muscles des membres inférieurs, avec une production de protéine quasi-dystrophine élevée. L'état du tissu musculaire s'améliore avec une diminution de la fibrose et les souris traitées gagnent en force. Ce traitement pourrait être optimisé pour créer un produit nouvelle génération apte à être évalué chez les malades atteints de DMD. C'est l'objet du projet Optidys de Généthon.

[\*Albini S. et al. Int J Mol Sci. 2023 Jul.\*](#)

[\*Généthon Communiqué de presse 11 septembre 2023\*](#)


**Selon le même principe**, des chercheurs américains ont développé un système à trois vecteurs cette fois, contenant chacun un fragment du gène de la dystrophine, lesquels une fois libérés dans les cellules peuvent se recombinaient grâce à des séquences d'ADN complémentaires. Là encore, l'injection de cette combinaison de vecteurs chez des souris modèles de DMD donne lieu à une amélioration de la structure histologique de leurs muscles et de leur force.

[\*Rhenzhi H. et al. Research Square 2024 May.\*](#)



**Le saut d'exon**

**Cibler des délétions du gène de la dystrophine**

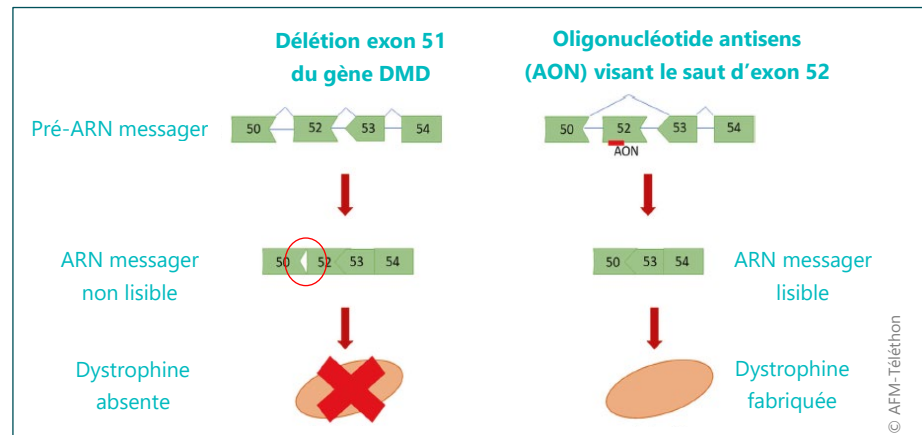
 La technique du saut d'exon utilise des oligonucléotides antisens. Ces petites séquences d'ARN (ou d'ADN) fabriquées en laboratoire rétablissent l'expression d'un gène lorsqu'une anomalie a modifié la lisibilité de son message. Celles visées sont en général des délétions (ou pertes) d'un ou plusieurs exons du gène.

**Le gène DMD (79 exons) est particulièrement sujet aux délétions**

Environ 70 % des anomalies qui le touchent en sont, et 11 % d'entre elles recouvrent plus d'un exon. Plus de 60 % des délétions sont situées entre les exons 45 et 55 : c'est la région « hotspot » du gène DMD. La majorité des oligonucléotides antisens (AON) développés cible donc cette région. Les sauts d'exon 44, 45 et 51 concernent près de 30 % des patients.


**Comment ça marche ?**

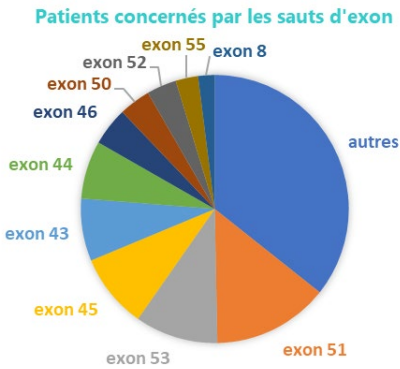
Les oligonucléotides antisens agissent au niveau du pré-ARN messager, un précurseur de l'ARN messager (ARNm), pendant l'étape de maturation durant laquelle les introns lui sont retirés : c'est l'épissage et l'ARNm obtenu garde les exons. À cette étape, l'oligonucléotide antisens se fixe sur l'exon stratégique à éliminer en fonction de l'anomalie du gène en présence : cela fait se rapprocher deux exons compatibles qui formeront un message alors lisible, qui pourra être traduit en protéine.



Le saut de l'exon 52 du gène DMD permet de raccorder les exons 50 et 53 et de rendre lisible l'ARN messager.

| Saut d'exon | Délétions du gène DMD 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                                |

 [Duchenne.com](http://Duchenne.com) : trouver le saut d'exon correspondant à la mutation (en anglais)



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

Chaque gène contient des parties utiles à la fabrication de sa protéine, les **exons** (séquences codantes), et d'autres non utiles : les **introns** (séquences non codantes). Pour la fabrication de la protéine, la machinerie cellulaire utilise comme guide de montage uniquement les séquences codantes : seuls les exons sont traduits en protéine.



## Seize oligos antisens à l'essai, trois nouveaux et quatre autorisés

| Saut exon | Oligo antisens          | Phase essai clinique |      |    |     |    | Autorisé                             |
|-----------|-------------------------|----------------------|------|----|-----|----|--------------------------------------|
|           |                         | I                    | I/II | II | III | IV |                                      |
| 44        | NS-089/NCNP-02          |                      |      |    |     |    |                                      |
|           | AOC 1044                |                      |      |    |     |    |                                      |
|           | Nouveau ENTR-601-4      |                      |      |    |     |    |                                      |
| 45        | Casimersen (Amondys45®) |                      |      |    |     |    | AMM (États-Unis)                     |
|           | Renadirsen - DS-5141b   |                      |      |    |     |    |                                      |
| 50        | Nouveau NS-050/NCNP-03  |                      |      |    |     |    |                                      |
| 51        | Eteplirsen (Exondys51®) |                      |      |    |     |    | AMM (États-Unis)                     |
|           | SRP-5051                |                      |      |    |     |    |                                      |
|           | SQY51                   |                      |      |    |     |    |                                      |
|           | DYNE-251                |                      |      |    |     |    |                                      |
|           | Nouveau PGN-EDO51       |                      |      |    |     |    |                                      |
| 53        | Golodirsen (Vyondys53®) |                      |      |    |     |    | AMM (États-Unis)<br>AMM (Japon/ USA) |
|           | Viltolarsen (Viltepso®) |                      |      |    |     |    |                                      |
|           | WVE-N531                |                      |      |    |     |    |                                      |
| 2         | scAAV9.U7.ACCA          |                      |      |    |     |    |                                      |

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

Phase III  
Efficacité

Phase IV  
Pharmacovigilance

### Rendre les oligonucléotides antisens performants reste un défi !

Les premiers AON n'étaient pas très bien tolérés ; leur optimisation chimique tente de les rendre plus performants et moins toxiques.

- **Les PMO** (phosphorodiamidate morpholino oligomer) ou « morpholino », cochent ces deux cases, mais leur efficacité reste limitée et nécessite de les administrer chaque semaine (ex : eteplirsen, casimersen, golodirsen, viltolarsen, renadirsen, Entr-601-44...).

- **Les PMO conjugués** à :

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

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

Ils visent à mieux cibler les muscles et les cellules ou à faciliter leur sortie des endosomes. Baisser les doses, espacer les injections (par exemple toutes les 4 semaines) tout en restant performant est le but.

- **Les tricyclo-ADN** ont une plus grande affinité avec l'ARNm et une meilleure résistance aux enzymes nucléaires (ex : SQY51) ce qui permet d'en administrer moins, un peu comme les PMO conjugués.

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

- D'autres oligos sont faits pour être produits dans les cellules et y assurer le saut d'exon. Ils sont portés par un ARN nucléaire exprimé à partir d'un vecteur adéno-associé AAV, qui les transporte (scAAV9.U7.ACCA).

[Filanova G, Aartsma-Rus A. Expert Opin Biol Ther. 2023](#)

[Egli M., Manoharan. M. Nucleic Acids Research 2023](#)

Un **endosome** est une petite structure sphérique (une vésicule) qui se forme par invagination de la membrane des cellules, pour internaliser des molécules et les transporter dans le cytoplasme des cellules.

### Saut d'exon 44 : trois oligos antisens à l'essai

#### 1 NS-089/NCNP-02 (brogidirsen) : un oligo de type PMO

Développé par le laboratoire japonais *Shinyaku Co. Ltd*, le *National Center of Neurology and Psychiatry* au Japon, et *NS pharma* aux États-Unis, cet oligonucléotide antisens de type PMO se veut être plus performant que ceux déjà développés par le laboratoire (viltolarsen), grâce à sa composition en deux petites séquences qui se lient à deux endroits de l'exon 44 à éliminer.

Il est capable de produire du saut d'exon 44 et de la dystrophine après administration, *in vitro*, dans des myotubes issus de patients atteints de

Un **myotube** est une cellule musculaire en cours de maturation. Issue de la fusion des plusieurs cellules souches du muscle, c'est une cellule allongée (en « tube ») avec plusieurs noyaux, comme la fibre musculaire qu'il va devenir.



La désignation de « **médicament orphelin** » s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité) dans les maladies rares, dans le but de faciliter les différentes étapes de leur développement.

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

Phase II  
Effet/Dose

DMD, et *in vivo* chez des primates après injection intraveineuse. Il a reçu la désignation de médicament orphelin en Europe en décembre 2023. [Watanabe N. et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2023 Sep. NS Pharma, communiqués de presse, 21 décembre 2023](#) et [7 août 2023](#)

**Deux essais cliniques en cours**

- Après un premier essai clinique japonais de phase I/II terminé (NCT04129294) qui évaluait 4 doses de NS-089/NCNP-02, administrées par injection intraveineuse une fois par semaine durant 6 mois, chez 6 participants atteints de DMD éligibles au saut d'exon 44 âgés de 4 à 17 ans, un essai d'extension en ouvert avec les mêmes participants suivis pendant 5 ans est en cours (fin de l'essai : 2026) (NCT05135663).
- Un essai en ouvert de phase II vient de débiter aux États-Unis.

**Essai en ouvert du NS-089/NCNP-02 dans la DMD**



États-Unis



20  
(4 à <15 ans)



Recrutement  
en cours



Fév. 2024 – Nov. 2025  
5 ans de suivi

NCT05996003

Il évalue 4 doses différentes de produit avec un suivi sur 6 mois des participants traités.

[Ishizuka T. et al. Neuropsychopharmacol Rep. 2023 Jun.](#)

**2 AOC 1044 : un PMO conjugué anti TfR1**

Avidity Biosciences développe l'AOC 1044, un oligonucléotide antisens PMO conjugué à un anticorps qui se lie au récepteur de la transferrine (TfR1) à la surface des cellules musculaires et facilite sa pénétration. Il est désigné « médicament orphelin » en Europe et aux États-Unis.

[Avidity Biosciences, Communiqué de presse, 15 août 2024](#)

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

- L'essai **EXPLORE44** de phase I/II contre placebo en cours aux États-Unis évalue l'AOC 1044 d'abord auprès de volontaires sains (âgés de 18 à 55 ans) puis de patients atteints de DMD âgés de 7 à 55 ans (marchants ou non) éligibles au saut d'exon 44, pour définir la dose appropriée (NCT05670730).

**Chez les volontaires sains**, la dose de 10mg/kg d'AOC 1044 est bien tolérée. Une seule administration par perfusion intraveineuse de cette dose aboutit à un taux de saut d'exon significatif par rapport au placebo (1,5 %), et une concentration élevée de PMO dans le muscle, témoignant d'une bonne pénétration. Les résultats chez les participants atteints de DMD sont attendus d'ici fin 2024.

[Avidity Biosciences, Communiqué de presse, 13 décembre 2024](#)

- **EXPLORE44OLE** est un essai de phase II de suivi à long terme en ouvert des 24 participants atteints de DMD inclus dans l'essai EXPLORE44 (NCT06244082).

**3 ENTR-601-44 : un PMO conjugué à un peptide Nouveau**

Le laboratoire *Entrada Therapeutics* a identifié, grâce à sa plateforme *Endosomal Escape Vehicle* (EEV™) des composés qui facilitent la libération des oligonucléotides antisens par les endosomes. L'ENTR-601-44 est un oligonucléotide antisens PMO conjugué à un peptide EEV qui agit en ce sens.



### Libérer les oligonucléotides des endosomes

Une fois arrivés à la surface des cellules, les oligonucléotides antisens destinés au saut d'exon y pénètrent, internalisés dans des endosomes, sorte de bulles formées par invagination de la membrane cellulaire vers l'intérieur de la cellule. Ils en sortent ensuite pour rejoindre le noyau où ils agissent. Mais la séquestration d'une partie d'entre eux empêche leur mise à disposition et rend le produit moins performant. Des peptides conjugués aux oligonucléotides antisens ou des petites molécules appelés « *oligonucleotides enhancing compound* » administrées avec eux peuvent les aider à se libérer des endosomes pour atteindre leur cible.

[Li X. et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2023 Jun.](#) [Bizot F. et al. Cells. 2023 Feb.](#)

L'ENTR-601-44 est destiné aux patients atteints de DMD ayant une anomalie génétique susceptible de répondre au saut d'exon 44. Il est évalué au Royaume-Uni dans un essai clinique de phase 1 d'escalade de dose auprès de 40 volontaires sains.

[Entrada therapeutics Communiqué de presse, 22 novembre 2023](#)

Phase I  
Tolérance

### Saut d'exon 45 : deux oligos à l'essai dont un autorisé

#### 1 Casimersen - Amondys 45® - SRP-4045

Cet oligonucléotide antisens (AON) de type PMO (morpholino) a été développé par *Sarepta Therapeutics*. Son évaluation continue.



#### Faits marquants du casimersen (Amondys 45® - SRP-4045)

- Nom commercial : Amondys 45®. Cible les anomalies du gène DMD répondant au saut de l'exon 45. Voie intraveineuse, une fois par semaine.
- Une AMM conditionnelle aux États-Unis (2021).
- Pas d'AMM en Europe en raison de résultats d'efficacité insuffisants selon l'Agence européenne du médicament (EMA).
- Un essai toujours en cours (ESSENCE) au recrutement terminé.
- Une récente publication reprend les données des essais, dont les premiers résultats de l'essai ESSENCE et de son extension en ouvert (terminée), sans apporter de données d'efficacité supplémentaires.

[Assefa M. et al. Biomedicines. 2024 Apr.](#)

### Un essai clinique encore en cours

#### Essai ESSENCE du SRP-4045 et du SRP-4053 dans la DMD



France et  
étranger



228  
(6 à 13 ans)



Recrutement  
terminé



Sept. 2016 – Oct. 2025  
3 ans de suivi

NCT02500381

[Plus de détails sur l'essai ESSENCE](#)

Phase III  
Efficacité

#### 2 Renadirsen - DS-5141b

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

Les premiers résultats du DS-5141 (essai de phase I/II et son extension) montraient une production de dystrophine chez 7 participants atteints de DMD âgés de 5 à 10 ans et une bonne tolérance du produit.

[Ito K. et al. Curr. issues Mol. Biol. 2021 Sept.](#)

- Un essai de phase II en ouvert poursuit l'évaluation du DS-5141 chez les mêmes participants, au Japon, jusqu'en 2027 ([NCT04433234](#)).

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose





**Saut d'exon 50 : une nouvelle cible**

**NS-050/NCNP-03** Nouveau

Cet oligonucléotide antisens complète le panel de candidats au saut d'exon du laboratoire *NS Pharma*, filiale américaine du groupe japonais *Nippon Shinyaku*, qui développe aussi le viltolarsen (saut d'exon 53) autorisé aux Etats-Unis ou le NS-089/NCNP-02 (saut d'exon 44).

▪ **Un essai clinique de phase I/II (Meteor 50)** chez 20 garçons atteints de DMD, âgés de 4 à 14 ans et éligibles au saut d'exon 50, se prépare aux États-Unis. Début prévu à l'été 2024 ([NCT06053814](#)).

[Rao V.K. et al. Poster, MDA Conference 2024](#)

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

**Saut d'exon 51 : cinq molécules à l'essai dont une autorisée**

**1 Eteplirsén - Exondys 51®**

Oligonucléotide antisens morpholino (un PMO), l'eteplirsén (Exondys 51®) est développé par *Sarepta Therapeutics*.



**Faits marquants de l'eteplirsén - Exondys 51®**

- Nom commercial : Exondys51®. Cible les anomalies du gène DMD répondant au saut de l'exon 51. Voie intraveineuse, une fois par semaine.
- Une AMM conditionnelle aux États-Unis en 2016 (le premier autorisé).
- Pas d'AMM en Europe car résultats d'efficacité insuffisants selon l'EMA.
- Un essai en cours (MIS5ION) évaluant des fortes doses d'eteplirsén.
- Deux études en vie réelle comparent les résultats de 579 patients traités, et des patients non traités bénéficiant de soins habituels :
  - le traitement a été initié en moyenne à 11,9 ans (entre un ans et 35 ans) ;
  - il diminue le recours aux hospitalisations (31%), aux soins d'urgence (31%), aux soins respiratoires (33%) ou cardiaques (21%), à une trachéotomie (86%)...
  - il augmente la durée de vie de 5,4 ans en moyenne ; l'âge moyen atteint est de 32,8 ans au moment des études contre 27,4 ans pour les patients non traités, si le traitement est initié tôt et prolongé plus de 2 ans.

[Iff J. et al. Muscle Nerve. 2024 Mar.](#)    [Iff J. et al. J Comp Eff Res. 2023 Sep.](#)

▪ **L'essai MIS5ION toujours en cours.** Son but est de rechercher la dose la plus adaptée (escalade de dose de 100 et 200 mg/kg/semaine) et l'évaluer ensuite chez des patients.

Phase III  
Efficacité

**Essai MIS5ION de l'eteplirsén à forte dose dans la DMD**



France et  
étranger



160  
(4 à 13 ans)



Recrutement  
terminé



Juil. 2020 – Nov. 2024  
3 ans de suivi

NCT03992430

[Plus de détails sur l'essai MIS5ION](#)

**2 Vesleleplirsén - SRP-5051**



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



## MOMENTUM, un essai en deux parties

Partie A : plusieurs doses croissantes évaluées.

Partie B : les doses sélectionnées sont évaluées.

### Essai MOMENTUM en ouvert du SRP-5051 dans la DMD



Étranger



62  
(7 à 21 ans)



Recrutement  
terminé



Juin 2019 – Jan. 2029  
2,5 ans de suivi

NCT04004065

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

### Bonne réponse au SRP-5051 dans la phase d'évaluation (partie B)

Durant sept mois, une dose de 30 mg/kg de SRP-5051 a été administrée toutes les 4 semaines. Le taux de saut d'exon retrouvé à 28 semaines dans les fibres musculaires est de 11,11% et l'expression moyenne de dystrophine est de 5,17% : un peu moins de 5 % chez 11 participants marchants et près de 6 % chez 6 participants non marchants. Cette expression est aussi 12 fois plus importante qu'après 24 semaines de traitement avec l'eteplirsen (Exondys 51®), confirmant une plus grande efficacité du SRP-5051 avec moins de produit injecté. Les effets secondaires ne sont pas négligeables : toux, tachycardie, urticaire... ainsi que des pertes de potassium et de magnésium dont une supplémentation durant le traitement prévient le déficit déjà retrouvé dans les essais du SRP-5051.

[Sarepta Therapeutics Communiqué de presse, 29 janvier 2024](#)

### 3 SQY51 : un tricyclo-ADN



Mis au point par le laboratoire français SQY Therapeutics, le SQY51 est oligonucléotide antisens de la classe des tricyclo-ADN conçu pour accroître son affinité avec l'ARN ciblé et mieux résister aux enzymes nucléaires.

Les travaux précliniques chez la souris et le singe ont montré que le SQY51 était bien distribué dans les muscles et le cœur après administration, permettant un bon niveau de saut d'exon.

[www.youtube.com/watch?v=6E83e4DTYMQ](https://www.youtube.com/watch?v=6E83e4DTYMQ)

### L'essai AVANCE1 suit son cours

Cet essai de phase I/II monocentrique (Hôpital Raymond-Poincaré, Garches) évalue chez 12 patients marchants ou non la sécurité d'utilisation et la tolérance du SQY51, le taux de dystrophine produite dans les muscles et les effets fonctionnels. Après une première partie « d'escalade de dose » de 13 semaines, suit l'évaluation des trois doses choisies, administrées par perfusion intraveineuse, durant 32 semaines.

[SQY Therapeutics, communiqué de presse, 6 février 2023](#)

### Essai AVANCE1 en ouvert du SQY51 dans la DMD



France  
(Garches)



12  
(6 ans et plus)



Recrutement  
en cours



Mars 2023 – Fév. 2025  
1 an de suivi

NCT05753462

[Plus de détails sur l'essai SQY51](#)

Phase II  
Effet/Dose

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.



#### 4 DYNE-251 : PMO + anti-TfR1



Développé par le laboratoire *Dyne Therapeutics*, DYNE-251 est un oligonucléotide antisens PMO, conjugué à un anticorps qui se lie au récepteur de la transferrine (TfR1) à la surface des cellules musculaires et facilite sa pénétration.

Son efficacité démontrée dans des souris modèles de DMD a permis le lancement d'un premier essai clinique chez l'enfant et l'adolescent.

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

#### Essai DELIVER en double aveugle dans la DMD



Étranger



88  
(4 à 16 ans)



Recrutement  
en cours



Août 2022 – Nov. 2026  
2 ans de suivi

NCT05524883



#### Faits marquants du DYNE-251

- Des premiers résultats de l'essai chez 6 participants traités avec 10m/kg de DYNE-251 et 2 avec un placebo.
- Une administration par perfusion toutes les 4 semaines.
- Après 6 mois de traitement, le taux de dystrophine est augmenté de près de 3% dans le muscle par rapport à celui avant traitement (c'est bien plus que pour l'eteplirsén, un PMO simple).
- Les mesures fonctionnelles montrent une tendance à l'amélioration (échelle NSAA, SV95C, temps pour se relever du sol...).
- Le profil d'innocuité du DYNE-251 est favorable.

[Dyne Therapeutics Communiqué de presse, 20 mai 2024](#)

#### 5 PGN-EDO51 : PMO + peptide

Mis au point par le laboratoire canadien *PepGen*, PGN-EDO51 est un oligonucléotide antisens de type PMO, conjugué avec un peptide Pip6 de dernière génération, afin d'augmenter son affinité pour les muscles squelettiques, cardiaque, lisses et le système nerveux central.

Après des résultats précliniques positifs et un premier essai chez des volontaires sains au Canada, évaluant contre placebo quatre doses de PGN-EDO51 (une seule injection de produit par perfusion intraveineuse) chez 32 volontaires sains, un essai de phase II a démarré.

Phase II  
Effet/Dose

- L'essai **CONNECT1-EDO51 de phase II** en ouvert chez 10 patients atteints de DMD (8 ans et plus) éligibles au saut d'exon 51 a débuté en janvier 2024, avec l'injection d'un premier patient. Plusieurs doses seront testées pour cet essai qui dure jusqu'en 2027 ([NCT06079736](#)).

[Morcos B. et al. Poster MDA Conference 2024](#)

[PepGen Communiqué de presse, 8 janvier 2024](#)

[Holland A. et al. Poster, MDA Conference 2024](#)

#### Saut d'exon 53 : quatre oligos dont deux autorisés

##### 1 Golodirsén - Vyondys 53® - SRP-4053

Le SRP-4053 est un oligonucléotide antisens de type morpholino développé par *Sarepta Therapeutics* autorisé aux États-Unis (AMM conditionnelle) depuis 2019 (mais pas en Europe). Il est administré par voie intraveineuse, une fois par semaine.




- L'essai **ESSENCE** qui évalue le golodirsén est toujours en cours.

**Essai ESSENCE du SRP-4045 et du SRP-4053 dans la DMD**

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
| <b>France et étranger</b>   | <b>228 (6 à 13 ans)</b>   | <b>Recrutement terminé</b>  | <b>Sept. 2016 – Oct. 2025<br/>3 ans de suivi</b>                                  |

NCT02500381

Phase III  
Efficacité

 [Plus de détails sur l'essai ESSENCE](#)

## 2 Viltolarsen - Vilteps<sup>®</sup> - NS-065/NCNP-01

Le NS-065/NCNP-01 est un oligonucléotide antisens PMO développé par le laboratoire japonais *Shinyaku Co. Ltd*, *NS Pharma* et le *National Center of Neurology and Psychiatry*, optimisé pour mieux cibler les pré-ARNm.

 **Faits marquant du Viltolarsen - Vilteps<sup>®</sup> (NS-065/NCNP-01)**

- Une AMM conditionnelle au Japon et aux États-Unis (2020) dans la DMD.
- Un programme d'accès post-AMM (USA) et des essais en cours.
- Un traitement hebdomadaire par perfusion intraveineuse.
- Un produit bien toléré sans effets indésirables nécessitant d'arrêter le traitement.
- De nouveaux résultats d'efficacité de l'essai de phase III RACER53 à 1 an de traitement contradictoires à ce jour. Une analyse plus fine est attendue pour trancher.

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

### Le viltolarsen finalement moins efficace qu'évalué initialement

- En 2022 puis en 2023 étaient publiés des résultats sur 2 puis 4 ans d'un essai de phase II du viltolarsen chez des garçons âgés de 4 à 10 ans, marchants. Après 2 ans de traitement, la capacité à se relever du sol semblait s'être améliorée tandis qu'après 4 ans, le viltolarsen permettait de limiter la progression de la maladie, comparé à une cohorte de patients non traités, externe à l'essai.

- Les derniers résultats de l'essai de phase III RACER53 contredisent les précédents, selon le dernier communiqué de presse du laboratoire *NS-Pharma*. L'essai a évalué pendant 48 semaines chez 77 garçons âgés de 4 à 7 ans éligibles au saut d'exon 53, une dose de 80 mg/kg par semaine de viltolarsen comparé à un placebo. Si dans le groupe traité, la vitesse pour se relever du sol a tendance à augmenter (critère principal d'évaluation de l'essai), il en est de même pour le groupe placebo et la différence entre les deux groupes n'est pas significative.

Les effets indésirables du traitement sont légers à modérés dans l'essai RACER53, comme dans les précédents, et aucun n'a entraîné son arrêt.

Une analyse plus détaillée des résultats est en cours.

[NS Pharma, Communiqué de presse, 27 mai 2024](#)

[Clemens PR. et al. J Neuromuscul Dis. 2023 May.](#)

[Clemens PR. et al. J Neuromuscul Dis. 2022 July](#)

A venir, d'autres données de l'essai **RACER53-X, de phase III** qui se poursuit chez les 74 participants âgés de 4 à 7 ans, marchants, traités dans l'essai RACER53, qui y sont traités 2 ans de plus ([NCT04768062](#)).

*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 II  
Effet/Dose
- Phase III  
Efficacité
- Phase IV  
Pharmacovigilance

**Des effets sur la fonction respiratoire**

▪ L'essai Galactic53 de phase II a évalué le viltolarsen durant 1 an ([NCT04956289](#)) chez 20 participants âgés de 8 ans et plus, dont la moitié était non marchant. L'analyse de leur fonction respiratoire montre une amélioration significative de la capacité vitale comparée à celle d'une cohorte externe.

[Harper AD. et al. MDA Conference 2024](#)

**L'évaluation du viltolarsen se poursuit dans la DMD en vie réelle**

▪ Un programme d'accès post-AMM au viltolarsen ou Viltepso® (une perfusion hebdomadaire de 80 mg/kg) concerne aux États-Unis les patients âgés entre 3 et 12 ans ([NCT04337112](#)).

▪ Un essai de phase IV aux États-Unis et au Canada (VILT-502) inclut 9 participants déjà traités dans l'essai de phase II terminé. Ils poursuivent leur traitement avec le viltolarsen et sont suivis pendant 10 ans. La fin de l'essai est prévue en octobre 2032 ([NCT04687020](#)).

**3 WVE-N531**



Développé par la société Wave Life Sciences, le WVE-N531 vise le saut de l'exon 53. Ces oligonucléotides antisens « *stereopure* » ont une structure chimique qui devrait limiter la toxicité.

▪ Un essai de phase I/II en deux parties est en cours.

- Phase I  
Tolérance
- Phase II  
Effet/Dose

**Essai en ouvert du WVE-N531 (FORWARD-53) dans la DMD**



Etranger



11  
(5 à 18 ans)



Recrutement  
terminé



Sept. 2021 – mai 2025  
8 semaines de suivi

NCT04906460

Les **cellules satellites** sont des cellules souches musculaires situées à proximité des cellules musculaires. Les cellules souches possèdent la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (sanguines, du foie, musculaires...). Lors d'une lésion du muscle squelettique, les cellules satellites sont rapidement activées pour

**Rejoindre les cellules satellites.** Les résultats de la partie A (terminée) chez 3 patients marchants présentés au congrès de la MDA en mars 2024 montrent que le WVE-N531 rejoint les cellules satellites du muscle ; une première pour un oligonucléotide antisens, même si le potentiel thérapeutique de cette découverte reste à étudier.

Le WVE-N531 est bien toléré et sans risque majeur. Une fois administré, il atteint le noyau des cellules musculaires et trois semaines de traitement aboutissent à un taux de saut d'exon de 53%.

La partie B de l'essai est en cours, avec une administration hebdomadaire de 10mg/Kg de WVE-N531 pendant un an.

[Singh K. et al. MDA Conference 2024](#)

[Wave Life Science, Communiqué de presse, 27 février 2024.](#)

**4 BMN 351 : la 3<sup>ème</sup> génération Nouveau**

Le laboratoire BioMarin Pharmaceutical, présent au tout début de la recherche sur le saut d'exon, revient dans la myopathie de Duchenne avec une nouvelle génération d'oligonucléotide antisens : le BMN 351.


▪ Un essai de phase I/II a démarré en janvier 2024. Il évalue le BMN 351 en Espagne et au Royaume-Uni chez 18 garçons atteints de DMD âgés de 4 à 10 ans, marchants et éligibles au saut d'exon 53. Cet essai comprend une première partie d'escalade de dose qui permet à la fois d'évaluer des doses croissantes et l'espacement idéal entre deux injections ([NCT06280209](#)).






## Le saut d'exon appliqué à une duplication de l'exon 2

### scAAV9.U7.ACCA (AT 702)

 Le saut d'exon peut s'appliquer à d'autres anomalies que les délétions. 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, l'une des plus fréquentes chez les patients atteints de DMD.

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

- Le *Nationwide Children's Hospital* a développé le scAAV9.U7.ACCA et montré la faisabilité de cette approche dans des modèles de souris de myopathie de Duchenne. Un essai de phase I/II est toujours en cours.

**Essai du scAAV9.U7.ACCA dans la DMD**

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
| États-Unis  | 3<br>(6 mois à 13 ans)  | Recrutement<br>terminé  | Janv. 2020 – Nov. 2025<br>2 ans de suivi  |

NCT04240314

**Phase I**  
Tolérance

**Phase II**  
Effet/Dose

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

[\*Waldrop M.A. et al. Abstract 802, 26<sup>ème</sup> congrès annuel de l'ASGCT Mai 2023\*](#)



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

L'octroi d'une **autorisation de mise sur le marché conditionnelle** par l'Agence européenne du médicament (**EMA**) repose sur 4 critères : un rapport bénéfice-risque positif du médicament concerné, la probabilité que le laboratoire puisse fournir des données complémentaires après l'AMM, le médicament répond à un besoin médical non satisfait, le bénéfice pour les patients d'une disponibilité immédiate est supérieur au risque lié au fait que des données supplémentaires sont nécessaires.

**Valable un an**, l'AMM conditionnelle peut être **renouvelée** chaque année. Elle est assortie d'obligations pour le laboratoire comme la réalisation d'études pour collecter des données supplémentaires.

[www.ema.europa.eu/en/homepage](https://www.ema.europa.eu/en/homepage)

## La translecture des codons stop : l'ataluren (Translarna®) en sursis

### S'affranchir des codons stop

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

Des molécules capables de forcer ces codons stop (on parle de translecture des codons stop) permettent la production d'une dystrophine. Cette stratégie opère au niveau de l'ARN messager (ARNm), afin que la machinerie cellulaire puisse fabriquer la protéine sans stopper.


#### L'ataluren - Translarna® : un translecteur de codons stop

Ce médicament développé par le laboratoire *PTC Therapeutics* est utilisé dans la DMD pour passer outre les codons stop du gène *DMD*. Il se prend par voie orale (suspension liquide) en trois prises par jour.

 [Le Translarna® dans la myopathie de Duchenne \(www.afm-telethon.fr\)](https://www.afm-telethon.fr)

#### L'ataluren - Translarna® en 4 dates

- **31 juillet 2014** : obtention d'une AMM conditionnelle européenne pour les garçons atteints de DMD âgés de 5 ans et plus, marchants, porteurs d'une anomalie « non-sens » du gène *DMD*.
- **31 août 2018** : extension de l'AMM aux garçons âgés de 2 ans et plus.
- **15 septembre 2023** : avis défavorable du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA) au renouvellement de l'AMM du Translarna®, maintenu le 26 janvier 2024.
- **20 mai 2024** : la Commission Européenne n'a pas suivi l'avis du CHMP et a demandé au Comité un nouvel examen des données disponibles, ce qui aboutit au maintien actuel de l'AMM du Translarna®.

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

### Ataluren : une AMM remise en cause, mais maintenue à ce jour

▪ En juillet 2014, le Translarna® recevait de l'EMA une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle dans la myopathie de Duchenne, avec une feuille de route pour la laboratoire *PTC Therapeutics* : montrer l'efficacité du produit par des essais cliniques, afin de lever le caractère conditionnel de l'AMM.

▪ Le 15 septembre 2023, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA s'est, cette fois, prononcé « contre » le renouvellement de l'AMM, invoquant l'absence d'efficacité du Translarna®.

En effet, si le profil de sécurité du médicament est satisfaisant, les résultats d'efficacité des essais cliniques de phase II et III ([NCT00592553](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00592553), [NCT01826487](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01826487)) n'ont pas été jugés probants. Quant aux données en vie réelle du registre STRIDE ([NCT02369731](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02369731)), le CHMP n'a pas pu conclure aux bénéfices du traitement en raison de problèmes de méthodologie rendant difficiles les comparaisons.

*DMD : l'EMA maintient son avis négatif sur le Translarna® Actu AFM-Téléthon, 31 janvier 2024* [PTC Therapeutics, Communiqué de presse, 20 mai 2024](https://www.afm-telethon.fr/actualites/actualites/ptc-therapeutics-communique-de-presse-20-mai-2024)


▪ Le registre européen STRIDE encore en cours, permet de suivre en vie réelle les patients traités pas le Translarna® ([NCT02369731](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02369731)).



## La thérapie cellulaire : des cellules qui soignent

La thérapie cellulaire consiste, soit à produire des cellules souches issues d'un donneur sain dans un laboratoire, soit à prélever des cellules d'un patient puis à les modifier en leur ajoutant une fonction précise, pour les réimplanter chez le patient. Dans la dystrophie musculaire de Duchenne, transplanter des cellules souches a pour but de favoriser la régénération du tissu cible (muscles squelettiques, cœur...) pour le rendre fonctionnel.

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

 La thérapie cellulaire du laboratoire américain *Capricor Therapeutics* vise la régénération cellulaire du muscle cardiaque grâce à des cellules souches cardiaques de donneurs sains.

Deux essais, **HOPE-2-OLE** (NCT04428476), en ouvert, et **HOPE-3** (NCT05126758), en double aveugle puis en ouvert, sont en cours aux États-Unis, chez 110 participants au total, marchants ou non, âgés de 10 ans et plus. Le traitement CAP-1002 est administré dans les artères du cœur ; des effets sur le cœur et les membres supérieurs sont recherchés.

Les premiers résultats de l'essai HOPE-2 en 2022 avaient montré une amélioration significative de la motricité fine et globale des membres supérieurs. Le laboratoire planifie la publication d'ici fin 2024, des résultats de la première partie de l'essai HOPE-3 afin d'envisager une demande d'AMM auprès de l'autorité sanitaire américaine, la FDA.


[Capricor Therapeutics, Communiqué de presse, 27 février 2024](#)

### Cellules chimériques DT-DEC01 : premiers résultats chez l'homme

Le laboratoire américain *Dystrogen Therapeutics* a développé un produit de thérapie cellulaire, le DT-DEC01, constitué de cellules chimériques exprimant la dystrophine issues, pour partie, des patients qui recevront le traitement.

#### Des cellules chimériques à base de myoblastes

Ces cellules sont issues de la fusion de deux myoblastes (cellules souches précurseurs des cellules musculaires) : l'un provient d'un donneur sain qui exprime la dystrophine et l'autre du patient receveur atteint de DMD. Ainsi, ces cellules qui expriment la dystrophine ont l'avantage de cibler toutes les anomalies du gène *DMD* et d'être tolérées par le receveur.

 Dans une première étude, trois garçons âgés entre six et quinze ans (un seul ayant déjà perdu la marche) ont reçu, une seule injection intra-osseuse du traitement DT-DEC01. Un an après, les performances au test de 6 minutes de marche des deux garçons marchants se sont améliorées ainsi que leurs capacités fonctionnelles (échelle NSAA).

Les trois participants ont aussi enregistré de meilleurs scores concernant la force et la mobilité des bras, après le traitement, comparés à ceux enregistrés avant. Des effets positifs ont également été notés sur les fonctions cardiaque et respiratoire.

[Siemionow M. et al. Stem Cell Rev Rep 2023 Nov.](#)

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...).

Phase II  
Effet/Dose

Phase III  
Efficacité

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

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose



## Préserver le muscle des effets de la maladie

Une autre approche thérapeutique dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker consiste à limiter au maximum les effets nocifs des anomalies du gène *DMD* sur la santé du muscle et la santé tout court.

- **Contrôler les manifestations de la maladie** qui contribuent au cercle vicieux de l'aggravation : inflammation, fibrose, stress oxydatif, atteinte cardiaque et respiratoire...
- **Stimuler la production des molécules ou protéines** qui vont remplacer fonctionnellement la dystrophine (comme l'utrophine) ou en diminuer d'autres (comme la myostatine) pour augmenter la masse musculaire, améliorer la force...

## Diminuer l'inflammation : le panel des médicaments s'élargit



Dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une inflammation chronique des muscles aggrave la maladie. Elle est liée au processus de réparation des lésions que subissent en continu les cellules musculaires fragilisées par le manque de dystrophine.

## Les corticoïdes : une valeur sûre malgré les effets secondaires



La corticothérapie orale est utilisée dans la DMD en traitement de fond en complément des autres moyens de prise en charge. Prescrits dès l'âge de 4 à 5 ans lors du suivi médical en consultation neuromusculaire, les corticostéroïdes font aujourd'hui partie des standards de soins de la maladie.

### Deux corticoïdes possibles dans la myopathie de Duchenne

- **Prednisone ou prednisolone et deflazacort**, c'est selon les pays et les habitudes médicales. Si les recommandations françaises préconisent la prednisone ou la prednisolone disponible en pharmacie et remboursée par l'Assurance maladie, le médecin peut prescrire le deflazacort via une demande d'autorisation d'accès compassionnel.
- **S'adapter à l'enfant**. Lors du suivi médical et si des effets secondaires surviennent (surpoids, troubles du comportement...) chez l'enfant, le médecin adapte la dose de médicament et peut aussi changer de molécule.

## Une efficacité désormais reconnue

- Les corticoïdes retardent la perte de la marche de 3 ans en moyenne.
- Ils protègent la fonction respiratoire et cardiaque. Une étude américaine a d'ailleurs montré que les corticoïdes potentialisent l'efficacité des traitements préventifs de l'atteinte cardiaque (en majorité un inhibiteur de l'enzyme de conversion).
- Après la perte de la marche, ils agissent aussi sur la respiration, et préservent plus longtemps la fonction des membres supérieurs, favorisant le maintien d'une autonomie au quotidien (manger, faire ses transferts, se retourner dans son lit...).
- La prise quotidienne de 0,75 mg/kg s'avère la plus efficace, même si la prise intermittente (10 jours avec, 10 jours sans) semble mieux protéger la croissance.

[Conway KM. et al. Birth Defects Res. 2024](#)

[McDonald CM. et al. J Neuromuscul Dis. 2023](#)

[Guglieri M. et al. Jama. 2022](#)

[Dystrophie musculaire de Duchenne, Protocole national de diagnostic et de soins, HAS 2019](#)

*Le dispositif d'accès compassionnel permet en France, de bénéficier, à titre dérogatoire, d'un médicament sans AMM, ou bien dans une autre indication que celle qu'il couvre déjà, pour traiter une maladie grave ou rare, lorsqu'il n'y a pas de traitement approprié, ou que le patient ne peut être inclus dans un essai clinique ou encore si le traitement ne peut pas être différé.*

*L'accès compassionnel remplace les ATU nominatives. Le médicament est pris en charge par l'Assurance maladie.*

[www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/)



### Des effets secondaires à surveiller et contrôler

Fragilisation osseuse, risque de cataracte, croissance ralentie avec le deflazacort, versus gain de poids, croissance ralentie et troubles du comportement pour la prednisone, les effets secondaires dépendent de chaque patient. Le traitement nécessite une surveillance régulière pour ajuster les doses et, si nécessaire, changer de molécule.

[Biggar WD. et al. J Neuromuscul Dis. 2022](#)

### Des biphosphonates pour préserver les os

L'analyse de 19 publications, sur 1010 enfants et adultes atteints de DMD, traités par des corticoïdes et des biphosphonates a montré que les biphosphonates sont bien tolérés, améliorent bien la densité des vertèbres et ce d'autant plus qu'ils sont administrés par perfusion intraveineuse. Mais ils ne font pas forcément la preuve de leur efficacité à prévenir les fractures. Les données confirment des recommandations de bonnes pratiques cliniques datant de 2018.

[Landfeldt E. et al. Neurology. 2024](#) [Birnkranz DJ. et al. Lancet Neurol. 2018](#)

### L'hormone de croissance pour la taille

Quatre garçons atteints de DMD (12 ans en moyenne) dont la croissance était retardée (1,8 cm/an en moyenne) ainsi que l'âge osseux (de deux à quatre ans) en raison du traitement par corticoïdes (deflazacort ou prednisone) ont reçu un traitement par hormone de croissance. Six à 18 mois après sa mise en route, il s'avère bien toléré et la vitesse de croissance des garçons a été multipliée par 2,8 en moyenne (5,15 cm/an en moyenne).

[Lavi E. et al. Growth Horm IGF Res. 2023](#)

### Le vamorolone (Agamree®) : autorisé en Europe dans la DMD



Stéroïde de synthèse co-développé par les laboratoires *ReveraGen Biopharma* et *Santhera pharmaceuticals*, le vamorolone a reçu en Europe et aux États-Unis une **autorisation de mise sur le marché (AMM)**. Il rejoint ainsi le panel des traitements anti-inflammatoires possibles aux côtés des corticoïdes habituellement utilisés dans la DMD, la prednisone et le deflazacort.

#### Faits marquants du Vamorolone (Agamree®)

- AMM en Europe obtenue chez les patients atteints de DMD, dès l'âge de 4 ans (18 décembre 2023).
- AMM aux États-Unis dès l'âge de 2 ans (27 octobre 2023).
- Un médicament par voie orale (suspension buvable, 40 mg/ml).
- Une commercialisation progressive, qui a commencé par l'Allemagne.
- En France, le vamorolone n'est pas encore commercialisé.
- Une demande d'accès précoce du laboratoire *Santhera* auprès de la Haute Autorité de Santé a reçu un avis défavorable.
- La HAS préconise un remboursement chez les patients atteints de DMD âgés de 4 ans ou plus, mais estime qu'il n'y a pas de bénéfice clinique supplémentaire du vamorolone par rapport aux autres corticoïdes (efficacité et tolérance). Le laboratoire *Santhera* pourrait débuter prochainement, avec les pouvoirs publics, des discussions sur les conditions de commercialisation du médicament.



[Agamree \(vamorolone\), EMA, 2023](#)



[Santhera Communiqué de presse 18 décembre 2023](#)



[HAS, Agamree \(vamorolone\) : avis du 12 juin 2024 ; 2 mai 2024 ; 14 sept. 2023](#)

Les **biphosphonates** sont des médicaments prescrits dans le traitement de l'ostéoporose, une déminéralisation de l'os qui favorise les fractures en particulier vertébrales (tassement de vertèbres).

Le dispositif d'**accès précoce** permet de bénéficier d'un médicament innovant dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées dans une indication donnée, qui doit être une maladie grave, rare ou invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié disponible. Le mot « précoce » indique que le médicament n'a pas encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou n'est pas encore remboursé dans cette indication. Le laboratoire s'engage dès lors à demander une AMM ou le remboursement aux autorités de santé.

[www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/)





**Moins d'effets sur la croissance**

Un an de vamorolone chez 121 garçons âgés de 4 à 7 ans montre une efficacité sur la motricité équivalente à la prednisone, mais une meilleure préservation de la croissance. Cette étude ainsi que les précédentes soulignent aussi une prise de poids qui dépend des patients.

*Dang UJ. Et al. Neurology. 2024    Guglieri M. et al. Jama Neurol. 2022  
Mah JK. Et al. Jama Netw Open. 2022*

**Évaluation des médicaments : le point de vue des patients**

Depuis juillet 2021, les associations de patients et groupes d'usagers du système de santé sont invités par la HAS à s'exprimer sur la façon dont les patients vivent leurs maladies et leurs traitements actuels, et sur les attentes suscitées par les traitements à venir. Cela est prévu notamment dans les évaluations en vue d'un accès précoce. C'est dans ce cadre que l'AFM-Téléthon a contribué à l'évaluation du vamorolone, notamment dans en lien avec la demande d'accès précoce grâce à un argumentaire écrit regroupant l'expérience des patients et les résultats publiés.

[HAS, Contribuer à l'évaluation, 7 mai 2024](#)  
[Contribution AFM-Téléthon à l'évaluation du vamorolone, 2023](#)

Phase II  
Effet/Dose

**Le vamorolone continue d'être évalué dans la DMD**

- Un dispositif d'accès étendu (*expanded access*) au vamorolone permet, aux États-Unis, au Canada et en Israël, à des enfants, adolescents et adultes atteints de DMD de bénéficier du vamorolone dans le cadre d'un protocole dédié ([NCT03863119](#)).
- Un essai de phase II en cours au Canada évalue chez 54 garçons atteints de DMD âgés de 2 à 4 ans et de 7 à 18 ans la tolérance et l'efficacité de plusieurs doses de vamorolone sur un an. La fin de l'essai est prévue en 2024 ([NCT05185622](#)).

**Le vamorolone évalué dans la dystrophie musculaire de Becker**

Un essai du vamorolone est en cours chez des adultes marchants, atteints de DMB, aux États-Unis, tandis qu'en préclinique, chez des souris modèles de la maladie, une publication a montré son efficacité.

*McCormack NM. Et al. iScience. 2023*

Phase II  
Effet/Dose

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...).

**Essai contre placebo du vamorolone dans la DMB**

|                    |                  |                      |   |
|--------------------|------------------|----------------------|---|
|                    |                  |                      |   |
| États-Unis, Italie | 39 (18 à 64 ans) | Recrutement en cours | Juin 2022 – Jan. 2025<br>28 semaines de suivi |

NCT05166109

**Le canakinumab (Ilaris®) : un anti-interleukine**

Le canakinumab est un anticorps dirigé contre l'interleukine 1 bêta (IL1β) utilisé chez l'enfant dans des maladies inflammatoires comme l'arthrite juvénile idiopathique ou la fièvre méditerranéenne familiale. D'où l'idée de l'évaluer dans la DMD.

- Un essai de phase I/II du Canakinumab (Ilaris®) analyse l'évolution des biomarqueurs de l'inflammation dans le sang de garçons atteints de DMD, traités avec 2 doses successives (2 mg/kg puis 4 mg/kg si la première dose est bien tolérée) aux États-Unis ([NCT03936894](#)).



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



Le TAS-205 développé par le laboratoire japonais *Taiho pharmaceutical* est évalué dans la myopathie de Duchenne pour son effet sur l'inflammation et la nécrose du muscle. Il inhibe une enzyme qui permet la production de prostaglandine D2 retrouvée dans les muscles nécrosés des personnes atteintes de DMD.

Le TAS-205 a eu un effet positif sur le déclin de la marche chez des garçons âgés de plus de 5 ans après 24 semaines d'administration, dans un essai de phase II. Un essai de phase III est toujours en cours.



Phase III  
Efficacité

## L'ATL1102 : contre l'inflammation chez les non marchants



Développé par le laboratoire australien *Antisense Therapeutics*, l'ATL1102 est un oligonucléotide antisens qui cible non pas l'ARN messager *DMD*, mais un autre ARN messager codant une molécule de l'inflammation, la sous-unité CD49d de VLA4. Son action ? Diminuer la quantité de cette molécule, et ce faisant, l'inflammation du muscle.

Un essai de phase II a montré qu'une injection sous-cutanée par semaine d'ATL1102 chez des patients atteints de DMD était bien tolérée.

- Un essai de phase IIb de l'ATL1102 en double aveugle contre placebo est en cours chez 48 garçons non ambulants, âgés de 10 à 17 ans, traités chaque semaine avec l'ATL1102 pendant un an (Australie, Bulgarie, Royaume-Uni, Serbie, Turquie). L'essai doit durer jusqu'en 2025 (NCT05938023).

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

Phase II  
Effet/Dose

## Réduire la fibrose



La dégénérescence des muscles (perte des cellules musculaires), s'accompagne d'un remplacement du tissu musculaire par du tissu fibreux cicatriciel non élastique, issu de la matrice extracellulaire entourant les cellules musculaires. Limiter ce phénomène irréversible propre aux muscles dystrophiques aiderait à préserver le muscle et sa force. Mais les molécules évaluées peinent à se montrer efficaces.

## Le pamrevlumab (FG-3019) : des essais cliniques non concluants

Développé par le laboratoire *FibroGen*, le pamrevlumab est un anticorps monoclonal qui inhibe la fibrose chez des souris *mdx* modèles de dystrophie musculaire de Duchenne et améliore la fonction musculaire. Il était évalué dans trois essais, un aux États-Unis (phase II), et deux en France (phase III) terminés, faute de résultats probants :

- l'essai LELANTOS-1, chez des patients atteints de DMD, non marchants, âgés de plus de 12 ans, traités par corticoïdes (NCT04371666) ;
- l'essai LELANTOS-2, chez des patients atteints de DMD, marchants, âgés de 6 à 11 ans, traités par corticoïdes (NCT04632940).

Phase II  
Effet/Dose

Phase III  
Efficacité

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

Malgré une bonne tolérance, le pamrevlumab n'est pas efficace sur la capacité vitale forcée, indicateur de la santé respiratoire, après 2 ans de



### **PUL 2.0 (Upper Limb Performance)**

est une échelle de mesure de la fonction des membres supérieurs.

### **L'échelle NSAA (North Star Ambulatory Assessment)**

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.

traitement ([NCT02606136](#)) ni sur les capacités fonctionnelles des membres supérieurs mesurées avec l'échelle PUL 2.0, chez des participants non marchants traités pendant un an ([NCT04371666](#)). Sur la même durée, il n'a pas non plus d'efficacité sur la fonction motrice (score de l'échelle NSAA) chez des participants marchants ([NCT04632940](#)).

[Connolly AM. Et al. J Neuromuscul Dis. 2023](#)

[Fibrogen Communiqué de presse 7 juin 2023](#)

[Fibrogen Communiqué de presse 29 août 2023](#)

[Brenda L.W. et al. MDA Conference 2024](#) [Brandsema J. et al. MDA Conference 2024](#)

### **Publication des résultats négatifs du tamoxifène (TAMDMD)**

Le tamoxifène, antioestrogène utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement de certains cancers notamment du sein, avait été repositionné dans la dystrophie musculaire de Duchenne en raison des bons résultats obtenu chez l'animal. Cette tentative de repositionnement a échoué. L'absence de bénéfice du tamoxifène dans la DMD a été montrée dans l'essai de phase III (TAMDMD) ([NCT03354039](#)).

[Henzi BC. et al. Lancet Neurol. 2023 Oct.](#)

### **Inhiber les histones désacétylases (HDAC)**

#### **Givinostat (Duvysat®) : un médicament autorisé dans la DMD**



Le givinostat agit sur plusieurs cibles à la fois, en inhibant les histones désacétylases, ou HDAC, une grande famille de molécules intracellulaires qui activent ou inhibent l'expression de certains gènes.

Une part de ces HDAC participe au maintien du muscle sain (protection, régénération...); mais dans les muscles dystrophiques atteints de DMD ou DMB, elles ont tendance à s'emballer, activant l'inflammation, la fibrose, la production de myostatine via la follistatine... et donc aggrave la maladie.

Bloquer ces HDAC améliore la structure et la composition du muscle dystrophique observable au microscope (image histologique). Cela a été montré chez des souris modèles de la DMD.



#### **Faits marquants du givinostat (Duvysat®)**

- AMM aux États-Unis obtenue chez les garçons atteints de DMD, dès l'âge de 6 ans (21 mars 2024).
- Une demande d'AMM déposée en Europe, en cours d'examen.
- Un médicament par voie orale, en suspension buvable, à prendre deux fois par jour.
- Des demandes d'accès compassionnel pourraient être adressées à l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM) d'ici la fin de l'année 2024.



[Italfarmaco Communiqué de presse, 21 mars 2024](#)

#### **18 mois de givinostat préservent les capacités motrices dans la DMD**

C'est ce que montre l'essai EPIDYS (qui a eu lieu en France) chez des garçons atteints de DMD, âgés de 6 à 17 ans, marchants et traités avec des corticoïdes. Parmi eux, 81 ont reçu le givinostat deux fois par jour durant un an et demi et 39 un placebo, en suspension buvable.

- Monter 4 marches se fait significativement plus vite dans le groupe « givinostat » que dans le groupe non traité (0,86 secondes de moins en moyenne). Cette capacité décline aussi moins vite dans le groupe traité.
- Une même tendance est observée pour les scores moteurs issus des mesures de l'échelle NSAA, tout comme au test de 6 minutes de marche.

Le dispositif d'**accès compassionnel** permet en France, de bénéficier, à titre dérogatoire, d'un médicament sans AMM, ou bien dans une autre indication que celle qu'il couvre déjà, pour traiter une maladie grave ou rare, lorsqu'il n'y a pas de traitement approprié, ou que le patient ne peut être inclus dans un essai clinique ou encore si le traitement ne peut pas être différé.

L'accès compassionnel remplace les ATU nominatives. Le médicament est pris en charge par l'Assurance maladie.





Enfin, les muscles analysés chez les participants ayant reçu du givinostat contiennent moins d'amas graisseux que ceux des patients sous placebo.

- Le givinostat semble bien toléré, malgré des effets secondaires transitoires (diarrhées, vomissements pour les plus fréquents).

[Mercuri E. et al. Lancet Neurol. 2024](#) [Mozzetta C. et al. Trends Mol Med. 2024 Apr.](#)

- Deux essais du givinostat sont en cours en France, dont un essai en double aveugle contre placebo qui vient de démarrer, chez des participants non marchants (ULYSSES).

| Essai du givinostat chez les non marchants dans la DMD   |   |  |   | Phase III<br>Efficacité |
|--|---|--|---|-------------------------|
| <br>France et<br>étranger | <br>138<br>(9 à 17 ans)    | <br>Recrutement<br>en cours       | <br>Fév. 2024 – Fév. 2028<br>1 an de suivi | NCT05933057             |
| Extension du givinostat dans la DMD  |   |  |   |                         |
| <br>France et<br>étranger | <br>206<br>(7 ans et plus) | <br>Recrutement<br>sur invitation | <br>Oct. 2017 – Déc. 2025<br>1 an de suivi | NCT03373968             |

 [Plus de détails sur l'extension de l'essai du givinostat](#)

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

Le givinostat ne réduit pas la fibrose dans les tissus musculaires, critère principal à atteindre pour mesurer son efficacité, dans l'essai de phase III (NCT03238235) sur 51 participants italiens et néerlandais (37 ans et demi en moyenne) atteints de myopathie de Becker traités pendant un an, comparé à un groupe traité avec un placebo. Les évaluations fonctionnelles n'ont pas été améliorées avec le givinostat, qui par ailleurs génère des effets indésirables légers ou modérés (11 participants ont arrêté l'essai contre un seul dans le groupe placebo).


Point positif, les images du muscle à l'IRM montrent une stabilisation de la fraction de graisse dans les muscles de la cuisse, notamment le quadriceps, sous givinostat, alors qu'elle augmente sous placebo.


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

### Agir sur les myosines rapides du muscle

#### L'EDG-5506 : en bonne voie dans la myopathie de Becker



 L'EDG-5506 (sevasemten) est une petite molécule développée par le laboratoire Edgewise Therapeutics.

 **L'EDG-5506 est un candidat médicament** qui module le recrutement des myosines « rapides », protéines des myofibrilles composant les fibres musculaires dites « rapides ». Particulièrement sollicitées lors des contractions répétées dans les dystrophies, elles subissent des lésions. En limitant leur recrutement, l'EDG-5506 préserve l'intégrité du muscle. Il a reçu la désignation de médicament orphelin dans la DMB et la DMD.

 [Edgewise Therapeutics, Communiqué de presse, 23 avril 2024](#)

Les **myofibrilles** structures contractiles des fibres musculaires sont constituées de myosine et d'actine, des filaments qui glissent les uns dans les autres lors de la contraction musculaire. Les **fibres musculaires lentes** sont recrutées pour les mouvements d'endurance plus doux pour les muscles ; les **fibres musculaires rapides** le sont pour les mouvements en force ou puissants et rapides (lors d'un effort musculaire intense).



### Phase I Tolérance

#### De bons résultats dans la DMB : l'essai ARCH

Les résultats de cet essai terminé ([NCT05160415](#)) ont été détaillés par *Edgewise Therapeutics* dans un webcast, et au congrès Myology 2024 organisé par l'AFM-Téléthon à Paris en avril 2024.

Ils portent sur douze participants américains atteints de myopathie de Becker, âgés de 18 à 55 ans, marchants, qui ont reçu pendant 2 ans l'EDG-5506 en traitement oral quotidien, et montrent :

- une réduction rapide après un mois de traitement et jusqu'à 18 mois, du taux de biomarqueurs sanguins des lésions musculaires (créatine kinase ou CK, myoglobine, troponine I musculaire squelettique rapide) ;
- une baisse significative des marqueurs de l'inflammation ;
- une tendance à l'amélioration fonctionnelle visible par une augmentation des scores mesurés avec l'échelle NSAA de 0,2, comparés à une perte prévisible de 1,8 selon l'histoire naturelle de la maladie ;
- l'absence d'effets indésirables graves.

[Collins S. et al. Poster #384, Abstract book, Myology 2024](#)

[Edgewise Therapeutics, webcast, ARCH 2-year Results presentation, 16 avril 2024](#)

### Phase II Effet/Dose

#### Poursuite avec l'essai CANYON et Grand CANYON dans la DMB

Un essai de phase II contre placebo incluant 170 participants de 12 à 50 ans ambulants, sur 3 ans, est en cours. Il comprend deux parties :

- l'essai **CANYON** dont le recrutement est terminé, concerne des adolescents et des adultes et évalue plusieurs doses d'EDG-5506 ;
- l'essai **GRAND CANYON**, en cours de recrutement, concerne environ 120 participants âgés de plus de 18 ans, a lieu aux États-Unis, Royaume-Uni et Pays-Bas et devrait s'achever en 2026 ([NCT05291091](#)).



#### À quand une demande d'AMM ?

Le laboratoire *Edgewise Therapeutics* prévoit de livrer les premiers résultats de l'essai CANYON d'ici fin 2024. Des résultats positifs de GRAND CANYON pourraient le conduire à une demande d'autorisation de mise sur le marché du produit auprès de la FDA. Mais il faudra attendre encore plusieurs mois pour les connaître, le temps de l'essai et de son interprétation.

[Edgewise Therapeutics Communiqué de presse, 15 avril 2024](#)

#### L'EDG-5506, dans la myopathie de Duchenne aussi

- L'essai **LYNX** de phase II en double aveugle contre placebo puis en ouvert, évalue quatre doses d'EDG-5506 durant un an chez 54 participants atteints de DMD âgés de 4 à 9 ans, ambulants, aux États-Unis. Il devrait se terminer en 2026 ([NCT05540860](#)).
- L'essai **FOX** de phase II évalue l'EDG-5506 administré pendant 1 an, chez 24 participants atteints de DMD, âgés de 6 à 14 ans, préalablement traités par thérapie génique AAV, depuis au moins 2 ans, aux États-Unis ([NCT06100887](#)).

#### Bloquer la myostatine, stimuler l'utrophine



▪ **La myostatine** est une protéine du muscle qui freine sa croissance. L'empêcher d'agir pourrait limiter la dégénérescence du muscle. De fait, chez la souris *mdx* modèle de DMD, supprimer la myostatine atténue la maladie. D'où l'idée de chercher des molécules capables de faire de même chez l'homme.

▪ **L'utrophine**, protéine à 80% similaire à la dystrophine, est produite par le corps humain lors de la formation des muscles. Dans les cellules musculaires matures, elle passe le relais à la dystrophine et sa production





est réprimée. Mais dans les muscles dystrophiques, une petite production d'utrophine existe (des travaux montrent d'ailleurs que son absence aggrave la maladie) et compense l'absence de dystrophine. Des projets de recherche tentent d'évaluer des molécules qui l'activent.

[Comi GP. et al. Front Neurol. 2023](#) [Guiraud S. & Davies K. Med. 2023](#)

### Le taldefgrobecp alpha ne préserve pas la force

Trois essais cliniques du taldefgrobecp, un anti-myostatine, un essai de phase I chez des volontaires sains initié dès 2014, et deux essais de phases Ib/II et II/III, totalisant 180 enfants atteints de DMD, montrent la capacité du taldefgrobecp alpha à supprimer l'expression de la myostatine et à augmenter plus ou moins le volume musculaire, mais pas son efficacité sur la force, même si le produit a été bien toléré.

[Muntoni F. et al. Neurol Ther. 2024](#)

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

Phase III  
Efficacité

### La thérapie génique GALGT2 : en attente d'effet sur l'utrophine



Le gène **GALGT2** code une enzyme de la jonction neuromusculaire impliquée dans le transfert de sucre (glycosylation) sur des molécules comme le dystroglycane, afin de les rendre actives. Augmenter son expression stimule celle de l'utrophine dans des modèles de souris et de grand singe et améliore la maladie.

- Un essai de phase I/II évalue aux États-Unis un produit de thérapie génique, le rAAVrh74.MCK.GALGT2 chez deux patients atteints de DMD. Il permet de fabriquer du GALGT2 dans les muscles ([NCT03333590](#)).

### Muscle cardiaque : le protéger est vital



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

### L'ifétroban pour limiter l'effort cardiaque

Antagoniste du thromboxane, l'ifétroban est une molécule naturelle de l'organisme aux effets vasoconstricteurs. Il agirait contre ces effets, faisant baisser la pression artérielle et limitant l'effort cardiaque. Un essai de phase II est toujours en cours aux États-Unis chez des participants dès l'âge de 7 ans ([NCT03340675](#)).

### Autre molécule en développement

#### BIO101 : cibler plutôt la respiration chez les non marchants

Développé par le laboratoire *Biophytis*, le BIO101 (Ruvembri<sup>®</sup>, sarconeos) est une molécule qui lutte contre la perte de muscle liée à l'âge (sarcopénie), à l'essai chez des patients qui en sont atteints. Dans la DMD, le laboratoire prévoit en 2024 un essai de phase I/II évaluant le BIO101 chez des patients non marchants insuffisants respiratoires.

À noter que le [projet Myoda](#) qui devait évaluer le BIO101 sur le muscle dans la DMD n'a pas démarré, car en attente d'investisseurs.

[Biophytis Communiqué de presse, 8 mars 2024](#)

[1 minute pour comprendre : la sarcopénie | AFM-Téléthon](#)

Phase II  
Effet/Dose



## Autres approches

### L'édition du génome : où en est-on ?

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



#### Le système CRISPR/Cas9, 12, 13... des outils qui se diversifient

Cette approche consiste à utiliser des outils moléculaires qui ciblent précisément une région de l'ADN d'un gène grâce à un petit ARN guide pour y réaliser des modifications (enlever un morceau d'ADN, corriger une mutation, modifier le cadre de lecture d'un gène ou un site d'épissage pour faire du saut d'exon...). Ces outils se sont considérablement affinés pour bien cibler les zones de l'ADN voulues et éviter de modifier par erreur d'autres zones. De même, des vecteurs plus efficaces pour acheminer ces molécules à l'organisme, comme les nanoparticules, sont disponibles.

- Deux articles font le point sur cette technique dans la myopathie de Duchenne. Ils recensent les études de faisabilité et d'efficacité de CRISPR dans des modèles pré-cliniques de DMD.

[Deneault E. Curr. Issues Mol. Biol. 2024 Avril](#)    [Lu X. et al. Int J Mol Sci. 2023 Aug](#)

- Le laboratoire *HuidaGene* développe le HG302 (actuellement en pré-clinique), une molécule d'édition du génome qui cible l'exon 51 pour rétablir un cadre de lecture lisible du gène *DMD*.

[HuidaGene Communiqué de presse, 19 décembre 2023](#)

### L'essor de l'intelligence artificielle (IA) : élargir les possibles

Ce serait comme mettre ensemble les similitudes cliniques, biologiques... entre les maladies neuromusculaires, les molécules potentiellement thérapeutiques déjà connues, leurs mécanismes d'action... et les faire dialoguer à l'infini en cherchant de nouvelles combinaisons grâce à des algorithmes : utiliser ce processus d'Intelligence Artificielle pour identifier de nouveaux traitements est le but du consortium européen DREAMS pour "*Drug repurposing and artificial intelligence for Muscular disorders*". Il compte 9 partenaires, dont CECS/ISTEM, la société *Kantify* spécialisée dans le développement des médicaments grâce à l'intelligence artificielle, l'AFM-Téléthon... Parmi les 5 premières maladies ciblées : la myopathie de Duchenne. Il faudra ensuite évaluer en préclinique puis chez l'homme les molécules repérées comme intéressantes.

[Miagoux Q. et al. The DREAMS project, Poster #218 Myology 2024](#)

[VLM n° 208, ISTEM-AFM-Téléthon 2024](#)    <https://www.kantify.com>

### Nouveaux modèles : les organoïdes prometteurs

**Les organoïdes** sont des structures vivantes *in vitro* en trois dimensions reposant sur des supports, constitués de différents types cellulaires créés notamment à partir de cellules souches pluripotentes. Sans être des « mini-organes », une simplification abusive souvent utilisée, ils peuvent reproduire *in vitro* certaines fonctions d'un organe. D'où leur intérêt en recherche pour tester de nouvelles pistes thérapeutiques.

Les organoïdes pourraient servir de modèles reproduisant certaines caractéristiques d'une maladie génétique pour tester des approches thérapeutiques.

À l'université de Nantes, des chercheurs de l'équipe INSERM TARGET ont développé des modèles 3D d'organoïdes musculaires squelettiques contractiles, à partir de cellules souches pluripotentes induites humaines, et qui reproduisent la structure et la fonction des tissus natifs. Ce modèle permet en préclinique de suivre au moins pendant 4 semaines, l'expression d'un produit de thérapie génique. Mesurer l'efficacité d'un vecteur AAV-microdystrophine dans un modèle organoïde DMD est l'étape suivante, pour en montrer la pertinence... et par la suite, le criblage de vecteurs nouvelle génération ou de candidats médicaments.

[Lievre C. et al. Poster #336 Myology 2024](#)    [Chneiweiss H. et al. Med Sci 2023 Nov.](#)



## Registres, bases de données, autres études

Bases, registres, entrepôts de données de santé et études cliniques observationnelles servent à préciser l'histoire naturelle d'une maladie, suivre sa fréquence, améliorer son diagnostic et sa prise en charge.

### Le registre français des dystrophinopathies



Mis en place en 2019, le Registre français des dystrophinopathies (DYS) dédié aux myopathies de Duchenne et de Becker est coordonné par le Pr. Isabelle Desguerre (Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris) financé par l'AFM-Téléthon et soutenu par la Filière Filnemus des maladies rares neuromusculaires. Actif dans 62 consultations neuromusculaires enfant (31) et adulte (31), il incluait en avril 2024 plus de 1200 patients. En octobre 2023, outre les femmes symptomatiques et les personnes atteintes de cardiomyopathies isolées, 901 patients y étaient inclus dont 76% atteints de DMD et 24% de BMD. Des données ont été présentées à Myology 2024 à Paris en avril dernier.

[Le registre Dystrophinopathies | AFM Téléthon \(afm-telethon.fr\)](#)  
[Glandier R. et al. Poster #362 Myology 2024](#)

#### D'autres registres dans le monde

- 1 Le registre DuchenneConnect émane de l'association *Parent Project Muscular Dystrophy* (NCT02069756). [www.duchenneregistry.org/](http://www.duchenneregistry.org/)
- 2 Treat-NMD recense également les registres DMD et DMB en Europe. [Duchenne/Becker muscular dystrophy - TREAT-NMD](#)

### BIND 1 et BIND 2 : explorer l'atteinte cognitive

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

- 1 **Étude observationnelle BIND 1** : 800 participants de 5 à 17 ans (DMD) et de 5 à 50 ans (DMB). En France. Recrutement terminé (NCT04583917).
- 2 **Étude observationnelle BIND 2** : 270 participants de 5 à 17 ans (DMD) et de 5 à 50 ans (DMB). En France. Recrutement en cours (NCT04668716).

Les résultats de BIND 1 ont été présentés à la *Duchenne Care Conference 2024* et seront publiés prochainement.

Pour voir les rediffusions : [Duchenne Care Conference 2024](#)

## Prise en charge, soins et bien-être au quotidien

### Quels traitements pour les troubles neurocomportementaux ?

Sur 52 patients hollandais atteints de DMD traités avec des psychotropes entre 2008 et 2022, un sur deux avait au moins quatre troubles neurocomportementaux : troubles de l'attention (64%), émotionnels et comportementaux (60%), du sommeil (52%). Psychostimulants et antidépresseurs étaient les plus prescrits, améliorant les symptômes chez la moitié et un tiers d'entre eux, respectivement, avec parfois des effets secondaires légers, nécessitant l'arrêt du traitement dans certains cas (21% pour les psychostimulants et 9% pour les antidépresseurs).

[Weerkamp PMM. Et al. Neuromuscular disorders 2023 jul.](#)

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



### Soins orthopédiques : les bonnes pratiques revisitées

Les nouvelles recommandations de prise en charge orthopédiques des maladies neuromusculaires ont été revues pour s'adapter aux récentes avancées thérapeutiques, à l'instar des nouvelles techniques d'instrumentation rachidienne sans greffe, et du réentraînement à l'effort maintenant plus systématique. Elles soulignent l'importance des bilans fonctionnels avant et pendant la rééducation pour personnaliser les soins et partager les données des patients afin de favoriser l'harmonisation des prises en charge entre professionnels.

*HAS, recommandations prise en charge orthopédique, 18 janvier 2024*

### Prise en charge respiratoire : recommandations au Royaume-Uni

Des experts britanniques ont publié un guide pour harmoniser et améliorer la prise en charge respiratoire des patients atteints de DMD, basé sur des preuves et des avis d'experts. Il recommande :

- . un suivi respiratoire régulier dès le diagnostic ;
- . l'utilisation de la ventilation assistée non invasive, surtout la nuit ;
- . des procédures d'urgence pour les complications respiratoires.

Les experts soulignent aussi l'importance de sensibiliser et former les professionnels de santé pour assurer des soins optimaux.

*Childs AM et al. Thorax. 2024 Apr*

### Troubles de la déglutition : un impact sur la qualité de vie

Une étude italienne, réalisée chez 48 hommes atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), met en évidence une altération significative de la qualité de vie liée à la déglutition chez un peu plus de deux tiers d'entre eux (69%). La comparaison entre ceux de moins de 30 ans (26) et ceux de plus de 30 ans (22) montre une moins bonne qualité de vie chez les plus âgés. Les scores de qualité de vie liés à l'état physique sont similaires dans les deux groupes, mais ceux liés à la santé mentale et à la participation sociale sont moins bons chez les 30 ans et plus.

*Crescimanno G. et al. Neuromuscul Dis. 2023*



#### Le sport, c'est bon pour tout !

L'Institut de Myologie et le Comité national olympique français (CNOSF) a publié un rapport affirmant les bienfaits de l'activité physique pour les patients atteints de maladies neuromusculaires quel que soit leur âge et la sévérité de la maladie. Bien adapté, l'exercice peut ralentir la progression de la maladie, améliorer la qualité de vie et l'autonomie et offrir un mieux-être psychologique et social. Seul impératif : demander à son médecin avant de commencer et s'appuyer sur des professionnels comme les kinésithérapeutes et les enseignants en activité physique adaptée pour une pratique sûre et efficace.

*Bachasson D. et al. Médicosport-santé 2024*

### Exergaming : un nouvel outil thérapeutique

Combinant l'exercice et le jeu vidéo, l'exergaming a été utilisé chez des enfants et ados marchants, atteints de DMD et de DMB et âgés de 5 à 15 ans. Les séances de jeux de 30 minutes en réalité virtuelle (exercices de respiration, étirement, yoga...) ont amélioré la distance de marche et permis de s'habituer à l'effort tout en réduisant la perception de la fatigue. Un autre programme personnalisé d'exercices respiratoires et de relaxation dans un environnement virtuel appelé « Planet Pulse » a été



testé chez 13 patients de 9 à 20 ans : outre son efficacité, il a rendu la thérapie plus engageante et amusante.

[Baeza-Barragán MR. Et al. MIR Serious Games. 2023 Nov](#)

[Al-Mfarej D. et al. IEEE Conf Virtual Real 3D User Interfaces Abstr Workshops 2023](#)

### Dystrophie musculaire de Becker : mieux connaître la maladie

Les symptômes musculaires, un fort taux de créatine kinase (CK) dans le sang et des troubles du système nerveux central sont les premiers signes de la maladie, selon une étude de 225 patients japonais atteints de DMB, d'âge moyen 31 ans. Elle montre aussi que :

- . 53,8 % des patients ont des troubles de la marche, avec un recours au fauteuil roulant en moyenne à l'âge de 36 ans ;
- . la délétion des exons 45 à 49 du gène *DMD* est associée à des atteintes musculaire et respiratoire très sévères, mais pas les délétions des exons 45 à 47 ou 45 à 55 pour lesquelles la ventilation assistée n'est pas utile ;
- . l'atteinte cardiaque ne serait pas associée à la sévérité de l'atteinte musculaire et il n'y aurait pas de corrélation génétique particulière pour les troubles du système nerveux central.

[Nakamura A. et al. Ann Clin Transl Neurol. 2023 Dec](#)


[Straub V. Guglieri M. Curr Opin Neurol. 2023 Oct.](#)

### Les dystrophinopathies chez les femmes à la loupe

- Selon une étude portant sur 140 femmes chinoises porteuses d'anomalies génétiques du gène *DMD*, 104 n'ont aucun symptôme de dystrophinopathie. Elles sont âgées de deux à 58 ans, et certaines ont un taux supérieur à la normale d'enzyme musculaire (créatine kinase, CK). Chez les 36 autres, les symptômes de dystrophinopathie sont apparus à un âge très variable, entre un et 54 ans et s'apparentent à une myopathie de Duchenne ou de Becker. Les dystrophinopathies sévères sont associées à un taux de créatine kinase élevé, une absence ou quasi de dystrophine musculaire et une anomalie génétique (translocation) du chromosome X.


[Liu C. et al. Neuromuscul Disord. 2023](#)

- Les 7 et 8 juin 2023, la *Duchenne Care Conference* organisée par la *World Duchenne Organization (WDO)* était en partie consacrée aux femmes avec une dystrophinopathie. Elle est visible en rediffusion.

 [Duchenne Care Conference 2023 : femmes et dystrophinopathie \(vidéo\)](#)

### Agir précocement : à quand le dépistage néonatal (DPN) ?

Le DPN consiste à rechercher une maladie de façon systématique à la naissance, chez tous les nouveau-nés. En France, 13 maladies sont concernées. Le projet pilote DEPISMA en cours dans la SMA et initié par l'AFM-Téléthon ouvre la voie dans les maladies neuromusculaires.

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

- Une étude américaine a montré la faisabilité et l'intérêt du DPN dans la DMD, qu'elle a évalué sur 2 ans et 36000 nouveau-nés. Un dosage de la créatine kinase (CK) dans le sang chez les nourrissons a conduit à proposer un dépistage génétique chez les 42 dont le taux était élevé (24 garçons et 17 filles) et un conseil génétique à leurs parents.

Un processus positif puisque, à l'issue, 4 garçons ont eu un diagnostic de DMD ou DMB et une fille était porteuse d'une anomalie du gène *DMD*.

[Tavakoli NP. Et al. Ann Clin Transl Neurol. 2023 Aug](#)

**La World Duchenne Organization (WDO)** est une organisation mondiale dédiée aux myopathies de Duchenne et Becker. Elle vise à informer les parents et personnes atteintes de DMD et DMB du monde entier sur les avancées dans ces maladies et à promouvoir la meilleure prise en charge et le développement de traitements efficaces.

 [www.worldduchenne.org/](http://www.worldduchenne.org/)





▪ Le livre blanc du DPN, est un document proposé par l'organisation internationale *World Duchenne Organization* (WDO). Son but est de défendre l'intérêt et d'appuyer la mise en place du DPN afin de pouvoir diagnostiquer le plus tôt possible les bébés ayant des anomalies du gène *DMD*, garçons ou filles.

 [Livre Blanc en faveur du DPN, World Duchenne Organisation, mai 2024](#)

## Ça bouge : des rencontres internationales

En France et à l'international, des conférences, congrès, workshops permettent à la communauté scientifique, médicale, aux malades et associations de malades de faire avancer la science, les traitements, la vie quotidienne avec la maladie. Entre autres...


### Myology 2024

Du 22 au 25 avril 2024, l'AFM-Téléthon a organisé à Paris la 8<sup>e</sup> édition du congrès Myology. Un congrès scientifique qui a rassemblé plus de 1 100 experts, près de 90 experts internationaux du muscle et de ses maladies pour échanger sur leurs travaux, avancer dans la connaissance des maladies neuromusculaires et faire le point sur les dernières avancées thérapeutiques.

[Les dernières avancées par les chercheurs eux-mêmes \(vidéos\)](#)  
<https://myology2024.org/abstract-book>

### Duchenne Care conférence

Organisée par *World Duchenne Organization* (WDO) et soutenue par EURO-NMD, la *Duchenne Care Conference* a lieu chaque année au mois de mai. Il est possible de les retrouver en rediffusion.

 [www.worldduchenne.org/duchenne-care-conference/](http://www.worldduchenne.org/duchenne-care-conference/)


### Journée mondiale de sensibilisation à la myopathie de Duchenne




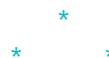
Officialisée par les Nations Unies à la date symbolique du 7<sup>e</sup> jour du 9<sup>e</sup> mois de l'année, comme les 79 exons du gène *DMD*, cette journée devient, à partir de 2024, celle dédiée

à la myopathie de Duchenne. Une décision qui « invite tous les États Membres, les organismes des Nations Unies et les organisations internationales et régionales, ainsi que la société civile, y compris les organisations non gouvernementales et les particuliers, à célébrer la Journée mondiale de sensibilisation à la myopathie de Duchenne comme il convient. » *Assemblée générale des Nations Unies, 22 novembre 2023.*


Chaque année, une thématique est partagée à travers le monde. La session 2023 portait sur les « barrières du quotidien ».

 [www.worldduchenneday.org/2023-duchenne-breaking-barriers/](http://www.worldduchenneday.org/2023-duchenne-breaking-barriers/)

 [www.worldduchenneday.org/united-nations-officially-designates-september-7-as-world-duchenne-awareness-day/](http://www.worldduchenneday.org/united-nations-officially-designates-september-7-as-world-duchenne-awareness-day/)



Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker sur :

 [www.afm-telathon.fr](http://www.afm-telathon.fr) > actualités dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker