



Avancées 2025 dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2025, présente une sélection des 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...





Sommaire

Rédaction

▪ Marie-Odile Schanen-Bergot
- Myoinfo, Département
d'information sur les maladies
neuromusculaires de l'AFM-
Téléthon, Évry
myoinfo@afm-telethon.fr

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.

Les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker	4
4 faits marquants de ces 12 derniers mois	6
Les approches thérapeutiques dans les DMD et DMB.....	7
S'attaquer à l'absence de dystrophine, limiter ses conséquences	7
Les essais cliniques : une étape incontournable	7
Critères d'inclusion dans un essai clinique : comment ça marche ?.....	8
De nombreux défis à relever.....	8
En un coup d'oeil : essais, études, registres.....	9
Produire de la dystrophine dans le muscle.....	10
La thérapie génique	10
Les microdystrophines en essais cliniques.....	11
GNT0004 (Généthon)	12
SRP-9001 – Elevidys® (Sarepta) : une AMM depuis 2023	13
SGT-003 (Solid Biosciences).....	14
RGX-202 (Regenxbio)	15
INS1201 (INSMED) : désormais en clinique.....	15
BBM-D101 : thérapie génique utrophine et dystrophine	16
PF-06939926 (Pfizer) : arrêt du développement.....	16
En préclinique : des pistes pour poursuivre	17
Le saut d'exon.....	18
Cibler les délétions du gène de la dystrophine (<i>DMD</i>).....	18
Quatorze oligos antisens, trois nouveaux et quatre autorisés.....	19
Saut d'exon 44 : trois oligos antisens à l'essai.....	19
Saut d'exon 45 : oligo autorisé, toujours en essai clinique	20
Saut d'exon 50 : une molécule à l'essai.....	21
Saut d'exon 51 : quatre molécules à l'essai dont une autorisée	21
Saut d'exon 53 : trois oligos dont deux autorisés.....	23
Des produits dont le développement s'arrête	24
En préclinique : saut d'exon par édition du génome « single-cut ».....	25
Translecture des codons stop : la fin de l'ataluren (Translarna®).....	26
Thérapie cellulaire : des cellules qui soignent.....	27
CAP-1002 (deramiocel) : une demande d'AMM en cours aux USA.....	27
Cellules chimériques DT-DEC01 : un essai toujours en cours	27
En préclinique : greffer des cellules modifiées grâce à un hydrogel....	27
Préserver le muscle des effets de la maladie.....	28
Limiter l'inflammation : un panel plus large de médicaments	28
Les corticoïdes : une valeur sûre	28
Le vamorolone (Agamree®) : autorisé mais pas disponible.....	29
Aussi à l'essai dans la dystrophie musculaire de Becker	30
Le canakinumab (Ilaris®) : à étudier à plus long terme.....	30
TAS-205 : inhiber la voie de la prostaglandine D2	31
ATL1102 (avicursen) : arrêt du développement.....	31
En préclinique : KER-065, anti-inflammatoire et anti-myostatine	31
Inhiber les histones désacétylases (HDAC) pour booster le muscle ..	32
Givinostat (Duvyzat™) : autorisé en Europe dans la DMD	32
Agir sur les myosines rapides du muscle.....	33
EDG-5506 (sevasemten) : prometteur dans la myopathie de Becker ..	33
L'EDG-5506 aussi dans la myopathie de Duchenne.....	33



Réduire la fibrose, augmenter la masse de muscle	34
Tamoxifène : pas de bénéfice non plus chez les non-marchants.....	34
Registres et bases de données	34
Le registre français des dystrophinopathies.....	34
Prise en charge, soins au quotidien	35
Le cerveau au centre de toutes les attentions.....	35
Les études BIND en cours d'analyse	35
Isoformes de la dystrophine et troubles cognitifs.....	35
L'évolution de la myopathie de Becker mieux documentée	37
Le cœur, un muscle vital à protéger	37
Des facteurs prédictifs de l'atteinte cardiaque dans la DMD	37
Greffe du cœur : les résistances se lèvent petit à petit.....	38
Transition enfant-adulte dans la DMD : des recommandations.....	38
Les troubles urinaires, on en parle ?.....	39
Des troubles digestifs fréquents, et des complications	39
Ça bouge : des rencontres internationales	40
Duchenne Care conference.....	40
Journée mondiale de sensibilisation à la myopathie de Duchenne....	40



Tout au long du document, chaque essai clinique décrit est associé à son [NCT0XXXXXX](#), le numéro qui le répertorie sur le site internet *ClinicalTrials.gov*, la base de données la plus complète sur les essais cliniques dans le monde.

➤ Cliquer sur un numéro dans le document ouvre la page descriptive de l'essai (en anglais) sur le site *ClinicalTrials.gov*.



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 striés squelettiques** (membres, tronc, muscles respiratoires...) **et 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). Ils 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)**. Ils 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, chirurgie du gène, thérapie cellulaire... des nouvelles thérapies sont en développement, dont certaines autorisées (Elevidys® ...).

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*)



792 articles scientifiques publiés entre juin 2024 et juin 2025 (*PubMed*)



122 essais et études cliniques en cours dont **13** en France (*ClinicalTrials.gov* au 23/06/2025)



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

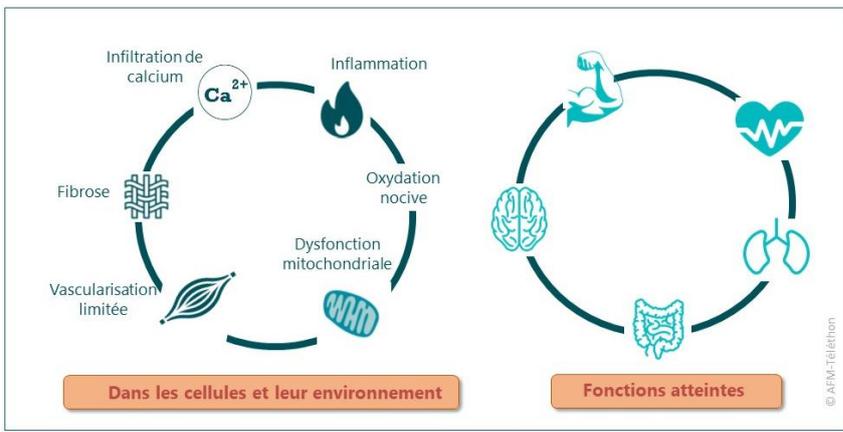
Dystrophie musculaire de Becker
Dystrophine produite en faible quantité ou de plus petite taille, partiellement fonctionnelle

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 **perturbations** s'ensuivent - surcharge en calcium, stress oxydatif, dysfonctionnement des mitochondries, inflammation chronique, régénération du muscle moins efficace, fibrose, ... - provoquant une perte progressive des muscles et de leur fonction mécanique. D'autres tissus que le muscle sont aussi touchés.



Pour en savoir plus sur les DMD et DMB

- www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/dystrophie-musculaire-de-duchenne
- www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/dystrophie-musculaire-de-becker
- www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/dystrophinopathies-chez-les-femmes





4 faits marquants de ces 12 derniers mois



Près du but pour la thérapie génique microdystrophine en France

Le GNT0004, produit de thérapie génique AAV-microdystrophine développé par Généthon, évalué dans la première partie de l'essai clinique de phase I/II/III, est bien toléré et a produit des résultats positifs sur la fonction motrice chez les enfants traités à la seconde dose, un an puis deux après l'administration du traitement. Ces résultats permettent de passer à la partie pivot de l'essai (confirmer l'efficacité du produit sur un plus grand nombre de patients et comparer à un placebo) dont le démarrage est imminent notamment en France. [En savoir plus.](#)



De nouveaux médicaments pour protéger le muscle

- Le givinostat, un nouveau médicament contre les effets fibrotiques et inflammatoires de la maladie est désormais disponible en France en accès compassionnel pour les garçons dès l'âge de 6 ans, marchants. Il a reçu une autorisation conditionnelle de mise sur le marché en Europe. [En savoir plus.](#)
- Le vamorolone, un médicament anti-inflammatoire est autorisé en Europe, mais pas disponible en France. [En savoir plus.](#)



Vers une meilleure connaissance des troubles cognitifs

Des données plus nombreuses obtenues grâce à de nouvelles études et des travaux collaboratifs concernent les troubles cognitifs dans les DMD et DMB, reconnus comme associés à la maladie. Cette atteinte et ses liens avec l'absence de certaines formes de dystrophine dans le cerveau sont mieux caractérisés. Ces travaux et connaissances devraient améliorer le dépistage des troubles cognitifs grâce à des outils validés, et favoriser une utilisation plus large des médicaments disponibles pour les soigner. De nouvelles thérapies géniques pourraient permettre de soigner à la fois les muscles et le cerveau. [En savoir plus.](#)



Des premiers résultats en préclinique sur des outils innovants

- Produire dans le muscle une dystrophine quasi-entière à partir de plusieurs morceaux de gènes, transportés aux muscles par des vecteurs AAV est possible et montre une efficacité fonctionnelle chez la souris, avec l'aide des intéines. [En savoir plus.](#)
- Appliquée au gène de la dystrophine, l'édition du génome consiste à modifier directement l'anomalie génétique du gène *DMD* pour produire de la dystrophine. Elle commence à porter ses fruits dans des modèles animaux de la maladie, en préclinique, notamment pour le saut d'exon. [En savoir plus.](#)



Les approches thérapeutiques dans les DMD et DMB

S'attaquer à l'absence de dystrophine, limiter ses conséquences

- **Produire de la dystrophine dans les muscles**

Thérapie génique, saut d'exon, édition du génome, translecture de codon stop... ces techniques visent à 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**

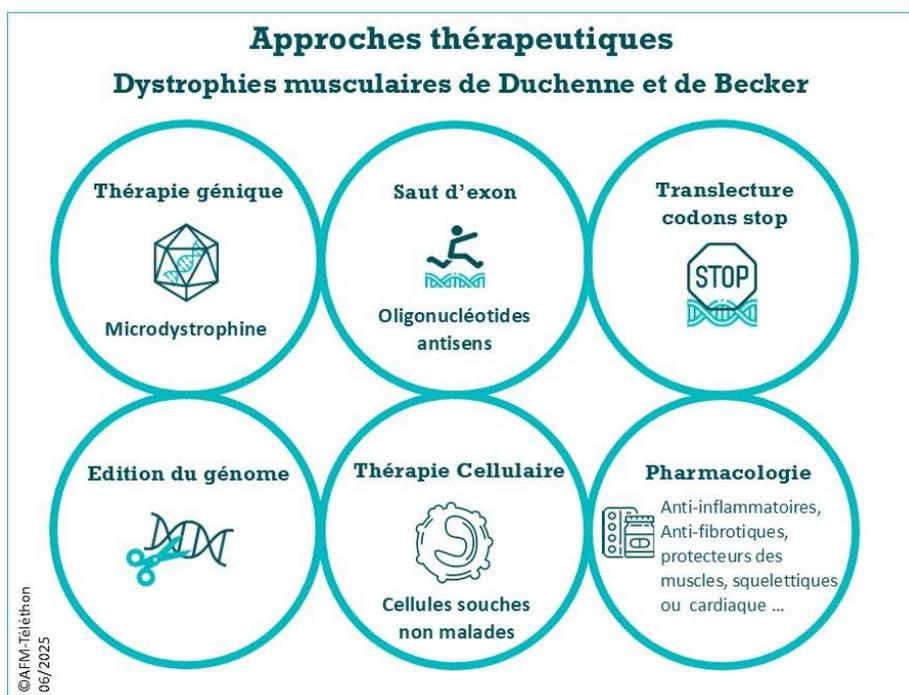
Les thérapies cellulaires visent à apporter des cellules souches non malades pour reconstituer les tissus cibles comme les muscles.

- **Agir sur les conséquences de l'absence de dystrophine**

Des médicaments plus classiques agissent sur l'inflammation, la fibrose, les fibres musculaires elles-mêmes... pour protéger l'intégrité du muscle et éviter qu'il ne se dégrade.

*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...) à des fins thérapeutiques.*

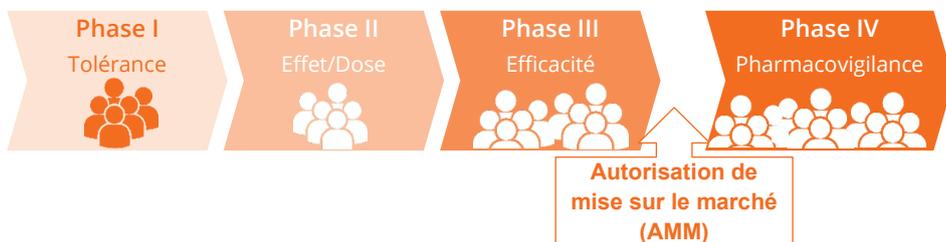
*La **thérapie cellulaire** est fondée sur l'utilisation de cellules vivantes. Cette technique consiste à prélever des cellules soit chez le patient à traiter, soit chez un donneur, à les purifier, éventuellement à les modifier, et les multiplier. Ces cellules sont alors réimplantées chez le malade pour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



Les essais cliniques : une étape incontournable

Un essai clinique consiste à évaluer un traitement potentiel (candidat-médicament, dispositif médical...) pour s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans une maladie. Il est testé au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases (I, II, III, IV) qui donnent des réponses spécifiques sur le produit : tolérance, dose optimale, efficacité... Si l'évaluation est positive, le laboratoire peut demander une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Agences réglementaires (comme l'Agence Européenne du médicament – EMA). L'AMM en poche, le produit utilisé « en vie réelle » continue d'être surveillé, afin d'affiner les connaissances et d'identifier tout effet secondaire inattendu.

*Les études observationnelles dites « **en vie réelle** » sont menées sans modifier la prise en charge des personnes malades. Elles permettent de recueillir des données sur l'évolution de la maladie et son suivi dans la « vraie vie » par l'utilisation de différentes sources : objets connectés, questionnaires patients, dossiers médicaux, remboursements de soins...*





Critères d'inclusion dans un essai clinique : comment ça marche ?

Propres à chaque essai clinique, ils contribuent à sa qualité

▪ Ces critères définissent la population de malades qui pourra y participer. Ils sont stricts pour former des groupes de patients homogènes : réduire les écarts entre les profils cliniques des individus donne toutes les chances de pouvoir observer un effet thérapeutique du produit dit « significatif » (statistiquement) et permet de limiter le bruit de fond lié à d'autres facteurs comme l'évolution individuelle de la maladie.

Et dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker ?

Les critères d'inclusion sont par exemple, l'anomalie génétique, l'âge, le sexe, des indicateurs fonctionnels moteurs (marchant ou non, distance parcourue en 6 minutes, score de l'échelle NSAA, échelle PUL...), physiologiques (capacité respiratoire, état du cœur...)... Si vous ou votre enfant souhaite participer à un essai, ces critères seront évalués dans le centre investigateur où a lieu l'essai grâce à des examens cliniques et complémentaires, pour s'assurer que l'entrée dans l'essai est possible.

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.

Pas tout à fait dans les critères, peut-on rentrer dans l'essai ?

Non..., car un protocole conçu par exemple pour des garçons de 6 à 10 ans atteints de DMD, marchants, ne peut inclure les garçons de 5 ans, ou plus âgés, ou non marchants, ni les filles symptomatiques du même âge, même marchantes. Ce n'est pas le médecin de la consultation qui le décide, mais les critères de l'essai auxquels il faut répondre.

... Cependant les essais ne sont qu'une étape dans le développement d'un médicament. Si un essai clinique donne des résultats positifs pour un produit dans une indication (maladie, âge, conditions) cela ouvre la voie à d'autres essais cliniques, voire à l'accès au médicament pour une population plus large, via un dispositif d'accès précoce comme il en existe en France.

 [Les essais cliniques en pratique](#)

De nombreux défis à relever

 Lors d'un webinaire organisé par le Groupe d'Intérêt Duchenne/Becker de l'AFM-Téléthon, Serge Braun, ancien directeur scientifique de l'AFM-Téléthon, s'est montré encourageant vis-à-vis des dernières avancées thérapeutiques dans la myopathie de Duchenne tout en détaillant les défis pour soigner cette maladie rare et complexe, notamment par les approches de thérapie génique qui sont longues et coûteuses. Il a souligné en particulier :

- le fait que les muscles (premier organe victime de la maladie) représentent 40 % du poids du corps qu'il faut pouvoir atteindre et traiter ;
- la nécessité de traiter également les autres organes touchés (cœur, muscles lisses, système nerveux central) et de trouver des vecteurs adaptés pour le faire ;
- le défi de la très grande taille du gène *DMD*, qui oblige à trouver des astuces moléculaires pour l'administrer ;
- la composante inflammatoire sévère de la maladie qui impose de contrôler les effets secondaires possibles des traitements innovants ;
- une régénération limitée et une fibrose, impliquant de traiter tôt, avant qu'il n'y ait trop de lésions ;
- l'évolution lente de la maladie qui complique l'observation des effets d'un médicament sur un temps court, souvent contraint dans les essais, alors que des effets positifs pourraient être révélés à long terme.

 [Webinaire « Une heure avec » S. Braun, GI Duchenne/Becker, AFM-Téléthon, 22 mai 2025](#)



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



Cliquer sur les liens soulignés renvoie à la page du produit dans le document.

APPROCHE	CANDIDAT MÉDICAMENT	ESSAIS	OÙ ?
Restaurer la dystrophine			
Thérapie génique microdystrophine	<ul style="list-style-type: none"> • GNT 0004 (Généthon) • SRP-9001 (Sarepta) • SGT-003 (Solid Biosciences) • RGX-202 (Regenxbio) • INS₁₂₀₁ (Insmad) • BBM-D101 (Belief Biomed) • PF-06939926 (Pfizer) arrêt du développement 	Ph. I/II/III Ph. II et Ph. III Ph. I/II Ph. I/II/III Ph. I/II Ph. I Arrêt	France France Étranger Étranger Étranger Étranger France
Saut d'exon	<ul style="list-style-type: none"> • NS-089/NCNP-02 (saut d'exon 44) • AOC 1044 (saut d'exon 44) • ENTR-601-44 (saut d'exon 44) • SRP 4045/casimersen (saut d'exon 45) AMM (USA) • DS-5141b/Renadirsen (saut d'exon 45) arrêt du développement • NS-050/NCNP-03 (saut d'exon 50) • Eteplirsén (saut d'exon 51) AMM (USA) • Vesleteplirsén (saut d'exon 51) arrêt du développement • PGN-ED051 (saut d'exon 51) arrêt du développement • Dyne-251 (saut d'exon 51) • SQY51 (saut d'exon 51) • BMN 351 (saut d'exon 51) • SRP-4053/golodirsén (saut d'exon 53) AMM (USA) • NS-065/viltolarsén (saut d'exon 53) AMM (Japon, USA) • WVE-N531 (saut d'exon 53) 	Ph. II Ph. II Ph. I/II Ph. III Arrêt Ph. I/II Ph. III Arrêt Arrêt Ph. I/II Ph. I/II Ph. I/II Ph. III Ph. I, III et IV Ph. I/II	Étranger Étranger Étranger France Étranger Étranger France Étranger Étranger France Étranger France Étranger Étranger
Translecture Codons stop	<ul style="list-style-type: none"> • Ataluren / Translarna® AMM retirée/non renouvelée 	Registre STRIDE	France
Thérapie Cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> • CAP-1002 – cellules souches cardiaques • DT-DEC01 – cellules chimériques 	Ph. III Ph. I	Étranger Étranger
Protéger et régénérer le muscle			
Réduire l'inflammation	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisone/prednisolone • Deflazacort AMM USA, Accès compassionnel en France • Vamorolone (Agamree®) AMM (Europe / USA) • Vamorolone (Agamree®) • Canakinumab (ILARIS) • TAS-205 • ATL1102 arrêt du développement 	Prescrit Ph. IV Ph. III / DMD Ph. II / DMB Ph. I/II Ph. III Arrêt	France Étranger Étranger Étranger Étranger Étranger Étranger
Agir sur les HDAC (Histones désacétylases)	<ul style="list-style-type: none"> • Givinostat (Duvyzat™)/ DMD – marchant AMM (Europe/USA) • Givinostat (Duvyzat™)/ DMD – non-marchant 	Ph. III Ph. III	France France
Protéger les myofibrilles	<ul style="list-style-type: none"> • EDG-5506 (sevasemten) dans la BMD • EDG-5506 (sevasemten) dans la DMD 	Ph. II / BMD Ph. II / DMD	France Étranger
Disposer de données cliniques et moléculaires			
Études d'histoire naturelle	<ul style="list-style-type: none"> • Étude d'histoire naturelle pré-GNT0004 microdystrophine • Études BIND 1 et 2 /atteinte cognitive terminées 	Observationnelle Observationnelle	France France
Registres	<ul style="list-style-type: none"> • Registre français des dystrophinopathies • Duchenne Registry 	Recueil de données Recueil de données	France France Étranger



Produire de la dystrophine dans le muscle

La thérapie génique

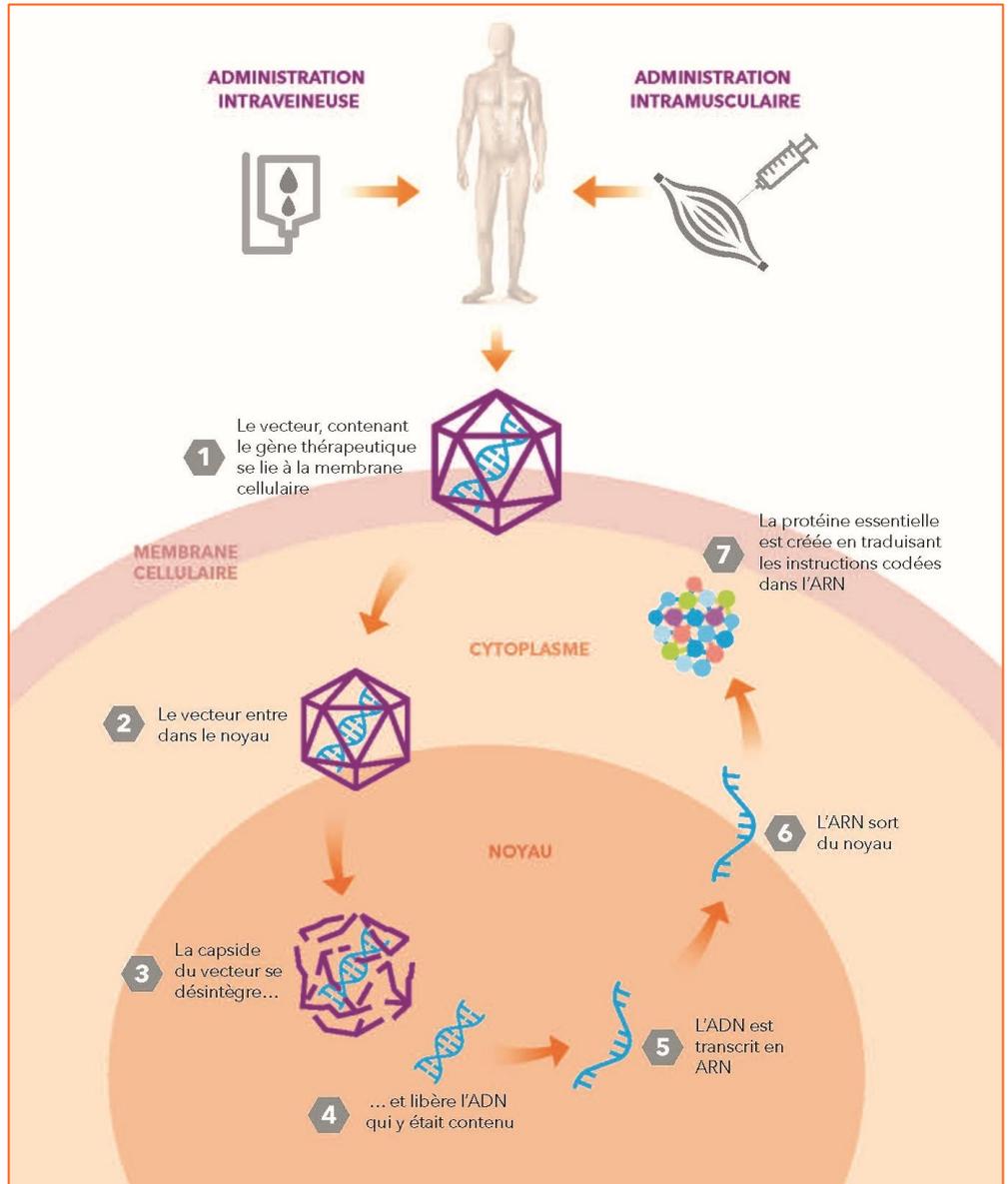
Le principe de la thérapie génique est d'apporter un gène thérapeutique (ou gène médicament) grâce à un vecteur, le plus souvent un virus adéno-associé (AAV), dans des cellules où il est défectueux ou manquant. Il permet d'y fabriquer la protéine qu'il code. Le gène apporté (transgène) ne s'intègre pas dans le génome.

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

Un **vecteur** est un système utilisé pour le transfert de gènes médicaments dans les cellules d'un organisme, pour le faire accéder jusqu'au noyau. Là, il pourra être lu (transcrit), pour permettre de fabriquer sa protéine. Le vecteur peut être viral ou non viral (plasmides, vecteurs lipidiques ...).

La **capside** est l'enveloppe protéique du vecteur. C'est dans celle-ci que le gène thérapeutique est transporté.

La **dystrophine** contribue à la résistance mécanique des cellules musculaires lorsqu'elles se contractent. Grâce à ses liaisons avec les protéines de la membrane cellulaire - les « Dystrophin Associated Proteins » (complexe DAP) – et avec l'actine du cytosquelette de la cellule, elle forme un maillage qui solidifie les cellules musculaires, et qui les ancrent dans le tissu musculaire.



AAV-microdystrophine



- Les AAV (AAV8, AAV9, rh74...) sont choisis pour leur affinité pour les tissus ciblés (muscle, cœur...).
- Le promoteur dirige la fabrication de la protéine dans les cellules.
- Le gène de microdystrophine contient les régions essentielles pour que la protéine produite assure ses fonctions habituelles.



Les microdystrophines en essais cliniques



Plusieurs laboratoires ont développé leur produit de thérapie génique microdystrophine dans la dystrophie musculaire de Duchenne. Cinq d'entre eux sont en essais cliniques, dont un est déjà autorisé. Ces produits « similaires » diffèrent d'un laboratoire à l'autre : construction du gène microdystrophine plus ou moins large, type d'AAV ciblant mieux les muscles ou capside moins immunogène...

Microdystrophine	Pré-clinique	Phase I	Phase II	Phase III
GNT0004 <i>Généthon</i>	[Progression bar]			
SRP-9001 / Elevidys® <i>Sarepta Therapeutics</i>	Autorisé (AMM) aux Etats-Unis dès l'âge de 4 ans			
SGT-003 <i>Solid Biosciences</i>	[Progression bar]			
RGX-202 <i>Regenxbio</i>	[Progression bar]			
INS1201 <i>Insmed</i>	[Progression bar]			

©AFM-Téléthon - 06/2025



À retenir : conditions et précautions des essais microdystrophine

- Des critères d'inclusion qui excluent certaines délétions du gène *DMD* de la participation à ces essais, pour préserver les patients de réactions immunologiques graves. En effet au début des essais, des événements secondaires au traitement chez certains patients ont été expliqués par la présence de ces délétions dans certaines régions du gène.
- Ne pas être séropositif au type d'AAV (AAV8, AAV9...) utilisé dans les thérapies géniques microdystrophine est nécessaire pour être traité, la présence de ces anticorps interférant avec le traitement.
- Un traitement immunosuppresseur appliqué dans les premières semaines de l'essai pour protéger les participants du rejet possible du produit par son système immunitaire.
- Une seule administration du produit de thérapie génique possible, à l'heure actuelle, en raison de l'immunisation de l'organisme qui se produit alors naturellement contre cette nouvelle substance injectée.

Bönnemann CG, et al. N Engl J Med. 2023

Pourquoi y a-t-il toujours des risques immunologiques ?

- Environ 10 à 40 % des gens sont déjà séropositifs aux virus adéno associés (AAV) présents dans la nature, selon leur âge et le type d'AAV. La séropositivité à l'AAV utilisé dans une thérapie génique est toujours recherchée avant de l'administrer aux patients car, s'ils sont séropositifs, le traitement serait rejeté. Des pré-traitements à base de médicaments comme ceux utilisés dans les greffes d'organes (comme l'implifidase) sont étudiés pour réduire les anticorps contre ces AAV, circulants dans le sang.
- La capsid du vecteur AAV qui transporte le gène-médicament est immunogène, tout comme la protéine produite par ce dernier (ici, la microdystrophine). Les médicaments immunosuppresseurs ajoutés au traitement de thérapie génique aident à maîtriser ces réactions immunitaires, tout comme pourrait le faire aussi la modification des vecteurs AAV, en particulier leur capsid, une piste qui est étudiée.



GNT0004 (Généthon)



Conçu par les chercheurs de Généthon, laboratoire de l'AFM-Téléthon, en collaboration avec l'équipe du Pr George Dickson (Université de Londres), le GNT0004 associe un vecteur viral AAV8 et un gène codant une microdystrophine.

L'Évaluation du GNT0004 en détails

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

Thérapie génique GNT0004 : deux études indissociables	
 <ul style="list-style-type: none"> • Pour tous les types d'anomalies génétiques du gène <i>DMD</i>, à l'exclusion des anomalies incluant les exons 8 et/ou 9 • Programme international : France, Royaume-Uni et d'autres sites en Europe • Promoteur : Généthon 	<p>1 Étude d'Histoire Naturelle > Obligatoire avant l'essai > Recrutement en cours</p> <ul style="list-style-type: none"> • > 200 garçons atteints de DMD • 4 à 9 ans, marchants • Pas de traitement administré • Suivi clinique 6 mois minimum : recueil de mesures de fonction motrice, de biomarqueurs... (mesures de base pour l'essai) • Centres en France : Bordeaux, Brest, Bron, Lille, Marseille, Paris, Strasbourg <p style="text-align: right;">NCT03882827</p>
	<p>2 Essai de phase I/II/III</p> <p>Partie 1 terminée : escalade de dose 2 garçons dose 1 (1x10¹³vg/kg) 3 garçons dose 2 (3x10¹³vg/kg)</p> <p>Partie 2 (étude pivot) : été 2025 > Recrutement à venir</p> <ul style="list-style-type: none"> • 64 garçons, 6 à 10 ans, marchants séronégatifs aux AAV8, répartis en 2 groupes de 32 garçons • Traitement croisé contre placebo, en aveugle : <ul style="list-style-type: none"> - GNT0004 ou placebo : suivi un an, puis, - Placebo ou GNT0004 : suivi un an <p>Partie 3 Suivi 5 ans après traitement.</p>

©AFM-Téléthon - 06/2025

Une étude croisée (ou en cross-over) permet de comparer dans les mêmes groupes plusieurs traitements. Exemple : dans les essais microdystrophine, un groupe reçoit le produit et un autre, le placebo. Puis un suivi se met en place, à l'issue duquel le groupe ayant reçu le produit reçoit le placebo et inversement, avec une période de suivi.

 [Dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker : essais et études cliniques en France](#)

Pourquoi l'essai se fait-il chez les 6 – 10 ans ?
 Dans la dystrophie musculaire de Duchenne, les enfants autour de l'âge de 4 à 5 ans sont en pleine période de progression motrice et fonctionnelle. Plus tard, cette évolution est « un peu plus stable » et permet l'observation des changements qui pourraient être dus au médicament.

Placebo
 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.

Echelle North Star Ambulatory Assessment (NSAA). Elle mesure la capacité des patients à réaliser 17 activités (marcher, courir, sauter, monter des escaliers, se relever du sol...), qui sont notées de 0, 1 ou 2 (incapacité à capacité complète). La somme de ces scores, de 0 à 34 (fonction maximale) chiffre la fonction motrice globale.

Des résultats positifs un an puis deux, après l'injection
 Pour les **3 patients traités à la seconde dose** de GNT0004 (3x10¹³vg/kg) durant la partie 1 de l'essai, les données présentées par le laboratoire Généthon au congrès de l'ASCGT le 16 mai 2025 montrent :

- **Une amélioration ou une stabilisation** des fonctions motrices. Un an après le traitement, leur score NSAA est supérieur de 4,7 points en moyenne à celui d'un groupe de 34 patients non traités, de l'étude d'histoire naturelle, ce qui est une différence significative. Deux ans après le traitement, cette différence atteint + 8,8 points en moyenne pour deux des trois patients, comparé à la moyenne obtenue par un groupe de 17 patients non traités de l'histoire naturelle.
- **Une réduction significative du taux d'enzymes CPK sanguins**, de -68% (en moyenne) un an après le traitement et -75% six mois plus tard. Cette baisse persiste jusqu'à 24 mois pour les deux premiers patients traités à la dose efficace.
- **Une bonne tolérance du produit** et pas d'effets secondaires graves.

Ces résultats ont été obtenus avec une dose de produit administrée inférieure à celle des autres thérapies géniques microdystrophine développées actuellement. Le but de l'étude pivot est d'évaluer ces effets sur un plus grand nombre de patients dans l'espoir de les confirmer.
[AFM-Téléthon, Communiqué de presse, 19 mai 2025](#)



Quand sait-on que les changements observés sont significatifs ?

Un groupe d'experts internationaux de la myopathie de Duchenne s'est penché, en collaboration avec l'AFM-Téléthon, sur les trajectoires fonctionnelles et motrices des patients atteints de cette maladie. Ils ont rassemblé les données et observations de 1000 patients âgés de 4 à 18 ans, marchants et sous corticothérapie, issus de groupes placebo d'essais cliniques, d'études d'histoire naturelle ou en vie réelle.

Des seuils significatifs de changement (MDC, pour *minimal detectable changement*) ont été définis avec un intervalle de confiance fixé à 80 % :

- 2,8 points pour l'échelle fonctionnelle NSAA,
- 1,3 seconde pour le temps de montée de quatre marches (4SCT),
- 0,35 escalier/seconde pour la vitesse pour monter ces marches (4SCV),
- 36,3 mètres pour le test de marche de six minutes (6MWD).

Les auteurs considèrent qu'au-delà de ces seuils, l'amélioration ou l'évolution observée est bien due au traitement. Ils constituent des repères précieux pour l'interprétation des résultats des essais cliniques.

Muntoni F, et al. PLoS One. 2024

L'évolution de la fonction motrice ou de la marche est évaluée, dans les essais clinique et en vie réelle grâce à des mesures de test comme la distance parcourue en 6 minutes (6MWD), le temps pour monter 4 marches (4SCT), la vitesse pour monter 4 marches (4SCV), le score fonctionnelle NSAA...

SRP-9001 – Elevidys® (Sarepta) : une AMM depuis 2023



Développé par le laboratoire *Sarepta Therapeutics*, le SRP-9001 (delandistrogene moxeparavec) associe un vecteur viral adéno-associé rAAVrh74 (proche d'un AAV8) ciblant les cellules musculaires squelettiques et cardiaques.

Faits marquants du SRP-9001/ Elevidys®

- Une AMM en 2023 aux États-Unis étendue en juin 2024 aux garçons atteints de DMD de 4 ans et plus (exclusion : délétions exons 8 et/ou 9 du gène *DMD*). Elevidys® est approuvé dans neuf autres pays.
- **En Europe**, une demande d'AMM est en cours d'examen à l'EMA pour les garçons âgés de 3 à 7 ans, marchants (déposée par le laboratoire Roche qui développe le produit hors États-Unis en collaboration avec *Sarepta*).
- Dans l'essai EMBARK, les résultats d'efficacité sont significatifs deux ans après le traitement : +2,88 points en moyenne de score NSAA des garçons âgés de 4 à moins de 8 ans, comparé au groupe externe non traité.
- Une récente analyse des effets fonctionnels, des effets secondaires et des limites de l'Elevidys® dans quatre essais parmi les six disponibles indique la nécessité de collecter des données supplémentaires d'efficacité.
- Après le décès d'un second adolescent non-marchant traités par Elevidys® (d'une insuffisance hépatique aiguë), les essais en Europe sont suspendus temporairement, dont ENVOL (un centre en France depuis 2024) et ENVISION (en cours à l'international, en préparation en France) ainsi que toute administration d'Elevidys® à des patients non-marchants.
- Chez les patients marchants, le rapport bénéfice-risque reste positif.

Mendell JR, et al. Sarepta therapeutics, 2025 ASCGT annual Meeting

Oskoui M, et al. Neurology. 2025

Mendell JR et al. Nat Med. 2025

Actualité AFM-Téléthon. 26 juin 2024

Roche. Communiqué de presse, 15 juin 2025

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.

- **Essai ENVOL de phase II : suspension temporaire.** Un centre en France (hôpital Necker) (promoteur : laboratoire Roche).

Essai ENVOL en ouvert



France et étranger



21 Moins de 4 ans



Suspendu au 15/06/2025



Nov. 2023 – Mai 2033
5 ans de suivi après traitement

NCT06128564

Phase II
Effet/Dose



• Essai de phase III ENVISION : suspension temporaire

Phase III
Efficacité

Essai ENVISION contre placebo (marchants /non marchants)



Étranger



148
(8 ans et plus)



Suspendu au
15/06/2025



Mai 2023 – Juin 2028
3 ans de suivi après
traitement

NCT05881408

Phase III
Efficacité

- Étude de phase III EXPEDITION : suivi sur 5 ans de l'évolution fonctionnelle de 400 patients, tous âges, déjà traités par le SRP-9001 dans de précédents essais (fin de l'essai : 2030) ([NCT05967351](#)).



L'imlifidase à l'essai pour moduler l'immunité

L'imlifidase (Idefirix®) est un médicament contenant une enzyme bactérienne (nommée IdeS) qui détruit les anticorps circulant dans le sang, utilisé dans la désensibilisation des patients en attente de greffe de rein et hyperimmunisés. Dans des études réalisées par l'équipe de Giuseppe Ronzitti à Généthon sur des modèles animaux immunisés contre les AAV, IdeS dégrade les anticorps circulants et permet ainsi l'injection de vecteurs AAV sans neutralisation du traitement. Il est évalué en pré-traitement dans des essais de thérapie génique utilisant les AAV sur des patients séropositifs : myopathie de Duchenne, maladie de Crigler-Najjar.

[Généthon, Communiqué de presse, 3 décembre 2024](#)

Phase I
Tolérance

- Une étude de phase I en Espagne chez 6 patients âgés de 4 à 9 ans, évalue l'imlifidase (Idefirix) pour moduler la réaction immunitaire au traitement de thérapie génique microdystrophine. Ce médicament est administré avant le SRP-9001 chez des patients qui ont déjà développé des anticorps contre le virus rAAVrh74 (le transporteur du gène de la microdystrophine) ([NCT06241950](#)).

SGT-003 (Solid Biosciences)



Le laboratoire *Solid Biosciences* a développé le SGT-003 à la suite du SGT-001 qui n'avait pas apporté de preuves d'efficacité. Le **SGT-003** utilise un vecteur AAV-SLB101 ciblant mieux les cellules musculaires et cardiaques, mais évitant le foie, grâce à une capsid optimisée. La microdystrophine qu'il produit inclut le domaine de liaison à la protéine sous-membranaire nNOS (NO synthase), essentielle à la bonne vascularisation du muscle. Les essais du SGT-003 excluent les anomalies du gène *DMD* incluant les exons 1 à 11 et 42 à 45.

Le SGT-003 évalué dans l'essai INSPIRE DUCHENNE

Une première partie de cet essai incluant 6 patients a fourni des résultats chez 3 d'entre eux, trois mois après le traitement :

- une microdystrophine détectée dans 78 % des fibres musculaires en moyenne, colocalisée avec la protéine nNOS dans la moitié d'entre elles, et un taux moyen de protéines qui atteint 110 % du taux initial ;
- une réduction des biomarqueurs de souffrance du muscle (CK...) ;
- une bonne tolérance du SGT-003 chez les 6 patients traités ;
- une pénétration 5 fois plus importante dans les muscles avec moins de produit comparé aux premières générations (comme l'Elevidys®) ;
- une très bonne pénétration dans le muscle cardiaque.

[Solid Biosciences, SGT-003 INSPIRE DUCHENNE Data update, 2025 feb.](#)



Essai INSPIRE DUCHENNE en ouvert du SGT-003



États-Unis,
Canada



43
4 à <12 ans



Recrutement
en cours



Mai 2024 – Mai 2031
5 ans de suivi

NCT06138639

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

RGX-202 (Regenxbio)



Le RGX-202 développé par le laboratoire *Regenxbio*, associe un vecteur NAV®-AAV8, une microdystrophine contenant le domaine C-terminal étendu de la protéine et un promoteur Spc5-12 musculaire squelettique et cardiaque. Le RGX-202 s'est montré efficace chez des souris *mdx*, modèle de la DMD.

Trois études du RGX-202 sont en cours. Les anomalies situées dans les exons 12 à 17 sont exclues de ces essais.

- L'étude observationnelle **AFFINITY BEYOND** évalue la présence d'anticorps anti-AAV8 chez 200 patients atteints de DMD âgés de moins de 12 ans et identifie de potentiels participants pour l'essai **AFFINITY DUCHENNE** (fin de l'étude : 2026) ([NCT05683379](#)).
- L'essai **AFFINITY DUCHENNE** (phase II/III) évalue la tolérance, la sécurité d'utilisation et l'efficacité du RGX-202. L'essai comprend 3 parties :
 - ① deux doses sont d'abord évaluées
 - ② la dose efficace est évaluée chez 30 patients (phase pivot)
 - ③ 30 autres patients sont traités.

*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*

Essai AFFINITY DUCHENNE en ouvert du RGX-202



États-Unis,
Canada



65
(1 an et plus)



Recrutement
en cours



Janv. 2023 – Août 2028
2 ans de suivi

NCT05693142

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

- L'étude à long terme du RGX-202 évalue sur 5 ans les patients traités préalablement par le RGX-202 (fin de l'étude : 2029) ([NCT06491927](#)).

Résultats du RGX-202

- Le RGX-202 a été bien toléré dans la première partie de l'essai **AFFINITY DUCHENNE**, pour 12 patients traités, âgés de 1 à 11 ans.
- Le RGX-202 pénètre bien dans les cellules musculaires, aboutissant à une solide expression de la dystrophine, située à la membrane des cellules musculaires (trois mois après son administration aux deux doses évaluées).
- Des données d'amélioration fonctionnelles sont encourageantes, selon les scores de l'échelle fonctionnelle NSAA, notamment à la seconde dose, avec pour 2 des patients traités, une différence de 7,3 points en leur faveur, comparé à des témoins externes de même situation clinique et non traités.

[Regenxbio, Interim clinical data, 9 avril 2025](#)

INS1201 (INSMED) : désormais en clinique Nouveau



INS1201 développé par le laboratoire *INSMED* associe un vecteur AAV9 et un gène de microdystrophine. Il s'est montré efficace en préclinique, chez des souris *mdx*, modèle de myopathie de Duchenne, avec une expression durable de la microdystrophine et une distribution dans les muscles squelettiques et le cœur.



L'injection intrathécale

consiste à injecter un médicament au niveau lombaire. Aussi appelée intrarachidienne, intradurale, spinale ou encore sous-arachnoidienne, l'injection intrathécale permet d'administrer un produit dans le liquide céphalorachidien au niveau du canal osseux formé par l'empilement des vertèbres (le canal rachidien) qui protège la moelle épinière.

Phase I
Tolérance

Un essai de phase 1 évaluant l'INS1201 vient de débuter

Il concerne des garçons de 2 à 5 ans atteints de DMD, excepté ceux ayant des anomalies dans les exons 1 à 17 et 59 à 71 du gène *DMD*. Son administration se fait **par injection intrathécale** et non en intraveineux.

Essai ASCEND en ouvert du INS1201



États-Unis



12
(2 à <5 ans)



Recrutement
en cours



Mai 2025 – Mars 2028
2 ans de suivi

NCT06817382

 ASGCT 28th Annual Meeting Abstracts, abstracts 1080 & 1352, 28 avril 2025

BBM-D101 : thérapie génique utrophine et dystrophine



Développé par le laboratoire *Belief Biomed*, ce produit de thérapie génique comporte un vecteur AAV à la capsid optimisée pour mieux cibler les muscles et diminuer les doses de produits. Il transporte un mini gène qui contient des régions de l'utrophine et de la dystrophine (iAAV9.6/shCK.mini-UDYS.spolyA).

- **Un premier essai clinique de phase I** en ouvert a débuté en juillet 2024, en Chine, chez 6 participants atteints de DMD, âgés de 4 à 8 ans, traités par une seule injection de BBM-D101 et suivis 5 ans ([NCT06641895](#)).

 **L'utrophine, protéine à 80% similaire à la dystrophine**

Elle 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.

PF-06939926 (Pfizer) : arrêt du développement



Le laboratoire Pfizer avait développé le PF-06939926 (fordadistrogene movaparavec), un produit de thérapie génique AAV9.CK.mini-dystrophine ciblant le muscle.

 **Faits marquants du PF-06939926**

- Ce produit a été évalué dans l'essai international de phase III CFFREO chez des garçons de 4 à 7 ans et deux centres en France avaient inclus des participants ([NCT03362502](#)).
- **En juin 2024**, le laboratoire Pfizer indiquait qu'un an après le traitement, la fonction motrice des garçons traités, critère d'évaluation principal, ne montrait 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 était satisfaisant.
- **Le 30 juillet 2024**, suite à ces résultats, le laboratoire annonçait l'arrêt du développement de ce produit. Les garçons traités dans l'essai CFFREO continuent d'être suivis à long terme par le centre investigateur.

[Pfizer, Communiqué de presse, 12 juin 2024](#)
[Cureduchenne, Pfizer Communiqué de presse, 30 juillet 2024](#)

Echelle North Star Ambulatory Assessment (NSAA).

Elle mesure la capacité des patients à réaliser 17 activités (marcher, courir, sauter, monter des escaliers, se relever du sol...), qui sont notées avec un score de 0, 1 ou 2 (incapacité à capacité complète). La somme de ces scores, de 0 à 34 (fonction maximale) chiffre la fonction motrice globale.



La microdystrophine : défis et voies d'amélioration

Un article publié par une équipe de Généthon fait le point sur les avancées, défis et améliorations de la piste microdystrophine et cite notamment :

- l'amélioration des vecteurs AAV et de leur capsidie pour favoriser l'adressage du produit de thérapie génique aux tissus ciblés (muscles squelettiques, cœur) tout en évitant le foie pour limiter la toxicité ;
- le développement de stratégies de thérapie génique AAV permettant d'obtenir dans la cellule, une dystrophine pleine longueur, en utilisant différentes techniques comme le trans-épissage de l'ADN, la recombinaison homologue ou le trans-épissage protéique ;
- la nécessité de mieux comprendre certains mécanismes de la DMD pour les cibler par des thérapies combinées avec la thérapie génique.

[Jaber A. et al. Med Sci \(Paris\). 2024 Nov;40 Hors-série n°1](#)

En préclinique : des pistes pour poursuivre

Une dystrophine quasi-entière reconstituée grâce aux intéines

L'obtention d'une dystrophine pleine longueur à partir d'une administration de trois fragments différents du gène de la dystrophine, a été réalisé par deux équipes différentes, dont l'une soutenue par l'AFM-Téléthon. Trois fragments du gène *DMD* sur lesquels ont été insérées des séquences codant des intéines, ont été intégrés chacun dans un vecteur AAV ciblant le muscle puis administrés ensemble à des souris *mdx*. Les séquences d'intéine sont capables de s'auto-découper lors de la formation de la protéine, permettant aux fragments restants de part et d'autre de se relier. Une production d'une dystrophine quasi-entière dans les muscles squelettiques et cardiaque a été obtenue chez les souris traitées, jeunes ou âgées, dont la fonction musculaire s'est améliorée.

[Tasfaout H. et al. Nature. 2024](#)

[Zhou Y. et al. Nat Commun. 2024](#)

Produire une dystrophine à peine tronquée par édition du génome

Le laboratoire *Précision Biosciences* spécialisé dans l'édition du génome a développé PBGENE-DMD, produit composé d'une nucléase ARCUS (visant à couper et éliminer précisément les exons 45 à 55 du gène *DMD*, point chaud des anomalies du gène *DMD*), intégrée dans un vecteur AAV. L'administration de PBGENE-DMD à des souris modèles de DMD a permis l'expression de dystrophine dans les muscles, y compris dans les cellules satellites (cellules souches du muscle). Leur force s'est améliorée et stabilisée après 6 mois, au contraire des souris non traitées.

[ASGCT 28th Annual Meeting Abstracts, abstract 1129, 28 avril 2025](#)

Edition du génome aussi pour surexprimer l'utrophine

Des chercheurs chinois ont fabriqué un produit de thérapie génique en utilisant une approche d'édition génomique du gène *UTR* pour augmenter la production d'utrophine combinée à un vecteur viral spécifique du muscle, Myo-AAV. L'administration de MyoAAV-UA dans des modèles animaux a permis une expression robuste et durable de l'utrophine, sans toxicité particulière, y compris chez les primates, avec un réel bénéfice fonctionnel. Il s'agit d'une approche intéressante, applicable quelle que soit la mutation génétique du gène *DMD*.

[Wu R. et al. Nat Commun. 2025](#)

Le terme « **édition du génome** » (« *genome editing* » en anglais) désignent un ensemble de techniques utilisées pour modifier les séquences d'ADN du génome. Elles s'appuient sur l'utilisation d'outils moléculaires qui ciblent précisément la séquence choisie (grâce à de petits ARN guides) et à les modifier grâce à des enzymes de type Cas (9, 12...) capables de couper l'ADN, pour supprimer une séquence ou permettre sa modification.

www.afm-telerethon.fr/fr/termes/crisprcas9



Le saut d'exon

Cibler les délétions du gène de la dystrophine (DMD)



Les oligonucléotides antisens sont de petites séquences d'ARN (ou d'ADN) fabriquées en laboratoire qui, une fois acheminées à la cellule, rétablissent l'expression d'un gène (capacité à produire sa protéine). Les mutations visées sont en général des délétions (ou pertes) d'un ou plusieurs exons : une partie du gène est manquante, rompant la lisibilité du message qu'il porte. Impossible alors de fabriquer la protéine correspondante.

Avec 79 exons, le gène DMD est particulièrement sujet aux délétions

- 70 % de ses anomalies
- 11 % d'entre elles couvrent plus d'un exon
- Exons 45 à 55 : 60 % des délétions (point chaud)
- La majorité des oligonucléotides antisens cible cette région
- Sauts d'exon 44, 45, 51 et 53 => près de 35 % des patients

L'ARN messager (ARNm) est une copie de l'ADN d'un gène qui n'en a gardé que les exons. C'est un intermédiaire moléculaire entre le gène et la protéine, dont la structure dicte l'enchaînement en acides aminés de la protéine (sa séquence).

Sauter un exon stratégique pour rétablir le cadre de lecture du gène

Les oligonucléotides antisens agissent lors de la formation et de la maturation, ou épissage, de l'ARN messager (ARNm) à partir du gène. Pendant ce processus de maturation, ils se fixent sur un exon stratégique (situé proche de la délétion en cause) pour l'éliminer (d'où le nom de « saut d'exon ») et rétablir un message lisible qui pourra être traduit en la protéine du gène : une dystrophine plus petite supposément active.

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

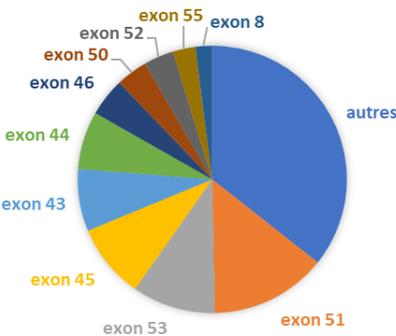
Duchenne.com : trouver le saut d'exon correspondant à la mutation (en anglais)



Des oligonucléotides antisens qui cherchent à s'améliorer

- **Les PMO** (*phosphorodiamidate morpholino oligomer*) « morpholino » pénètrent moins bien dans les cellules jusqu'au noyau nécessitant des doses fréquentes (exemples : *eteplirsén, casimersén, golodirsén, viltolarsén...*).
 - **Les PMO conjugués** font beaucoup mieux grâce au composé conjugué :
 - peptide (on obtient un **PPMO**) (*SRP-5051, PGN-EDO51*).
 - fragment d'anticorps (« fab ») anti-TfR1 (*DYNE-251, AOC 1044*).
 - EEV, facilitateur de sortie des endosomes (*Entr-601-44, Entr-601-45...*)
 - **Les tricyclo-ADN** ont plus d'affinité pour l'ARNm et sont plus résistants aux enzymes nucléaires (*SQY51*).
 - **Les oligos stereopures** sont moins toxiques et plus efficaces (*WVE-N531*).
 - **Les AAV-U7** permettent la production de l'oligonucléotide en continu dans les cellules grâce à un ARN nucléaire porté par un AAV (*scAAV9.U7.ACCA*).
- [Matsuo M. Int J Mol Sci. 2025](#)
[Haque U.S. et al. Curr Res Toxicol. 2024](#)

Patients concernés par les sauts d'exon





Quatorze oligos antisens, trois nouveaux et quatre autorisés

Saut exon	Oligo antisens	Phase essai clinique					Autorisé (AMM)
		I	I/II	II	III	IV	
44	NS-089/NCNP-02						
	AOC 1044						
	Nouveau ENTR-601-44						
45	Casimersen (Amondys45®)						USA - 2021
	Nouveau ENTR-601-45						
50	NS-050/NCNP-03						
	Nouveau GEN6050X						
51	Eteplirsén (Exondys51®)						USA - 2016
	SQY51						
	DYNE-251						
	BMN 351						
53	Golodirsén (Vyondys53®)						USA - 2020 Japon/ USA - 2020
	Viltolarsén (Viltepso®)						
	WVE-N531						



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

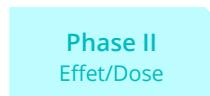
1 NS-089/NCNP-02 (brogidirsén) : faire mieux que le précédent



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 se veut être plus performant que les précédents issus du même laboratoire (viltolarsén), grâce à l'ajout d'une double séquence qui se lie à deux régions de l'exon 44 à éliminer.

Deux essais cliniques en cours

- Un essai d'extension de phase II en ouvert chez 6 patients âgés de 4 à 17 ans, traités précédemment dans un essai de phase I/II terminé et suivis 5 ans, au Japon ([NCT05135663](#)).
- Un essai en ouvert de phase II chez 20 patients âgés de 4 à 14 ans marchants et suivis un an, aux États-Unis ([NCT05996003](#)).



Des résultats de l'essai de phase I/II

Six patients (4 à 13 ans) ont été traités avec différentes doses de brogidirsén, une fois par semaine durant six mois, à l'issue desquels les évaluations montrent :

- une production de dystrophine dans le muscle dépendante de la dose de brogidirsén : 24,5 % du taux normal à 80 mg/kg ;
- une bonne tolérance et une diminution des biomarqueurs sanguins de souffrance du muscle.

Komaki H. et al. Cell Rep Med. 2025

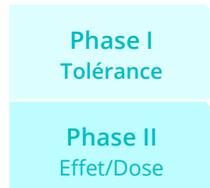
2 AOC 1044 (Del-zota) : mieux pénétrer dans les cellules



Grâce à l'anticorps anti-TfR1 ce PMO se lie au récepteur de la transferrine (TfR1) à la surface des cellules musculaires qui facilite sa pénétration. Ainsi les doses d'AOC 1044 sont plus espacées qu'un oligo PMO seul, toutes les six à huit semaines seulement. Il cible les muscles squelettiques et le cœur.

Bien toléré et bon pour le muscle

Les premières données de la partie 2 de l'essai américain **EXPLORE44** de phase I/II ([NCT05670730](#)) chez les participants atteints de DMD âgés de 7 à 55 ans (marchants ou non) ont été annoncées par le laboratoire *Avidity Biosciences* qui développe l'AOC 1044. Elles ont été relevées un





mois après la 3^{ème} dose administrée, chez sept patients traités par 5 mg/kg toutes les six semaines, dix patients par 10 mg/kg toutes les huit semaines et six par placebo.

- L'AOC 1044 est bien toléré et sûr, aux deux doses évaluées.
 - Le saut d'exon 44 restaure 25% à 58 % du taux normal de dystrophine.
 - Le créatine kinase (CK) diminue de plus de 80% chez les patients.
- Les résultats fonctionnels sont attendus pour fin 2025.

[Avidity biosciences, Del-zota EXPLORE44® Phase 1/2 Topline Data, 17 mars 2025](#)

- l'essai **EXPLORE44OLE** de phase II sur 2 ans, en ouvert, chez 39 des participants de l'essai EXPLORE44 (7 à 55 ans, marchants ou non) est en cours, basé sur l'administration par voie intraveineuse de 5mg/kg d'AOC 1044 toutes les 6 semaines ([NCT06244082](#)).

3 ENTR-601-44 : faciliter la sortie des endosomes

Nouveau



Le laboratoire *Entrada Therapeutics* a identifié, grâce à sa plateforme *Endosomal Escape Vehicle* (EEV™) des composés qui aident à libérer les oligonucléotides antisens des endosomes.

L'ENTR-601-44 contient un EEV et peut n'être administré qu'une fois toutes les six semaines.

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.



Comment ça marche ?

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, et qui sert à les véhiculer jusqu'au noyau dans lequel ils sortent pour agir. Mais une partie reste piégée dans les endosomes, limitant la quantité de produit actif. Des peptides conjugués appelés « *oligonucleotides enhancing compound* » les aident à s'en extraire. [Li X. et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2023](#) [Bizot F. et al. Cells. 2023](#)

Positif chez les volontaires sains

Les résultats d'un essai de phase I au Royaume-Uni ayant évalué, auprès de 32 volontaires sains, plusieurs doses d'ENTR-601-44 (0,75 mg/kg à 6 mg/kg, toutes les 6 semaines) comparé à un placebo montrent sa bonne tolérance et l'effectivité du saut d'exon 44 dans les cellules musculaires.

- Un essai de phase I/II de l'ENTR-601-44 à venir. Il a été autorisé chez des patients atteints de DMD éligibles au saut d'exon 44, au Royaume-Uni et aux États-Unis et devrait démarrer dans les mois qui viennent.

D'autres produits : le laboratoire *Entrada Therapeutics* développe des produits équivalents à l'ENTR-601-44, destinés à sauter d'autres exons (45, 50, 51). Un essai du ENTR-601-45 devrait démarrer prochainement en Europe.

[Entrada Therapeutics, Corporate presentation, June 2025](#)

Saut d'exon 45 : oligo autorisé, toujours en essai clinique

Casimersen - Amondys 45® (SRP-4045) autorisé



Cet oligonucléotide antisens (AON) de type PMO (morpholino) a été développé par *Sarepta Therapeutics*. Son évaluation se poursuit en vie réelle. Il est autorisé aux États-Unis dans la DMD depuis 2021.

- L'essai **ESSENCE** qui l'évalue chez les garçons de 6 à 13 ans, est toujours en cours et devrait se terminer fin 2025 ([NCT02500381](#)).



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

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité



Saut d'exon 50 : une molécule à l'essai

NS-050/NCNP-03

Nouveau

 Cet oligonucléotide antisens fait partie du panel de candidats au saut d'exon du laboratoire *NS Pharma*, filiale américaine du groupe japonais *Nippon Shinyaku*, qui développe le viltolarsen (saut d'exon 53) et 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, a démarré en septembre 2024 aux États-Unis et au Japon ([NCT06053814](#)).

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

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

1 Eteplirsén - Exondys 51®

 Oligonucléotide antisens morpholino (PMO), l'eteplirsén est développé par *Sarepta Therapeutics* et commercialisé depuis 2016 aux États-Unis notamment. Il est administré par voie intraveineuse, chaque semaine.

- L'**essai MIS51ON** évalue de fortes doses d'eteplirsén (100 puis 200 mg/kg/semaine) comparées à la dose habituelle (30 mg/kg/semaine).

Essai MIS51ON de l'eteplirsén à forte dose dans la DMD



France et
étranger



160
(4 à 13 ans)



Recrutement
terminé



Juil. 2020 – Oct. 2026
3 ans de suivi

NCT03992430

Phase III
Efficacité

 [Plus de détails sur l'essai MIS51ON](#)

Des progrès qualifiés de positifs par les aidants des enfants traités

Une étude américaine s'est intéressée à la perception de 15 aidants (12 mères, 2 pères et une tante) sur les capacités fonctionnelles, activités quotidiennes et qualité de vie de leur fils ou neveu atteint de DMD, âgés de 7 à 15 ans et traité par l'eteplirsén depuis 3 à 24 mois (9 marchants / 6 non marchants). Les aidants perçoivent en majorité une amélioration ou un maintien des capacités fonctionnelles (marche, course, montée d'escalier, membres supérieurs et motricité fine) et pour la moitié d'entre eux ou plus, moins de fatigue, de faiblesse musculaire ou de douleur, des effets perçus comme positifs.

[Iff J. et al. Adv Ther. 2024](#)

2 SQY51 : un tricyclo-ADN

 Mis au point par le laboratoire français *SQY Therapeutics*, l'oligonucléotide antisens tricyclo-ADN, SQY51 a plus d'affinité pour l'ARNm ciblé et est plus résistant aux enzymes nucléaires.

L'essai AVANCE-1 se poursuit

Essai AVANCE-1 en ouvert de SQY51 dans la DMD



France
(Garches)



12
(6 ans et plus)



Recrutement
terminé



Avril 2023 – Fév. 2025
1 an de suivi

NCT05753462

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

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



Cet essai de phase I/II monocentrique (Hôpital Raymond-Poincaré, Garches) évalue la sécurité d'utilisation et la tolérance de SQY51, le taux de dystrophine produite dans les muscles et les effets fonctionnels.

Première partie « d'escalade de dose » terminée

Elle a duré 13 semaines, pour évaluer des doses croissantes de SQY51 (2, 4, 6, 10, 16 et 25 mg/kg) en 6 administrations par perfusion intraveineuse. La seconde partie de l'essai, en cours, doit consolider les données de sécurité d'utilisation de SQY51 et de pharmacocinétique. Trois doses y sont évaluées (10, 16 et 25 mg/kg) dans 3 cohortes de patients. Le produit est administré une fois par semaine pendant 4 semaines, suivi d'une pause de 4 semaines, le tout répété quatre fois.

[SQY Therapeutics, Communiqué de presse, 4 mars 2025](#)

3 DYNE-251 : une meilleure affinité pour les cellules de muscle

 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).

Un essai de phase I/II en cours

Il comprend une partie d'escalade de dose en double aveugle contre placebo durant 6 mois, avec une administration toutes les 4 semaines, et un suivi à long terme.

- Phase I
Tolérance
- Phase II
Effet/Dose

Essai DELIVER en double aveugle dans la DMD



**International
dont Europe**



**86
(4 à 16 ans)
(Marchants ou non)**



**Recrutement
terminé**



**Août 2022 – Nov. 2029
3 ans de suivi**

NCT05524883

Bonne tolérance et premiers résultats fonctionnels

- Le produit est bien toléré (certains patients traités depuis plus de 2 ans) ;
- L'expression de la dystrophine moyenne atteint 3,72 % du taux normal à 6 mois de traitement (20mg/kg) chez 6 patients ;
- Les mesures fonctionnelles (SV95C, NSAA...) à 18 mois de traitement (20 mg/kg) semblent s'améliorer (résultats complets prévus fin 2025).

[Phan H. et al. MDA conférence, 2025 March 16-19](#)

[Dyne sponsor Symposium, MDA conference, 2025 March 16-19](#)

Le **SV95C** (*Stride Velocity 95th Centile*) est une mesure digitale de la mobilité obtenue grâce à un dispositif de bracelet électronique porté à la cheville.

Echelle North Star Ambulatory Assessment (NSAA). Elle mesure la capacité des patients à réaliser 17 activités (marcher, courir, sauter, monter des escaliers, se relever du sol...), qui sont notées avec un score de 0, 1 ou 2 (incapacité à capacité complète). La somme de ces scores, de 0 à 34 (fonction maximale) chiffre la fonction motrice globale.

4 BMN 351 : la 3^{ème} génération

 Le laboratoire *BioMarin Pharmaceutical*, présent au tout début de la recherche sur le saut d'exon, a développé dans la myopathie de Duchenne le BMN 351, nouvelle version d'oligonucléotide antisens.

- Un essai de phase I/II l'évalue depuis janvier 2024, en Europe et au Royaume-Uni, chez 18 garçons atteints de DMD âgés de 4 à 10 ans, marchants et éligibles au saut d'exon 51. Cet essai comprend une première partie d'escalade de dose pour définir la dose efficace et l'espacement idéal entre deux injections ([NCT06280209](#)).



Saut d'exon 53 : trois oligos dont deux autorisés

1 Golodirsén - Vyondys 53® - SRP-4053

Le SRP-4053, oligo antisens morpholino développé par *Sarepta Therapeutics* n'est autorisé qu'aux États-Unis, depuis 2019. Il est administré par voie intraveineuse, une fois par semaine.

- L'essai **ESSENCE** qui l'évalue, est toujours 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

Phase III
Efficacité

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

2 Viltolarsén - Vilteps® - 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. Il est autorisé depuis 2020 au Japon et aux États-Unis (pas en Europe).

- Un programme d'accès post-AMM au viltolarsén/Vilteps® (perfusion hebdomadaire) concerne aux États-Unis les patients âgés de 3 à 12 ans ([NCT04337112](#)).

Une tendance positive sur...

- **La capacité respiratoire.** Les résultats de l'essai *Galactica53* ([NCT04956289](#)) du viltolarsén chez 20 patients âgés de 8 ans et plus (10 marchants et 10 non-marchants) traités un an, montrent :

- une augmentation ou une stabilisation de la capacité respiratoire chez la plupart de ces patients comparés à des non traités, externes à l'essai ;
- une capacité vitale forcée au-delà de 50% chez neuf des 10 patients marchants et chez six des 10 non-marchants. La capacité à la toux se maintient à 160 L/min ou au-delà pour sept patients non-marchants et six patients marchants.

- **La fonction motrice.** Une étude rétrospective chez 5 patients âgés de 6 à 19 ans, traités en vie réelle avec le viltolarsén pendant au moins 3 ans, montre que le traitement administré une fois par semaine sans interruption favorise le maintien de la fonction motrice (seul un patient traité ainsi a amorcé un déclin mais qui s'est avéré très lent). Si le traitement est intermittent (comme pour l'un des patients parmi les cinq), la fonction motrice se détériore tout comme pour huit des neuf patients externes à l'étude et non traités.

[Harper AD. Et al. Sci Rep. 2024](#)

[Funato M. et al. Brain Dev. 2025](#)

Toujours en cours pour le viltolarsén :

- Un essai de phase IV aux États-Unis et au Canada (VILT-502) (fin en octobre 2032) ([NCT04687020](#)) ;
- Un essai de phase III international (RACER53-X), pour les patients atteints de DMD, tous âges (fin en novembre 2025) ([NCT04760062](#)).

Phase III
Efficacité

Phase IV
Pharmacovigilance

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.



3 WVE-N531 : oligonucléotide stéréopure



Développé par la société *Wave Life Sciences*, WVE-N531 vise le saut de l'exon 53. La structure chimique « *stereopure* » devrait limiter sa toxicité et accroître son efficacité.

- 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



Étranger



11
(5 à 18 ans)



Recrutement
terminé



Sept. 2021 – Oct. 2026
8 semaines de suivi

NCT04906460

Résultats plutôt positifs de l'essai FORWARD-53 après un an

Onze participants âgés de 5 à 11 ans (un seul non-marchant) par WVE-N531 traités toutes les deux semaines pendant un an ont bien toléré le produit, sans effets indésirables graves.

- Le taux de dystrophine dans les biopsies musculaires s'est stabilisé entre 6 mois et un an (à près de 8% en moyenne du taux normal).
- Les indicateurs de l'inflammation et de la nécrose ont diminué de moitié. Les biomarqueurs musculaires comme les CPK du muscle ont atteint des valeurs comparables à celles en présence d'un traitement stable par corticothérapie.
- Les premières mesures fonctionnelles indiquent un gain de 3,8 secondes, sur le temps pour se relever du sol, comparé à des témoins externes non traités.

[Wave Life Sciences, Communiqués de presse, 26 mars 2025](#) et [24 septembre 2024](#)

Des produits dont le développement s'arrête

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

- L'essai de phase II l'évaluant chez 7 patients atteints de DMD (5 ans et plus) au Japon a été interrompu début 2025, signant l'arrêt du développement du produit par la société *Daiichi Sankyo*.

[jRCT2080225225, Registre japonais des essais cliniques](#)

PGN-EDO51 (saut d'exon 51)

Évalué dans l'essai CONNECT1-EDO51 de phase II ([NCT06079736](#)), le PGN-EDO51 n'a pas permis d'obtenir des taux de dystrophine suffisants dans le muscle des patients traités. Le laboratoire *PepGen* a annoncé l'arrêt de son développement et celui de ses programmes liés à la DMD.

[PepGen, Communiqué de presse, 28 mai 2025](#)

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

Cette version améliorée de l'eteplirsén née chez *Sarepta Therapeutics*, pouvait être injectée une fois par mois au lieu d'une par semaine pour l'eteplirsén. Dans l'essai MOMENTUM ([NCT04004065](#)), il permettait une production de dystrophine mais ses effets secondaires (chute du taux de magnésium sanguin, problèmes rénaux) ont conduit *Sarepta* à stopper son développement.

[Sarepta Therapeutics, Communiqué de presse, 6 novembre 2024](#)



En préclinique : saut d'exon par édition du génome « single-cut »



Une équipe chinoise a développé un produit de thérapie génique à vecteur unique, à l'aide de la technologie Cas12iMax (proche de CRISPR/Cas9) et du vecteur MyoAAV ciblant le muscle, qui vise l'exon 51 du gène *DMD* et coupe la partie à l'origine d'un décalage du cadre de lecture du gène. Un an et demi après son injection à un singe rhésus modèle de myopathie de Duchenne âgé de 17 mois, l'expression de la dystrophine a été restaurée et les fonctions musculaires et motrices ont été améliorées. Aucun problème de sécurité n'est à signaler. Ces résultats positifs sur un seul animal démontrent la faisabilité de cette thérapie génique basée sur l'édition du génome. Des études à plus large échelle restent néanmoins indispensables pour espérer l'évaluer chez l'Homme.

Bai R et al. Cell Rep Med. 2025



Le système CRISPR/Cas9, 12... 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.

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



Translecture des codons stop : la fin de l'ataluren (Translarna®)



Près de 13% 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 produits « translecteurs des codons stop » agissent au niveau de l'ARN messager (ARNm) pour permettre à la machinerie cellulaire de fabriquer la protéine issue du gène correspondant, sans être arrêtée par un codon stop.

L'Ataluren (Translarna®) est un translecteur de codons stop, développé par le laboratoire *PTC Therapeutics* dans la dystrophie musculaire de Duchenne, pour permettre la production de dystrophine dans le muscle.

L'ataluren a été mis sur le marché en Europe en juillet 2014, grâce à une autorisation conditionnelle qui reposait sur les premiers résultats des essais cliniques qui l'évaluaient. Cette autorisation était provisoire dans l'attente de données complémentaires d'efficacité plus convaincantes sur la préservation de la marche et d'un rapport bénéfice/risque établi. Mais 10 ans plus tard, les résultats obtenus n'ont pas fait leur preuve, malgré les espoirs de certains essais.

- **Le 28 mars 2025**, la Commission européenne a annoncé le retrait définitif de l'autorisation de mise sur le marché du Translarna® en Europe, laissant la possibilité aux États membres de s'organiser pour permettre une poursuite temporaire des traitements.
- **Le 17 juin 2025, en France**, après avis de l'Agence de sécurité du médicament (ANSM), les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ont en conséquence décidé de mettre fin à la prise en charge dérogatoire par les régimes de Sécurité Sociale de ce traitement.

Le Translarna n'est donc plus disponible en France.

 [ANSM, Arrêt de mise à disposition suite au non-renouvellement de l'AMM conditionnelle européenne, 17 juin 2025](#)

 [Décision de la Commission européenne du 28 mars 2025](#)

 [Informations sur le Translarna, Agence européenne du médicament, 16 avril 2025](#)



Des résultats sur la marche non concluants après 10 ans

- **Essai de phase IIb** (2014) : 174 patients (5 ans et plus) traités à 40 mg/kg/jour ou 80 mg/kg/jour de Translarna®, ou avec un placebo. Après un an, moindre détérioration de la marche dans le groupe traité à 40m/kg/jour comparé au placebo. La forte dose n'a pas d'effet.
- **Essai de phase III** (2017) : 228 patients (7 à 16 ans) traités à 40 mg/kg/jour. Seuls les patients en bonne capacité de marcher en début d'essai se détériorent moins (+47 m). L'effet n'est pas concluant pour ceux en perte de marche. Sur l'ensemble des patients, l'effet n'est pas significatif.
- **Essai de phase III confirmatoire** (2023) : 300 patients (5 ans et plus) traités à 40 mg/kg/jour. Les scores du test de 6 minutes de marche ne diffèrent pas significativement chez les patients traités 18 mois comparés au placebo.
- **Registre STRIDE** (2023) : données en vie réelle de plus de 300 patients traités entre 2015 et 2022, pendant 5 ans et demi en moyenne par le Translarna®, comparées à celles [du registre CINRG](#) de patients non traités, datant de 2006 à 2016. Si les patients du registre STRIDE perdent la marche 3,5 ans plus tard que ceux du registre CINRG, il n'est pas possible d'affirmer le lien avec le Translarna® car les données de ce registre sont trop incertaines.



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 (deramiocel) : une demande d'AMM en cours aux USA



Cette thérapie cellulaire du laboratoire *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 toujours en cours aux États-Unis, chez plus de 100 participants, marchants ou non, âgés de 10 ans et plus. Le traitement CAP-1002 est administré par perfusion intraveineuse tous les 3 mois, pour qu'il gagne les tissus musculaires.

Un bénéfice qui se confirme

Le laboratoire *Capricor Therapeutics* a confirmé le maintien après 3 ans de traitement par CAP-1002, d'un bénéfice sur la fonction des membres supérieurs : le score de l'échelle PUL indique des capacités supérieures à celles des patients contrôles externes non traités. Le cœur est lui aussi préservé avec une stabilisation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. En janvier 2025, un dossier de demande d'AMM a été déposé auprès de l'Agence américaine (FDA) par le laboratoire.

[Capricor Therapeutics, Communiqués de presse, 4 juin 2024 - 2 janvier 2025](#)
[Capricor therapeutics, Corporate Presentation, mars 2025](#)

Cellules chimériques DT-DEC01 : un essai toujours en cours



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. Il s'agit d'une injection intra-osseuse.



Ces cellules chimériques viennent 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, elles expriment la dystrophine et ont l'avantage de cibler toutes les anomalies du gène DMD et d'être tolérées par le receveur.

Un essai de phase I/II est toujours en cours ([EudraCT : 2022-003126-42](#)), dont les premiers résultats positifs avaient été publiés en 2023.

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

En préclinique : greffer des cellules modifiées grâce à un hydrogel

Des cellules souches provenant de patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne ont été corrigées par édition génomique (CRISPR) et transformées en cellules myogéniques progénitrices (pouvant refaire du muscle). Stabilisées dans un gel spécial (hydrogel) et injectées chez des souris *mdx nude*, elles ont pu durablement être revascularisées et reconnectées à des jonctions neuromusculaires, avec cependant des résultats variables selon les différents segments des fibres musculaires.

[Kowala A. et al. Cell Rep Med. 2025](#)

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

L'échelle **Performance of the upper limb (PUL)** évalue spécifiquement les fonctions motrices des membres supérieurs des patients et les changements au cours du temps, même lorsque le patient perd la marche. Il tient compte de la force musculaire, de la croissance et de la présence de rétractions musculaires. Elle a été créée d'abord pour les personnes atteintes de dystrophinopathies.

<https://www.institut-myologie.org/imotion/outils/>

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose



Préserver le muscle des effets de la maladie

D'autres approches thérapeutiques dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker consistent 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 cellulaire, atteinte cardiaque et respiratoire, digestive...
- **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...

Limitier l'inflammation : un panel plus large de médicaments



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



La corticothérapie orale est utilisée dans la DMD en traitement de fond en complément des autres moyens de prise en charge. Prescrite dès l'âge de 4 à 5 ans par le médecin de consultation neuromusculaire, elle fait partie des soins de routine. Les corticoïdes retardent la perte de la marche de 3 ans en moyenne, protègent les fonctions cardiaque et respiratoire, continuent d'agir sur celles-ci après la perte de la marche, aident à préserver la fonction des membres supérieurs et l'autonomie quotidienne (manger, se transférer, se retourner dans son lit...).

Des recommandations françaises sur la corticothérapie

Élaborées fin 2024 par la filière de santé maladies rares neuromusculaires Filnemus et la Société française de neurologie pédiatrique (SFNP), ces recommandations sur la corticothérapie chez l'enfant dans la DMD s'appuient sur les recommandations internationales.

Deux médicaments concernés. La prednisone/prednisolone, administrée à 0,75 mg/kg/jour est vendue en pharmacie et le deflazacort à 0,9 mg/kg/jour est disponible en accès compassionnel sur demande du médecin auprès l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).
Le vamorolone n'est pas mentionné dans ces recommandations.

- **Début du traitement.** La corticothérapie doit être instaurée avant un déclin moteur important, en général entre 4 et 6 ans, après avoir réalisé un bilan complet (examens clinique, biologique et ophtalmologique, ostéodensitométrie, mise à jour des vaccins...).
- **Précautions d'emploi.** Des informations doivent être données à la famille sur l'alimentation, les effets indésirables possibles de la corticothérapie, les consignes pour bien prendre son traitement (plutôt le matin, au petit-déjeuner) et ne pas l'arrêter brusquement, ne pas donner à l'enfant d'anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'ibuprofène, ni d'aspirine, pendant la corticothérapie...
- **Surveillance.** Des tests fonctionnels tout au long du suivi permettent d'évaluer l'efficacité du traitement. Une surveillance régulière clinique et biologique, radiologique et ophtalmologique vérifie qu'il est bien toléré.

Les corticoïdes de synthèse (comme la prednisone ou le deflazacort) sont des médicaments similaires aux **corticoïdes naturels**, lesquelles sont des hormones secrétées par une petite glande située au-dessus de chaque rein, la glande surrénale. Le cortisol (ou hydrocortisone) et la cortisone en font partie. Ces hormones agissent sur le contrôle de l'inflammation, la défense de l'organisme contre les agressions (l'immunité), l'utilisation des sucres ou encore la gestion du stress.

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/



• **Effets indésirables.** Des recommandations et des conseils de prise en charge sont détaillés sur les risques possibles : ostéoporose, prise de poids, retard de puberté, cataracte (après quatre à six ans de traitement), hypertension (22 à 47% des cas), troubles du comportement, retard de croissance... La taille doit être surveillée tous les 6 mois et tout retard doit conduire à consulter un spécialiste ; un traitement par hormone de croissance et une supplémentation en testostérone peuvent être envisagés, si la puberté n'a pas encore démarré à 14 ans.

[Fontaine Carbonnel S. et al. Arch Pediatr. 2024](#)

Les effets sur le poids et la taille jouent-ils sur la perte de la marche ?

Pour le savoir, les données de 648 enfants atteints de DMD traités par deflazacort ou prednisone et sélectionnés au sein de la base de données britannique *UK NorthStar database*, ont été analysées. L'étude confirme l'effet prolongateur de la marche des traitements corticoïdes (perte de la marche en moyenne à 15,8 ans avec le deflazacort et 14,9 ans avec la prednisolone, tous deux en dose quotidienne). Il n'y a pas de lien entre les effets de la corticothérapie (croissance ralentie, prise de poids) et la perte de la marche. Cependant, l'augmentation annuelle de poids, comme la diminution de la taille sur une période de deux ans au-delà d'une certaine proportion, peuvent augmenter ce risque.

[Stimpson G. et al. Eur J Neurol. 2024](#)

Le vamorolone (Agamree®) : autorisé mais pas disponible



Stéroïde de synthèse dit « dissociatif » co-développé par les laboratoires ReveraGen Biopharma et Santhera pharmaceuticals, le vamorolone a reçu en 2023 en Europe une **autorisation de mise sur le marché (AMM)**.

Cependant, malgré cette autorisation, le médicament ne peut être prescrit en France ; d'une part les négociations entre le laboratoire *Santhera* et les pouvoirs publics sur sa commercialisation n'ont pas encore abouti et d'autre part, la HAS en a refusé l'accès précoce, un dispositif d'accès dérogatoire.



Faits marquants du Vamorolone (Agamree®)

- Une AMM en Europe dans la DMD dès l'âge de 4 ans (décembre 2023).
- Un médicament par voie orale (suspension buvable).
- Si la HAS est favorable au remboursement chez les patients atteints de DMD âgés de 4 ans ou plus, elle estime néanmoins qu'il n'y a pas de bénéfice clinique supplémentaire du vamorolone comparé aux autres corticoïdes (efficacité et tolérance).
- La HAS a refusé, en France, l'Autorisation d'accès précoce à l'Agamree.
 - [HAS, Agamree \(vamorolone\) : historique des avis, 18 juin 2024](#)
 - [Contribution AFM-Téléthon à l'évaluation du vamorolone, 2023](#)
 - [Agamree \(vamorolone\), EMA](#)

Une méta-analyse de l'efficacité et de la tolérance du vamorolone

Des données portant sur 210 patients atteints de DMD traités par vamorolone (2 mg/kg/jour ou 6 mg/kg/jour) montrent que :

- son efficacité fonctionnelle se confirme sur les tests chronométrés (monter 4 marches, se relever du sol) et encore mieux à la dose élevée ;
- il semble moins impacter la croissance que les autres stéroïdes mais ne prémunit pas contre la prise de poids ni la résistance à l'insuline.

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/



Mais l'absence de contrôles externes et d'éléments objectifs pour apprécier l'effet à long terme du vamorolone constituent un biais.

Ibrahim MS. et al. Neurol Sci. 2024

Vamorolone et prednisone freinent tous deux les glandes surrénales

Parmi les effets secondaires de la corticothérapie, il y a la mise au repos des glandes surrénales, qui produisent les corticoïdes naturels. Un essai comparant le vamorolone à la prednisone a montré que les deux corticoïdes entraînent le même niveau de suppression d'activité des surrénales, qui est dose-dépendante pour le vamorolone.

Ahmet A et al. Clin Endocrinol Metab. 2025

Phase IV Pharmacovigilance

Des essais en cours poursuivent l'évaluation du vamorolone

- Un essai de phase IV (GUARDIAN) en Europe et au Royaume-Uni de suivi des 80 participants à un essai précédent (fin en septembre 2028) ([NCT06713135](#)) ;
- Un registre de suivi à long terme de 250 patients âgés de 2 ans et plus traités par vamorolone, aux États-Unis (fin en novembre 2030) ([NCT06564974](#)).

Aussi à l'essai dans la dystrophie musculaire de Becker

Un essai du vamorolone est en cours chez des adultes marchants, atteints de DMB, aux États-Unis.

Phase II Effet/Dose

Essai contre placebo du vamorolone dans la DMB



États-Unis,
Italie



39
(18 à 64 ans)



Recrutement
terminé



Juin 2022 – Juin 2025
28 semaines de suivi

NCT05166109

Un **marqueur biologique**, aussi appelé **biomarqueur**, est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique. L'identification de nouveaux marqueurs biologiques d'une maladie est très importante pour surveiller son évolution et l'efficacité de nouveaux traitements. Ces marqueurs sont physiologiques (modification de la pression sanguine, du rythme cardiaque...) ou moléculaires (modification de l'expression d'une protéine...).

Phase I Tolérance

Phase II Effet/Dose

Chez un nouveau modèle de souris atteinte de la maladie, le vamorolone améliore la structure et la force des muscles squelettiques.

Heier C. et al. MDA Conference, mars 2025

Le canakinumab (Ilaris®) : à étudier à plus long terme



Le canakinumab est un anticorps monoclonal qui neutralise l'interleukine 1 bêta (IL1 β), laquelle augmente dans la DMD au cours des épisodes inflammatoires. Il est utilisé chez l'enfant dans des maladies inflammatoires comme l'arthrite juvénile idiopathique.

Des premiers résultats publiés cette année dans la DMD

Un essai américain de phase I/II du canakinumab (Ilaris®) ([NCT03936894](#)) a évalué les biomarqueurs de l'inflammation dans le sang chez 3 garçons atteints de DMD, deux âgés de 4 ans et un de 5 ans, quatre mois après avoir reçu une seule injection sous-cutanée de 2 mg/kg de canakinumab, sans autre traitement corticoïdes associé. Une baisse dans le sang des marqueurs protéiques de l'inflammation et de la myostatine a été constatée, alors que parallèlement, le taux d'IL1 β n'a pas diminué. Un traitement à plus long terme est nécessaire pour démontrer un plus grand bénéfice de ce produit, par ailleurs bien toléré, qui n'a pas provoqué de réaction locale au point d'injection.

Spurney CF. et al. Neuromuscul Dis. 2025



TAS-205 : inhiber la voie de la prostaglandine D2



Développé par le laboratoire japonais *Taiho pharmaceutical*, TAS-205 est évalué dans la myopathie de Duchenne pour son effet sur l'inflammation et la nécrose du muscle. Il inhibe une enzyme qui pousse la production de prostaglandine D2, et qui est retrouvée dans les muscles nécrosés des personnes atteintes de DMD. Un essai de phase III l'évaluant est toujours en cours, après l'obtention de résultats positifs sur le déclin de la marche chez des garçons âgés de plus de 5 ans après 24 semaines d'administration.

Essai REACH-DMD du TAS-205



Japon



**104
(5 ans et plus)**



**Recrutement
terminé**



**Nov. 2020 – Mai 2027
1 an de suivi**

NCT04587908

Phase III
Efficacité

ATL1102 (avicursen) : arrêt du développement



Développé par *Percheron Therapeutics*, l'ATL1102 est un oligonucléotide antisens qui cible un ARN messager codant une molécule de l'inflammation, la sous-unité CD49d de VLA4, afin de la diminuer et ainsi, de réduire l'inflammation du muscle.

- L'essai de phase IIb ([NCT05938023](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05938023)) chez 48 garçons non ambulants, âgés de 10 à 17 ans, qui évaluait l'ATL1102 comparé à un placebo n'a pas atteint son critère principal d'efficacité - la modification du score PUL 2.0 - après 6 mois de traitement, malgré la bonne tolérance du produit.

Le laboratoire *Percheron Therapeutics* a annoncé l'arrêt du programme.
[Percheron Therapeutics, Communiqué de presse, 18 décembre 2024](#)

PUL 2.0 (Upper Limb Performance)

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

En préclinique : KER-065, anti-inflammatoire et anti-myostatine

Le laboratoire *Keros Therapeutics* a conçu KER-065 pour piéger les molécules qui se lient (ligands) au récepteur de l'activine de type II (ActRII), impliquée dans l'activation de la myostatine (médiateur de la perte de muscle) et de l'activine A (médiateur de l'inflammation) et dont il peut ainsi inhiber les effets.

Une étude a comparé les effets de KER-065 dans un modèle de souris *mdx* avec celui de la prednisolone. Elle montre que le KER-065 a un effet anti-inflammatoire supérieur à celui de la prednisolone, qu'il augmente la masse musculaire et la force de préhension des souris traitées.

KER-065 est actuellement évalué chez des volontaires sains, dans un essai de phase I.

[Zhen G. et al. MDA Conference, mars 2025](#)

Phase I
Tolérance



Inhiber les histones désacétylases (HDAC) pour booster le muscle

Givinostat (Duvyzat™) : autorisé en Europe dans la DMD



Le givinostat agit sur plusieurs cibles, en inhibant les histones désacétylases, ou HDAC, des molécules intracellulaires qui activent ou inhibent 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... Les bloquer pourrait donc améliorer la structure et la composition du muscle.

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/

Phase III
Efficacité



Faits marquants du givinostat (Duvyzat™)

• **Autorisation conditionnelle** délivrée par la Commission européenne sur avis positif de l'Agence européenne du médicament (EMA), pour les garçons âgés de **6 ans et plus**, marchants, traités parallèlement par corticostéroïdes (médicament en suspension buvable, à prendre deux fois par jour).

• **Un accès au givinostat possible en France dès maintenant**, grâce à un dispositif d'**accès compassionnel** autorisé par l'Agence nationale de sécurité des médicaments. La filière de santé Filnemus a mis en avant ce dispositif auprès des médecins des consultations neuromusculaires.

[Commission européenne, Communiqué de presse, 6 juin 2025](#)

[Duvyzat, Overview, Agence européenne du médicament, 25 avril 2025](#)

Des résultats d'efficacité qui restent à consolider

Après 18 mois de traitement de 81 participants atteints de DMD âgés de 6 à 17 ans, marchants, comparé à 39 autres sous placebo, dans l'essai de phase III EPIDYS, on observe une amélioration significative (-1,78 secondes) au test de vitesse de montée des 4 marches en faveur du groupe traité. C'était le premier critère d'efficacité de l'essai. Mais la différence de force et de fonction motrice est non significative entre les deux groupes. D'où l'attente de résultats à long terme du givinostat.

[Mercuri E. et al. Lancet Neurol. 2024](#)

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle », c'est quoi ?

L'Agence européenne du médicament (EMA) s'appuie sur 4 critères :

- un rapport bénéfice-risque positif du médicament concerné,
- la probabilité que le laboratoire fournisse des données complémentaires,
- le fait que le médicament réponde à un besoin médical non satisfait,
- un bénéfice pour les patients d'une disponibilité immédiate supérieur au risque lié au fait que des données supplémentaires sont nécessaires.

Valable un an, l'AMM conditionnelle peut être renouvelée chaque année. Le laboratoire doit s'engager à collecter des données supplémentaires.

<https://www.ema.europa.eu/en/homepage>

• **Deux essais sont en cours en France** : l'extension en ouvert de l'essai EPIDYS ([NCT03373968](#)) et l'essai ULYSSES dédié aux non-marchants.

Phase III
Efficacité

Essai du givinostat (ULYSSES) chez les non marchants dans la DMD



France et
étranger



138
(9 à 17 ans)



Recrutement
en cours



Fév. 2024 – Fév. 2028
1,5 an de suivi

NCT05933057

[Plus de détails sur les essais du givinostat en France](#)



Agir sur les myosines rapides du muscle

EDG-5506 (sevasemten) : prometteur dans la myopathie de Becker



L'EDG-5506 est une petite molécule développée par le laboratoire *Edgewise Therapeutics*. Elle module le **recrutement des myosines des fibres musculaires rapides (type II)**. Particulièrement sollicitées lors des contractions répétées dans les dystrophies, ces fibres 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.

EDG-5506 (sevasemten) est un candidat médicament qui se présente sous forme de comprimés, à avaler une fois par jour.

De nouveaux résultats de plusieurs essais dans la DMB

- **L'essai ARCH (NCT05160415)**. Après 2 ans de traitement par l'EDG-5506 de 12 patients marchants âgés de 18 à 55 ans, la fonction motrice est préservée à des niveaux significativement plus élevés comparé aux données de témoins externes d'histoire naturelle, montrant un déclin.

[Niks EH. et al. MDA Conference, mars 2025](#)

- **L'essai CANYON (NCT05291091)**. Dans cette première partie du programme Grand CANYON, chez 40 adultes (18 à 50 ans) et 29 adolescents (12 à 18 ans), l'EDG-5506 est bien toléré. Chez les adultes, les mesures après 12 mois de traitement indiquent, comparé au placebo :

- . une baisse du taux d'enzymes CK dans le sang de 28 % ;
- . des scores fonctionnels au test NSAA relativement stables tout au long du traitement (63 % des patients traités sont stables ou s'améliorent), et à 12 mois, une différence positive de 1,12 point entre groupe traité et groupe placebo. La vitesse pour monter 4 marches est plus rapide (0,22 seconde au lieu de 0,34) comme celle pour parcourir 10 mètres.

[Mc Donald MG. et al. MDA Conference, mars 2025](#)

[Craig McD. Et al. MDA Conference, mars 2025](#)

Dans le premier essai de phase I chez des volontaires sains et des adultes atteints de DMB, l'EDG-5506 est bien toléré et les biomarqueurs baissent.

[Donovan J. et al. Muscle Nerve. 2025](#)

Un essai qui se poursuit dans la DMB

Essai Grand CANYON (contre placebo)

			
France et étranger	175 (18 à 50 ans)	Recrutement terminé	Juil. 2022 – août 2026 1,5 an de suivi

NCT05291091

 [Plus de détails sur l'essai Grand CANYON en France](#)

L'EDG-5506 aussi dans la myopathie de Duchenne

- **L'essai LYNX de phase II en double aveugle** contre placebo puis en ouvert, évalue l'EDG-5506 chez 76 participants atteints de DMD âgés de 4 à 9 ans, ambulants, aux États-Unis (fin prévue en 2026) ([NCT05540860](#)).

- **L'essai FOX de phase II** évalue l'EDG-5506 administré pendant 1 an, chez 43 participants atteints de DMD, âgés de 6 à 17 ans, préalablement traités par thérapie génique AAV, depuis au moins 2 ans, aux États-Unis (fin prévue en octobre 2025) ([NCT06100887](#)).

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).

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.

Phase II
Effet/Dose



Réduire la fibrose, augmenter la masse de muscle



La dégénérescence des muscles (perte des cellules musculaires), s'accompagne d'un remplacement du tissu musculaire par du tissu fibreux cicatriciel non élastique. Limiter ce phénomène irréversible propre aux muscles dystrophiques aiderait à préserver le muscle et sa force. Mais les molécules évaluées jusqu'ici ne sont pas efficaces.

Tamoxifène : pas de bénéfice non plus chez les non-marchants

Publiés en février 2025, les résultats de la deuxième partie de l'essai du tamoxifène de phase III TAM-DMD qui a concerné des patients atteints de myopathie de Duchenne (DMD) non-marchants, âgés entre 10 et 16 ans et sans traitement corticoïdes depuis au moins six mois montrent qu'il n'y a eu aucune différence significative de la fonction motrice entre le groupe traité à 20 mg/jour (8 participants) pendant un an et le groupe placebo (6 participants). Les résultats non concluants également chez les patients marchants avaient été publiés en octobre 2023.

Même bien toléré, le tamoxifène n'est donc pas recommandé dans le traitement de la DMD.

Henzi BC. Et al. Neuromuscul Disord. 2025

Registres et bases de données

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 et faciliter la mise en place des essais cliniques.

Le registre français des dystrophinopathies



Créé en 2019, le Registre français des dystrophinopathies (ou registre DYS), soutenu par l'AFM-Téléthon, recense des données de santé (médicales et génétiques) issues du suivi, en consultation neuromusculaire de la filière Filnemus, des enfants et des adultes (hommes ou femmes) porteurs d'une mutation dans le gène de la dystrophine, s'exprimant notamment par une myopathie de Duchenne ou de Becker.

Ces données sont collectées dans le registre à partir des informations inscrites dans les dossiers médicaux avant ou après 2019. Actif dans 35 centres experts neuromusculaires, le registre DYS compte 1394 patients inclus au 14 mai 2025.

[Le registre Dystrophinopathies | AFM Téléthon \(afm-telethon.fr\)](https://www.afm-telethon.fr/le-registre-dystrophinopathies)

D'autres registres dans le monde

- ① Le *Duchenne registry* de *Parent Project Muscular Dystrophy* ([NCT02069756](https://www.duchenneregistry.org/)) www.duchenneregistry.org/ (aux États-Unis).
- ② Treat-NMD recense également les registres DMD et DMB en Europe. [Duchenne/Becker muscular dystrophy - TREAT-NMD](#)

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.

[TREAT-NMD](https://www.treat-nmd.com/)



Prise en charge, soins au quotidien

Le cerveau au centre de toutes les attentions

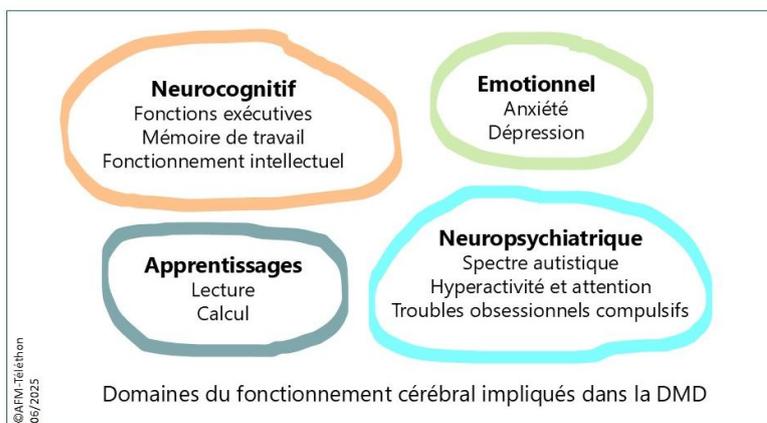
Les études BIND en cours d'analyse

En 2024 s'est achevée la partie recueil de données du projet européen BIND, pour *Brain INvolvement in Dystrophinopathies*, impliquant sept centres neuromusculaires en Europe dont un en France (hôpital Necker-Enfants malades), des cliniciens, des chercheurs et des associations de malades. Avec ses deux études (BIND 1 - [NCT04583917](#) - et BIND 2 - [NCT04668716](#)), l'objectif était de :

- caractériser l'atteinte cognitive des patients atteints de DMD et de DMB (questionnaires, entretiens, évaluations neuropsychologiques) ;
- comprendre le rôle des isoformes de la dystrophine dans le cerveau et ses liens avec les troubles cognitifs (examens d'imagerie IRM) ;
- s'entendre sur les meilleurs outils diagnostiques et d'évaluation clinique des troubles neurocognitifs et neurocomportementaux, et ceux à utiliser à des fins de recherche.

▪ Une publication donne le profil des répondants à l'étude BIND (323 jeunes atteints de DMD et 36 de DMB, âgés de 5 à 17 ans, et 74 adultes atteints de DMB âgés de 18 à 50 ans) et des résultats de tendance :

- les outils d'évaluation utilisés dans les études sont sensibles et appropriés, et utilisables donc pour l'évaluation clinique cognitive ;
- ils permettent de repérer les profils de difficultés cognitives des patients déjà bien identifiés, dans 4 domaines (qui peuvent se chevaucher, rendant complexe le dépistage et l'évaluation).



- les difficultés comportementales et psychosociales sont sous-reconnues (même quand elles sont diagnostiquées) et pas assez traitées par les médicaments disponibles ;
- il existe des corrélations entre les isoformes de dystrophine présentes dans certaines régions du cerveau et le type d'atteinte cognitive.

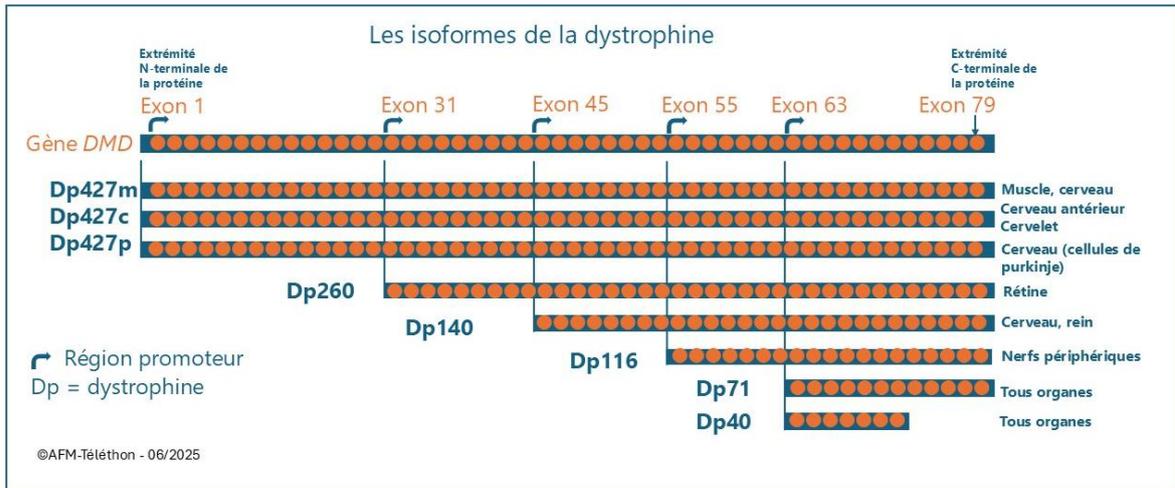
[Hendriksen J et al. Neuromuscul Disord. 2024](#)

Isoformes de la dystrophine et troubles cognitifs

Le gène *DMD* (79 exons) produit huit formes (isoformes) de dystrophine plus ou moins longues : elles contiennent quasi toutes la fin du gène (sauf la Dp40), mais n'en partagent pas le début. Elles sont présentes dans différents organes, la plus longue, la Dp427 étant celle produite dans les muscles ; la plus courte (après la Dp40) est la Dp71, et elle est présente dans tous les organes dont le cerveau.



Les mutations du gène *DMD* empêchent la fabrication de telle ou telle isoforme voire, selon leur localisation dans le gène, de plusieurs d'entre elles, ce qui a des conséquences fonctionnelles et cognitives différentes.



Un article récapitule les données montrant le lien entre les troubles cognitifs dans la DMD et l'absence de certaines isoformes de dystrophine. La déficience intellectuelle, les troubles du spectre autistique (TSA), du développement et l'hyperactivité (TDAH) et les troubles anxieux et obsessionnels sont plutôt liés à l'absence de la forme Dp427, majorés par celle de Dp140 ; l'absence de Dp71 et de Dp140 est plutôt associée à des troubles de la fonction intellectuelle (fonctions exécutives, mémoire de travail, déficits intellectuels...) et de comportement. Sur le plan émotionnel, l'équipe de recherche a pu montrer sur des modèles animaux de la DMD (souris...) que la perte de Dp427 entraîne une réactivité accrue au stress, et celle de Dp140 augmente les troubles du comportement social.

L'article fait le point sur les traitements médicamenteux possibles : méthylphénidate (Ritaline®...) pour traiter les TDAH, rispéridone (un antipsychotique) pour les TSA ou encore la fluoxétine (Prozac®...) pour les troubles anxieux, en précisant que des recommandations manquent encore pour les utiliser en présence des autres troubles de la DMD (cardiaques, respiratoires). Les thérapies cognitives et comportementales et l'entraînement cognitif sont aussi cités. Les résultats positifs des thérapies géniques chez la souris DMD, qui restaurent les dystrophines cérébrales, suggèrent que l'on pourrait traiter à la fois les troubles du muscle et du cerveau.

[Vaillend C et al. Nat Commun. 2025](#)

Des difficultés cognitives sociales dans la DMD ?

Les capacités cognitives (mémoire, attention...), y compris la perception sociale, de 20 garçons italiens atteints de DMD âgés de 7 à 17 ans ont été évaluées et leurs scores comparés aux valeurs standards établies pour ces tests. Ils montrent de moins bonnes performances sur la capacité à comprendre les intentions d'autrui, et sur la reconnaissance des expressions du visage (émotions, humeurs...). Ces différences sont observées en présence comme en absence d'un autre déficit cognitif. Seules deux études précédentes avaient rapporté une atteinte de la cognition sociale dans les dystrophinopathies. Bien que basées sur un petit nombre de personnes, ces données supplémentaires étayent la

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

[Les troubles cognitifs, parlons-en.](#)



possibilité que la perturbation de la cognition sociale fasse partie des manifestations neurologiques de la DMD. D'où l'importance d'évaluer plus largement ce domaine chez les personnes atteintes.

[Parravicini S. et al. Front Psychol. 2025](#)

Des symptômes cognitifs chez certaines femmes

Dans une étude incluant 33 femmes porteuses d'anomalies du gène *DMD* et âgées en moyenne de 38 ans, des troubles cognitifs (48,5 % des patientes), de l'attention (51,5 %), de la fluidité verbale (36,4 %), de la mémoire (21,2 %), du langage (27,3 %) et des capacités visuo-spatiales (36,4 %) ont été rapportés. Seulement 15 % d'entre elles souffraient de symptômes dépressifs. Des examens d'imagerie IRM réalisés chez ces patientes ont été comparés à ceux de 33 femmes témoins, mettant en évidence des modifications de la structure d'une zone du cortex cérébral située à l'arrière du cerveau (cortex pariéto-occipital) impliquée notamment dans la perception visuelle, des anomalies qui sont corrélées aux scores d'attention, de mémoire et de fluidité verbale.

Lorsqu'elles sont présentes, ces difficultés doivent inciter les femmes à en parler avec leur médecin, afin qu'un bilan neuropsychologique et une prise en charge en remédiation cognitive leur soit proposé.

[de Brito MR. et al. J Neurol. 2025](#)



Un webinaire à revoir

Organisé par la filière de santé Filnemus, le webinaire « Cognition dans les maladies neuromusculaires : exemple de la dystrophinopathie et de l'amyotrophie spinale » a été présenté par le professeur Isabelle Desguerre, neuropédiatre (Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP). Il est disponible en replay sur le site de Filnemus.

[Filnemus, I. Desguerre, Webinaire Filnemus, 20 mars 2025](#)

L'évolution de la myopathie de Becker mieux documentée

Des données rétrospectives de 943 patients italiens atteints de myopathie de Becker indiquent un diagnostic posé à un âge très variable entre 4 et 14 ans, pour expliquer une augmentation du taux d'enzymes musculaires CPK dans plus de la moitié des cas. Moins fréquemment, le début de la maladie s'est manifesté par des douleurs musculaires ou des crampes, des difficultés à la marche, un retard de développement moteur, des chutes...

La majorité des mutations (86%) du gène *DMD* retrouvées étaient des délétions d'exons sans décalage du message génétique. Certaines d'entre elles (comme del45-49) prédisposent à perdre un peu plus tôt la capacité à courir et celle de marcher, respectivement vers l'âge de 25 ans et 41 ans, tandis que d'autres (délétion des exons 45-48...) les préservent plus longtemps (jusque 30 ans et 66 ans). Les délétions des exons 45-55 ou 48 protègent davantage de l'insuffisance ventriculaire gauche que la délétion des exons 45-47. Les auteurs de l'étude soulignent enfin la présence de modificateurs génétiques, qui influencent aussi le pronostic de la maladie.

[Gorgoglione D. et al. Brain. 2025](#)

Le cœur, un muscle vital à protéger

Des facteurs prédictifs de l'atteinte cardiaque dans la DMD

Une revue de la littérature à laquelle ont participé des cliniciens français, incluant 33 articles et 9 232 patients, met en avant certains facteurs :

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



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

- la prise de traitements cardiaques (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bêtabloquants...), est associée significativement à une préservation du muscle cardiaque (avec un niveau de preuve élevé) ;
- la prise de deflazacort (corticoïdes) est aussi associée à une préservation du muscle cardiaque ; la corticothérapie en général, est d'ailleurs liée à un plus faible risque de cardiomyopathie et de décès par insuffisance cardiaque ;
- la ventilation mécanique assistée permanente semble être corrélée à un risque plus faible de cardiomyopathie (niveau de preuve faible).
- la présence de certaines anomalies du gène *DMD* est significativement corrélée avec un risque moindre de cardiomyopathie : les mutations des exons 51 et 52 du gène *DMD*, les délétions traitables par saut d'exon 53 (cf. page 18) et les mutations autour de l'exon 55.

Au contraire, celles des exons 45 à 50 seraient associées à une atteinte cardiaque plus précoce (avec un niveau de preuve faible à très faible).

Landfeldt E. et al. Orphanet J Rare Dis. 2024

• **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)** de l'angiotensine, agissent en limitant la synthèse de l'angiotensine, ce qui permet de baisser la pression artérielle et de protéger le cœur. Les **IEC** sont prescrits dès l'âge de 10 ans, en prévention, dans la DMD et, le plus tôt possible dans la DMB, selon l'évolution de la maladie.

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

Greffe du cœur : les résistances se lèvent petit à petit

Ces trente dernières années, les cas de 275 transplantations cardiaques chez des personnes atteintes de dystrophie musculaire ont été publiés ; elles se sont multipliées avec le temps. Il y a désormais moins de réticences à opérer des personnes atteintes d'une maladie musculaire, ce d'autant que la transplantation cardiaque elle-même tend à améliorer la fonction musculaire et à prolonger la durée de vie. Mais cela reste une décision au cas par cas. L'indication de la chirurgie cardiaque doit en effet être bien posée et les traitements anti-rejet bien ajustés.

Le taux de complications opératoires et postopératoires des personnes ayant une dystrophie musculaire n'est pas supérieur à celui des autres transplantés cardiaques. La rééducation pré- et postopératoire doit être intensifiée, pour limiter les risques d'infections et de défaillance respiratoires.

Politano L. et al. Int J Mol Sci. 2024

Transition enfant-adulte dans la DMD : des recommandations

Un groupe de 15 experts internationaux a établi des recommandations et 48 préconisations consensuelles concernant ce passage du suivi médical de l'âge pédiatrique à l'âge adulte des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne. Les préconisations portent sur la préparation de la transition (désigner un professionnel de référence pour organiser et soutenir le processus, sensibiliser le jeune et sa famille à partir de l'âge de 15 ans et discuter régulièrement du processus et du planning, pour le professionnel de référence coordonner le plan de



transition avec les soignants, le jeune et sa famille), la transmission des données de santé des centres enfant à adulte, le maintien d'un point de contact dans la consultation adulte, et la nécessité que la transition se fasse au plus tard à 25 ans.

[*Castro D. et al. Eur J Paediatr Neurol. 2025*](#)

Les troubles urinaires, on en parle ?

Le déficit en dystrophine altère aussi les muscles lisses comme ceux des voies urinaires (vessie, urètre...) conduisant à des troubles fréquents.

- Dans une étude turque, auprès de 45 garçons atteints de DMD, âgés de 5 à 18 ans, neuf garçons sur 10 ont des symptômes urinaires. Près des deux tiers utilisent des stratégies pour se retenir (croiser les jambes ou se tenir l'entrejambe), la moitié ont des envies impérieuses d'uriner, des fuites d'urines le jour (46%) ou la nuit (31%). Ces difficultés ne sont cependant pas toujours recherchées par les médecins.

- Au Danemark, ces troubles ont fait l'objet d'une enquête chez 700 femmes et plusieurs maladies neuromusculaires, dont les dystrophinopathies. Aller aux toilettes est problématique pour 39 % d'entre elles quand elles ne sont pas à la maison et beaucoup perdent du temps et de l'énergie à planifier leurs passages aux toilettes avant de sortir. Elles évitent aussi d'aller aux toilettes en dehors de leur domicile, et mettent en place des stratégies pour ce faire (ne pas boire, uriner moins souvent, se retenir, parfois très longtemps). L'impact sur la santé est à prendre au sérieux, notamment à cause des infections urinaires à répétition (17% des cas). Très peu des répondantes ont été orientées vers une consultation spécialisée en urologie.

[*Öztürk D et al. NeuroUrol Urodyn. 2024*](#)

[*Werlauff U. et al. J Neuromuscul Dis. 2024*](#)

Des troubles digestifs fréquents, et des complications

Ils sont souvent sous-estimés mais ont un impact important sur la qualité de vie et la gestion de l'alimentation au quotidien des personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne. Ces troubles, ce sont en premier lieu la dysphagie (difficulté à avaler), le reflux gastro-œsophagien (RGO), le retard de la vidange gastrique, la constipation et les pseudo-obstructions intestinales.

En cause, les troubles de la mobilité des muscles lisses du tubes digestif en raison de l'absence de dystrophine et de ses conséquences au niveau du tissu digestif lui-même. Des mécanismes physiopathologiques ont été identifiés pour expliquer ces troubles, comme des perturbations de l'homéostasie du calcium, et de la voie de signalisation de l'oxyde nitrique (NO), l'inflammation et la fibrose des muscles lisses digestifs et une altération des cellules interstitielles de Cajal (qui assurent l'automatisme des contractions des muscles lisses du tube digestifs). De nouvelles approches thérapeutiques pourraient tirer bénéfice de la compréhension de ces mécanismes.

[*Subhan F. et al. Neurogastroenterol Motil. 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...

Duchenne Care conference

Organisée par *World Duchenne Organisation* (WDO) et soutenue par EURO-NMD, la *Duchenne Care Conference* a lieu chaque année au mois de mai, et est accessible à tous après inscription. Les rediffusions sont disponibles sur le site de la WDO. La dernière édition a eu lieu les 26 et 27 mai 2025 et certains *replays* sont disponibles.

www.worldduchenne.org/duchenne-care-conference/

EURO-NMD est un réseau européen de référence pour le regroupement thématique des maladies neuromusculaires rares.

<https://em-euro-nmd.eu/about/>

Journée mondiale de sensibilisation à la myopathie de Duchenne



Officialisée par les Nations Unies à la date symbolique du 7^e jour du 9^e mois de l'année, comme les 79 exons du gène *DMD*, cette journée est dédiée à la myopathie de Duchenne.

- Chaque année, une nouvelle thématique nourrit les échanges autour de la maladie et fait le lien à travers le monde. La session 2024 était intitulée « Faites entendre votre voix pour Duchenne ».

En 2025, le thème portera sur la famille : « *Family: the heart of care* ».

www.worldduchenneday.org/2024-raise-your-voice-for-duchenne/

www.worldduchenneday.org/2025-family-the-heart-of-care/

- Le Groupe d'intérêt Duchenne/Becker de l'AFM-Téléthon a organisé, à cette occasion, le 7 septembre 2024, une journée d'échanges en visio-conférence sur les dystrophinopathies, pour les personnes concernées par la maladie et leur famille, autour de différents sujets sur les avancées scientifiques, la prise en charge et la vie quotidienne. La newsletter n°6 publiée à cette occasion est à retrouver sur le blog du groupe d'intérêt.

<https://dmdb.afm-telethon.fr/newsletter-n6/>



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

www.afm-telethon.fr > **actualités dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker**