

# MALADIES NEUROMUSCULAIRES DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE À LA RECHERCHE CLINIQUE: ETAPES, RÉUSSITES ET ÉCHECS

**Nadège Zanou, M.D., Ph.D.**  
Institut des Sciences du Sport  
Université de Lausanne



1

# C'est quoi la recherche en sciences de la vie ?

---

- L'étude des organismes vivants et des processus vitaux
- Englobe une variété de disciplines telles que la biologie moléculaire, la biochimie, la biophysique, la génétique, la microbiologie et la biotechnologie
- Permet de:
  - comprendre les mécanismes fondamentaux de la vie
  - développer de nouvelles technologies médicales et
  - trouver des solutions aux problèmes de santé et environnementaux

# Méthodologie de recherche en sciences de la vie

- **Doit être solide** pour mener des découvertes sérieuses et fiables
- **Éléments clé de la méthodologie** en science de la vie:
  - Conception d'un protocole de recherche
  - Considérations éthiques
  - Collecte et l'analyse appropriées des données
  - Reproductibilité

# 1. Concevoir un protocole de recherche

Formuler une question de recherche ou des hypothèses

Déterminer un système modèle ou population optimale d'étude

Sélectionner le design de recherche le plus approprié



## 2. Considérations éthiques

---

**Le respect des lignes directrices en matière d'éthique** et l'obtention de l'approbation éthique appropriée avant le début d'une étude sont primordiaux

- Prendre en compte le **bien-être et le traitement éthique** des animaux impliqués dans les études, en suivant les protocoles établis
- Obtenir un **consentement éclairé** des participants
- Garantir la **confidentialité et le respect** de la vie privée
- **Réduire au minimum tout dommage** ou risque potentiel lié à la recherche

### 3. Collecte de données

---

- **Étape critique** de la méthodologie de recherche en science de la vie !
- Nécessite l'obtention d'**informations ou de mesures pertinentes** pour répondre à la question de recherche
- En **fonction du design de l'étude**, elle peut inclure expériences de laboratoire, suivis, interviews, observations ou analyses de données existantes
- Doit être:
  - standardisée
  - fiable
  - et valide

} pour assurer une précision et une fiabilité des découvertes

## 4. Analyses de données

---

- La plupart des scientifiques et cliniciens ne sont pas experts en statistiques
- **S'entourer d'experts** dans le domaine statistique
- **Utiliser des méthodes statistiques appropriées** basées sur la nature des données et les objectifs de recherche

## 5. Reproductibilité

---

- **Principe fondamental de la recherche en sciences de la vie**
- Capacité d'autres chercheurs à **obtenir des résultats similaires** en menant la même étude
- **Fournir une documentation détaillée** sur les méthodes de recherche (protocoles d'étude, matériel et procédures d'analyse des données)
- Fournir des **rapports transparents** sur les résultats obtenus pour permettre la validation des résultats par d'autres chercheurs

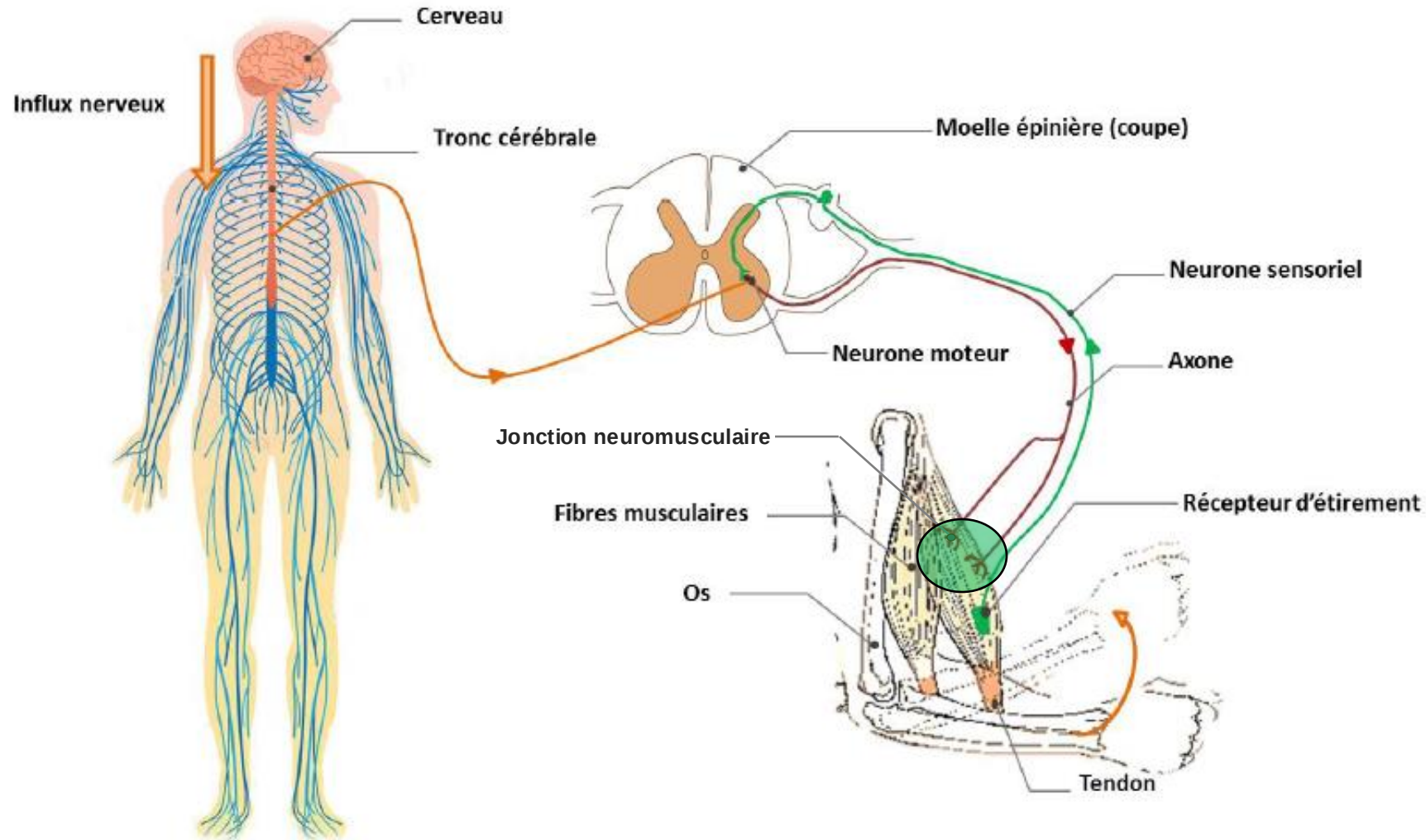
Lorsque bien conduite, la recherche en science de la vie permet le progrès scientifique, médical, et environnemental....

Malheureusement, on obtient parfois des résultats négatifs!

## **Que savons-nous de la recherche sur les maladies neuromusculaires ?**

# Système neuromusculaire

- Essentiel pour le contrôle des mouvements et des fonctions corporelles
- Ensemble des muscles du corps et des nerfs qui les connectent (neurones moteurs)

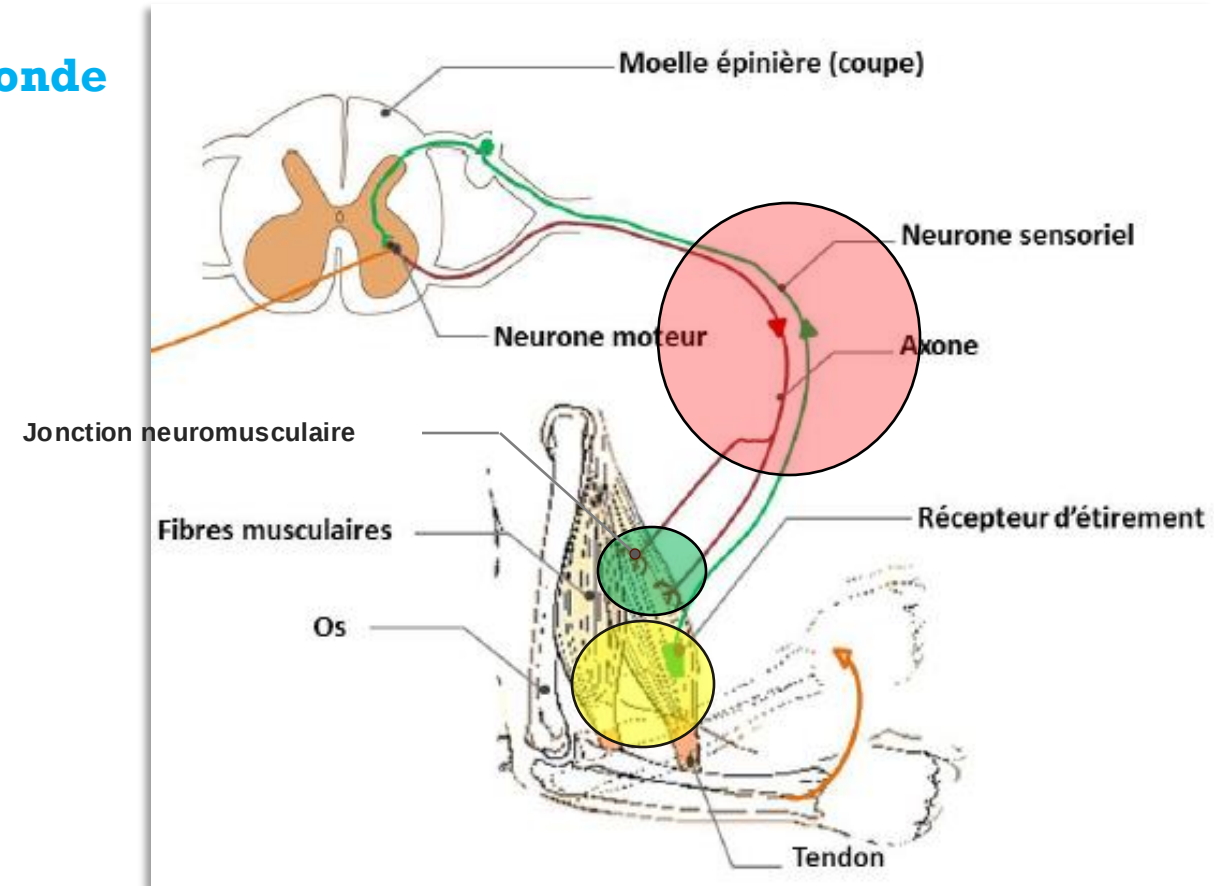


# Maladies neuromusculaires (MNM)

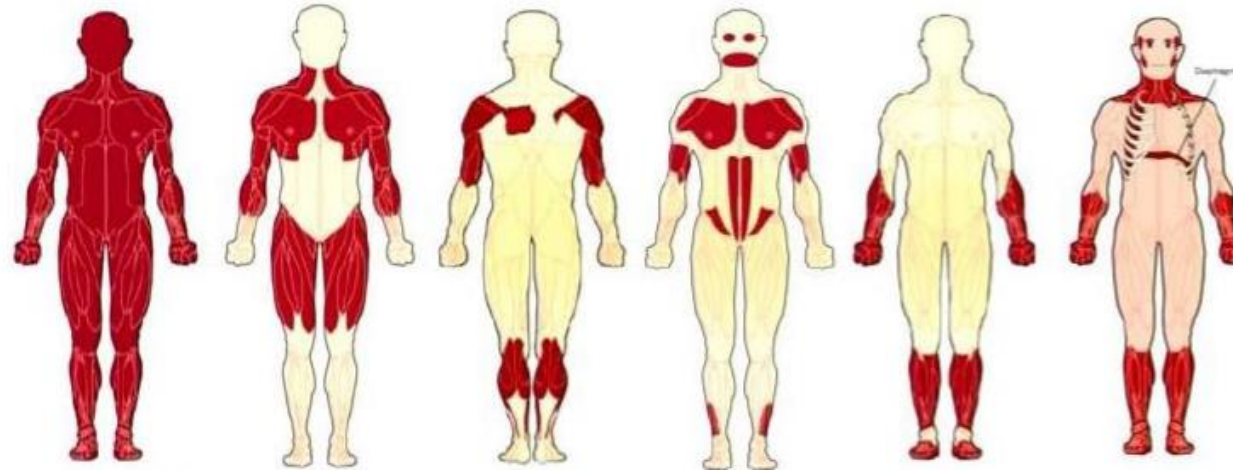
- Affectent les muscles et les nerfs qui les contrôlent
  - perte progressive de la force musculaire, perte de mobilité
  - complications sévères respiratoires et cardiaques, parfois décès
- **14 millions de personnes atteintes dans le monde**
- **Environ 500 enregistrés en Suisse**

## Sites d'atteintes possibles:

- **Motoneurone ou ses prolongements**  
Ex. Maladie de Charcot (Sclérose Latérale Amyotrophique) ou de Charcot-Marie-Tooth
- **Jonction neuromusculaire**  
Ex. myasthénies
- **Fibre musculaire:**  
Ex. myopathies (Maladie de Duchenne, DMD)



Adapté de Ben Hmed, 2021



## Héritées

Ex.

- Maladie de Duchenne
- Myopathies RyR1

## Acquises

Ex.

- Myopathies systémiques
- Myopathies inflammatoires

### DMD



nadege.zanou@unil.ch

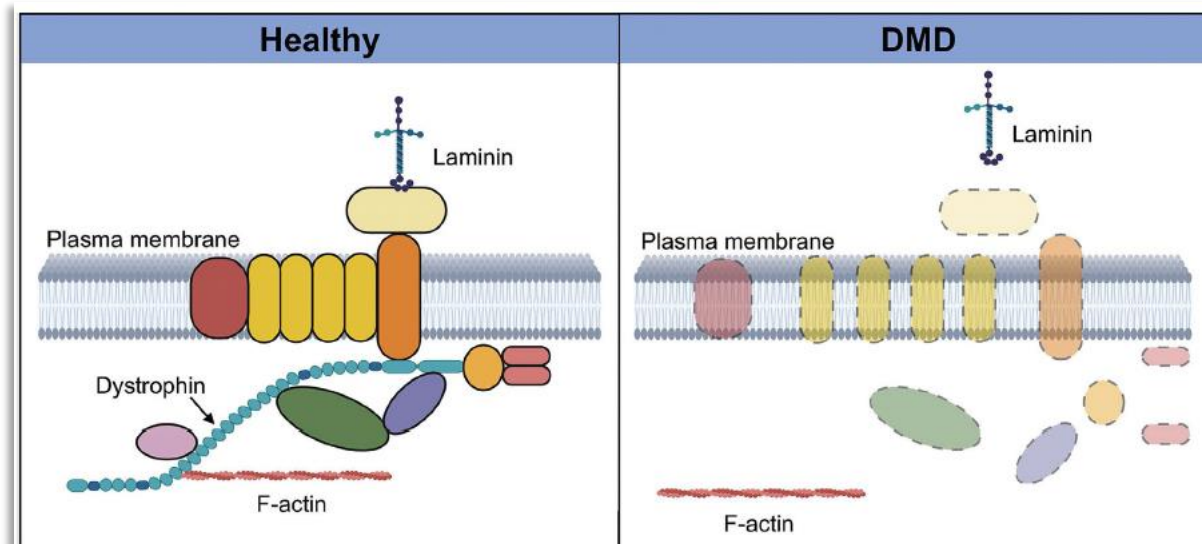
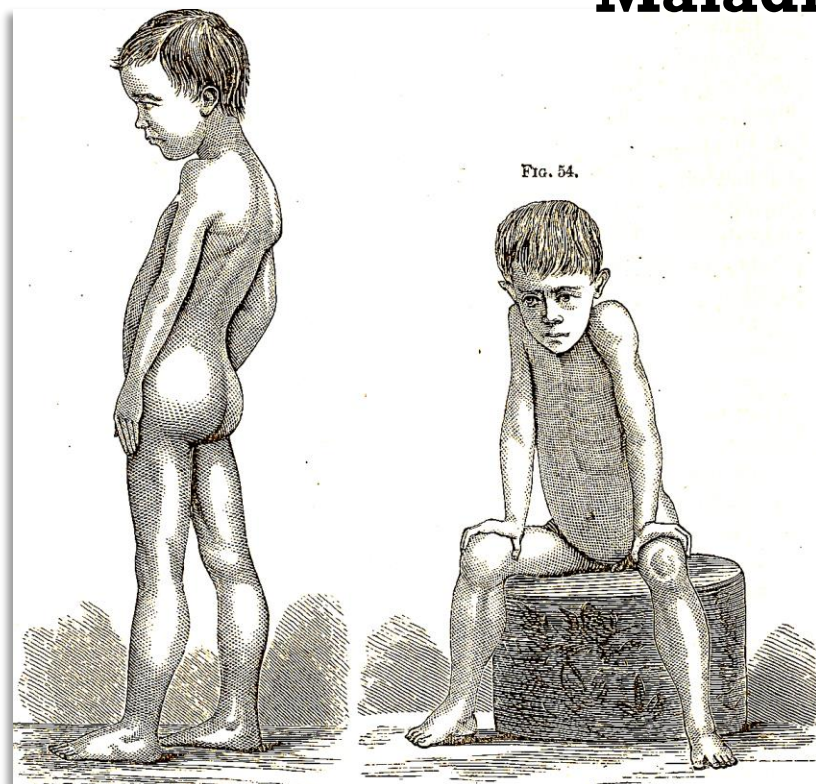
### RyR1



### Inflammatoire

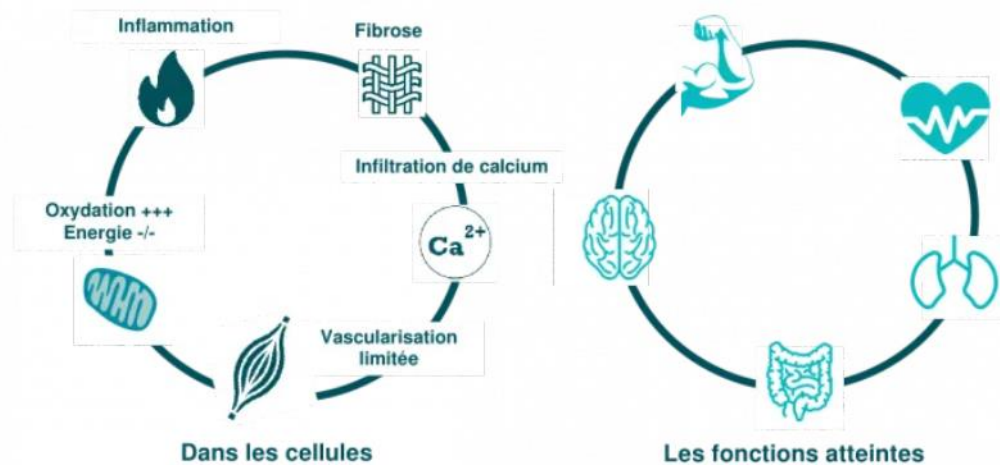


# Maladie de Duchenne (DMD)



Mutations sur le gène de la dystrophine conduisant au défaut d'expression de la protéine dystrophine

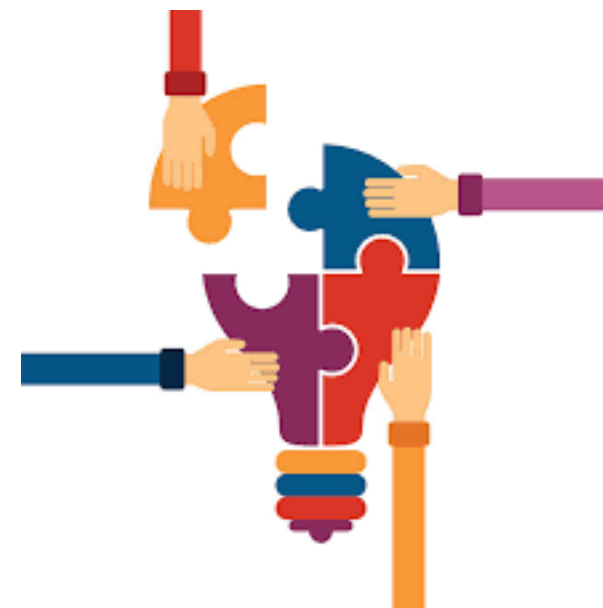
## Les conséquences de l'absence de dystrophine





## **Problématiques des myopathies**

- Origines diverses
- Symptomatologies complexes
- Difficulté diagnostique
- Approches thérapeutiques surtout symptomatiques



## **Besoins**

- Mieux comprendre les mécanismes
- Outils diagnostiques précoces
- Avancées significatives de la recherche pour des approches thérapeutiques

# Etapes vers le développement thérapeutique



## **Ces étapes montrent l'importance de:**

- la rigueur scientifique
- la collaboration entre chercheurs, cliniciens, et régulateurs
- pour développement de traitements efficaces et sûrs pour les maladies neuromusculaires

# Pourquoi la recherche fondamentale et préclinique constitue-t-elle une étape clé vers le développement thérapeutique?

## 1. Permet l'**identification de cibles thérapeutiques**

- Ex. découverte de mutations génétiques sur le gène de la **dystrophine** dans la DMD et développement de thérapie génique (vecteurs adéno-associés, AAV-microdystrophine)
- Ex. identification de la **voie TGF- $\beta$**  et développement de thérapies ciblées pour ralentir ou inverser la perte musculaire

## 2. Permet la **sélection de candidats traitements les plus prometteurs et détermination des doses sûres**

- Ex. tests de nouveaux traitements pour évaluer leur efficacité et sécurité

## 3. Permet l'**évaluation des traitements dans des conditions contrôlées**

- Ex. utilisation de **modèles animaux** pour modéliser les maladies humaines
- Ex. recherche sur les **cellules souches** montrant leur potentiel de régénération des tissus musculaires endommagés (voie aux transplantations de cellules souches)

#### 4. Bénéfice des **innovations technologiques**

- Ex. utilisation de **l'imagerie avancée**
- Ex. utilisation de techniques de manipulation génétique avancées (ciseaux moléculaires, **CRISPR**)

#### 5. Conduit au **développement d'outils diagnostiques** (biomarqueurs):

- Ex. dosage de la **créatine kinase (CK)**, souvent élevée chez ces patients ou des autoanticorps spécifiques comme **SRP** dans les myopathies inflammatoires

#### 6. Permet l'**accélération du développement de nouveaux traitements**

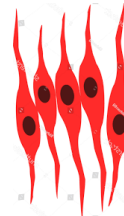
- Ex. la **collaboration entre recherche fondamentale et clinique** a permis de passer plus rapidement des découvertes en laboratoire aux essais cliniques

# Perspectives thérapeutiques pour les MNM

**Thérapie  
Genique ou  
saut d'exon**



**Thérapie  
cellulaire**



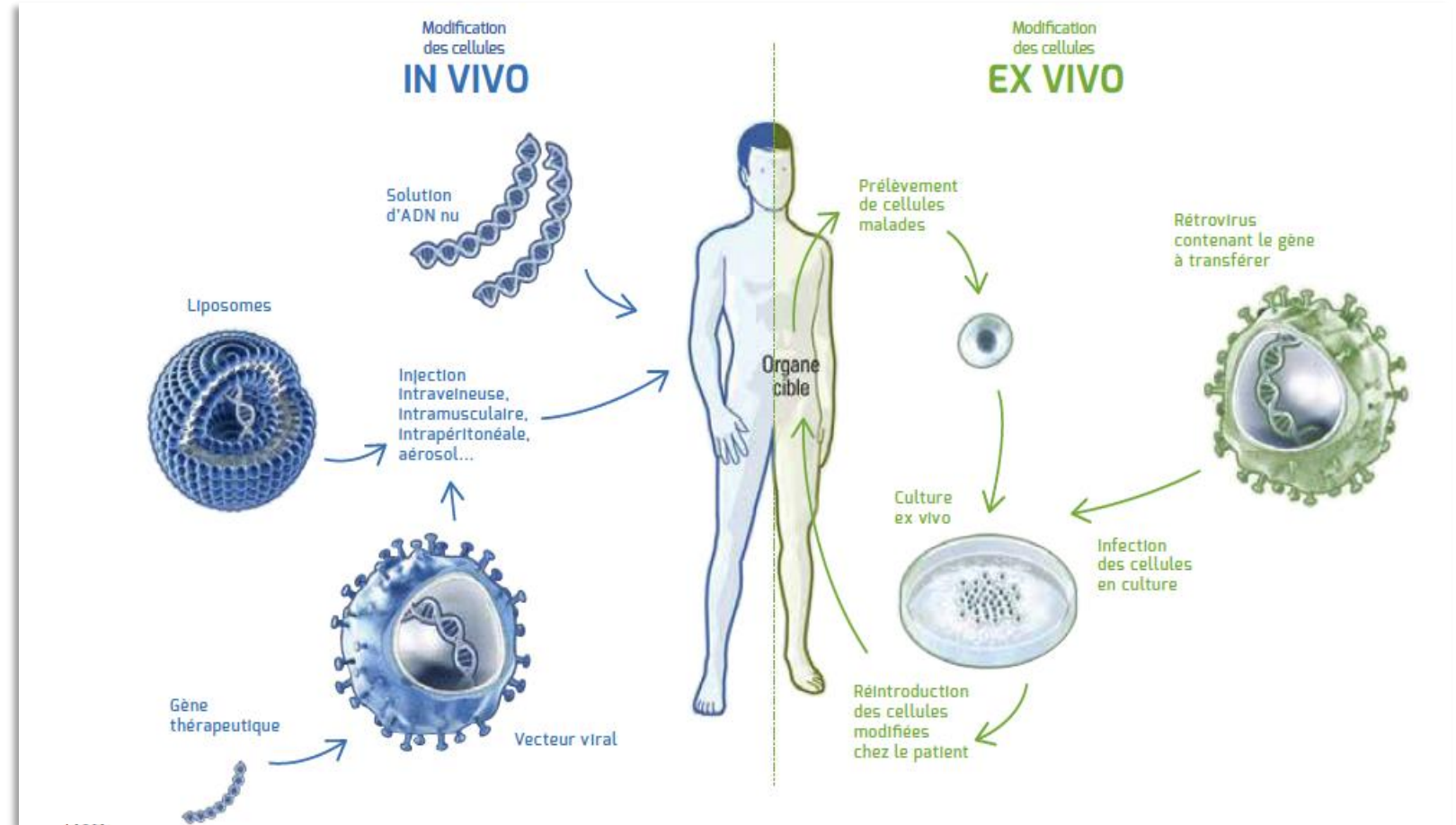
**Approche  
médicamenteuse**



# Thérapie génique



- Permet d'apporter un gène manquant, corriger ou remplacer un gène défectueux
- Traitement spécifique avec une efficacité long terme



# Exemples de réussites récentes sur la thérapie génique

**Quelques résultats encourageants** d'essais cliniques utilisant des vecteurs viraux pour délivrer des gènes correctifs dans les cellules musculaires:

- Ex de la **myopathie de Duchenne**: utilisation des vecteurs adéno-associés (**AAV**) pour délivrer des **microdystrophines** augmentant ainsi la production de dystrophine
- Ex de l'**amyotrophie spinale (spinal muscular atrophy, SMA)** : le traitement **Zolgensma®** swissmedic  utilise le vecteur viral **AAV** pour remplacer le gène défectueux **SMN1** (survival of motor neurone 1)
- Ex de la **Myopathie myotubulaire liée à l'X (XLMTM)**: utilisation de vecteurs **AAV** pour introduire le gène **MTM1** (myotubularine), corrigeant ainsi le déficit enzymatique
- Ex de la **Dystrophie musculaire des ceintures (LGMD)**: stratégies de thérapie génique en cours de développement pour plusieurs sous-types de LGMD

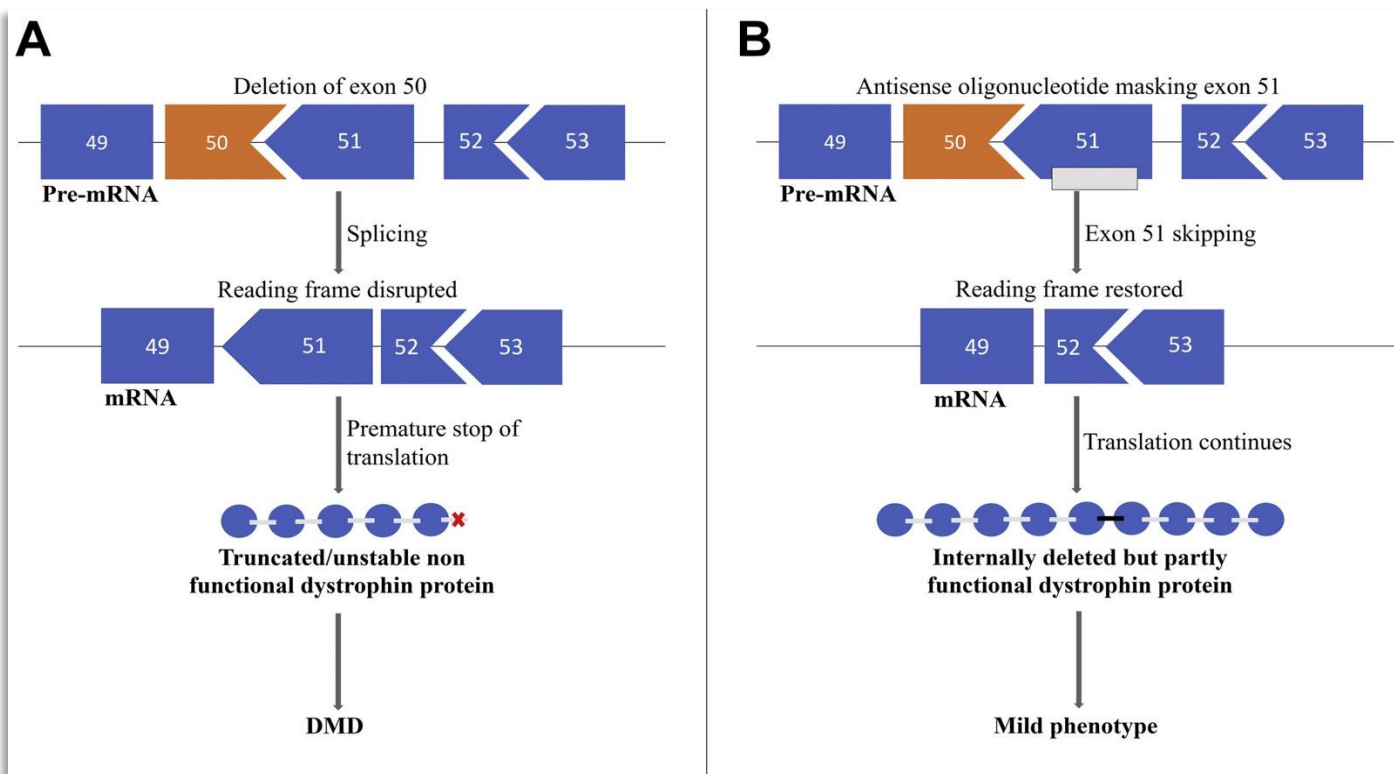
## Quatre produits de thérapie génique AAV-microdystrophine en essai clinique pour DMD

| Microdystrophine                                           | Pré-clinique | Phase I                                 | Phase II | Phase III |
|------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------|----------|-----------|
| <b>GNT0004</b><br><i>Généthon</i>                          |              | Phase I/II/III                          |          |           |
| <b>SRP-9001 / Elevidys®</b><br><i>Sarepta Therapeutics</i> |              | Autorisé (AMM) aux Etats-Unis dès 4 ans |          |           |
| <b>SGT-003</b><br><i>Solid Biosciences</i>                 |              |                                         |          |           |
| <b>RGX-202</b><br><i>Regenxbio</i>                         |              |                                         |          |           |

# Thérapies par saut d'exon



- Permet de modifier l'ARN messager (ARNm) avant qu'il ne soit traduit en protéine
- Utilise des oligonucléotides antisens, fragments d'ADN ou d'ARN fabriqués en laboratoire

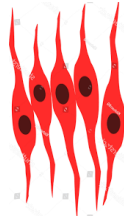


Roy & Griggs 2021

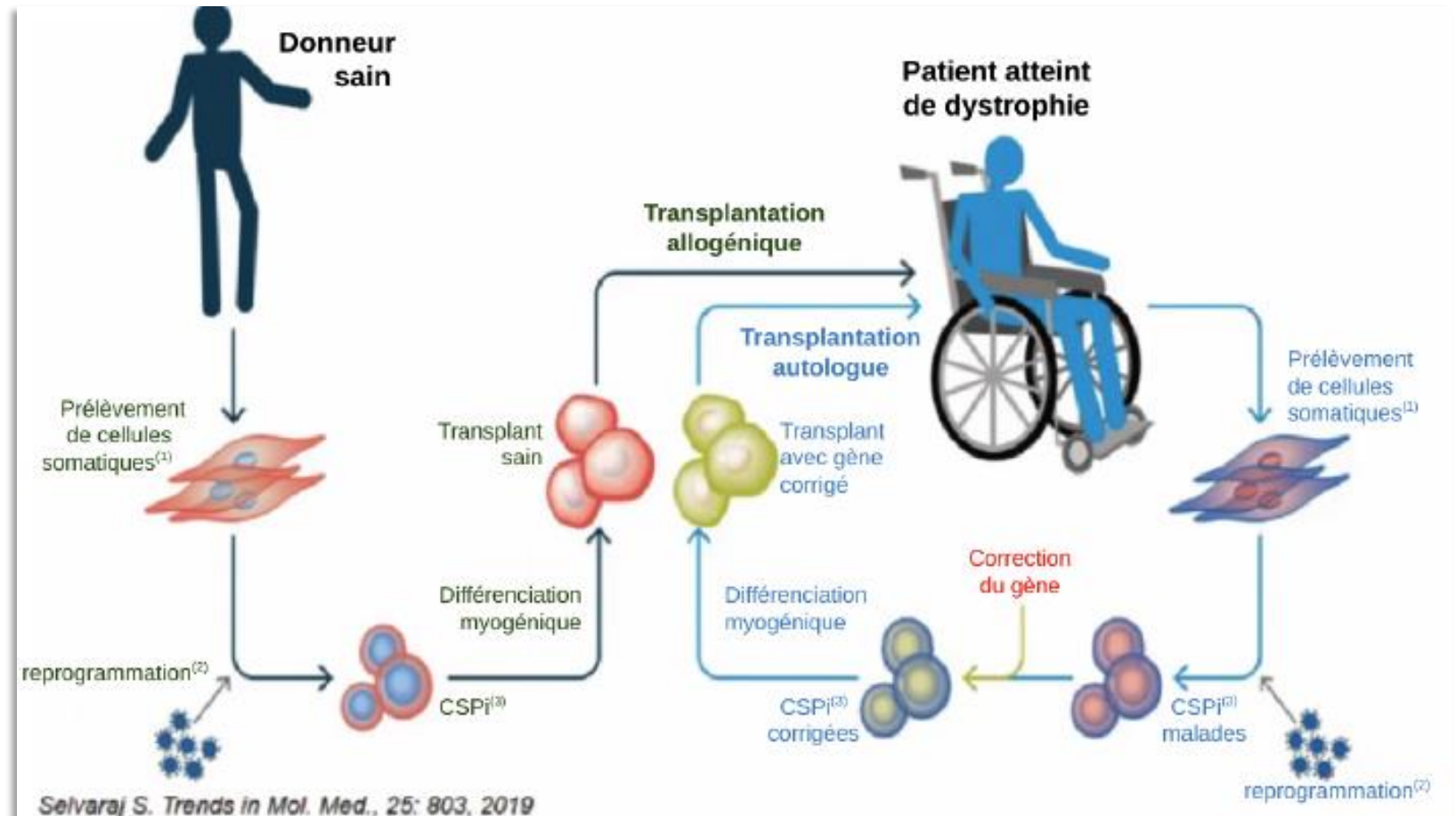
**Seize oligonucléotides antisens en essais cliniques dont certains en France :**

- . SQY51 (saut d'exon 51), un oligonucléotide antisens tricyclo-ADN : essai AVANCE1
  - . eteplirsén (saut d'exon 51) : essai MISSION
  - . SRP-4053 (saut d'exon 53) et SRP-4045 (saut d'exon 45) : essai ESSENCE
- Quatre médicaments de saut d'exon autorisés (AMM conditionnelle) aux États Unis ou Japon.**
- . casimersén (Amondys45®/SRP-4045 : saut d'exon 45) (USA)
  - . eteplirsén (Exondys51® : saut d'exon 51) (USA)
  - . golodirsén (Vyondys53/SRP-4053 : saut d'exon 53) (USA)
  - . viltolarsén (Viltepso®/NS-065/NCNP-01 : saut d'exon 53) (Japon et USA).

# Thérapie cellulaire



- Permet d'apporter des cellules souches d'un donneur sain ou celles du malade qui sont traitées
- Favorise la régénération du muscle et la production de force



# Plusieurs approches de thérapie cellulaire en développement ou en essais dans la DMD

- **Le CAP-1002** contenant des **cellules souches** cardiaques de donneurs
  - favorise la régénération musculaire cardiaque chez des patients DMD
  - résultats de l'essai **HOPE-2** montrent qu'il est bien toléré, améliore la morphologie et la fibrose cardiaque ainsi que la fonction des membres supérieurs
- **La thérapie cellulaire appelée DT-DEC01**
  - repose sur l'utilisation de **cellules chimériques** exprimant la dystrophine
  - premiers résultats ont été publiés fin 2023
- **Utilisation de cellules CAR-T** pour traiter certaines myopathies inflammatoires, réduisant l'inflammation et améliorant la force musculaire (**Phase I Myasthénies**, résultats publiés)

# Des candidats médicaments autorisés et ou en évaluation



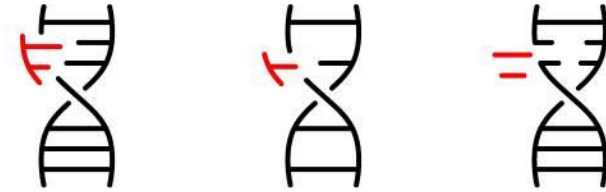
- **Le vamorolone:** stéroïde de synthèse, antiinflammatoire, alternative aux corticoïdes classiques (prednisone, prednisolone, deflazacort)
  - **autorisé en Europe depuis le 18 décembre 2023, dans la DMD** chez les garçons dès l'âge de 4 ans, y compris en Suisse (**accord Swissmedic**)
- **Le givinostat:** un inhibiteur de l'histone désacétylase (HDAC)
  - augmenterait la masse musculaire et diminuerait la fibrose et l'inflammation du muscle
  - **autorisé aux Etats-Unis depuis le 21 mars 2024 dans la DMD** (garçons dès l'âge de 6 ans)
  - **demande d'autorisation en Europe en cours d'examen** (accès compassionnel possible)
  - **résultats de l'essai EPIDYS** (patients de 6 à 17 ans) publiés  
Un essai en ouvert poursuivant l'essai EPIDYS est toujours en cours en France,
  - un essai chez des garçons non marchants âgés de 9 à moins de 18 ans a démarré (ULYSSES)

**Mais tout n'est pas toujours rose.....**

# Difficultés de la recherche fondamentale à la recherche clinique dans la perspective du développement thérapeutique

## 1. Complexité des MNM

- origine multifactorielle
- variabilité génétique
- progression parfois lente
- parfois difficile à modéliser dans les modèles animaux



## 2. Evaluation fonctionnelle

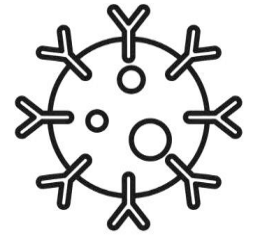
- méthodes pour évaluer la fonction neuromusculaire chez les animaux parfois pas aussi précises ou pertinentes que celles utilisées chez les humains



Hogrel et al, 2020

### 3. Réponse immunitaire et effets secondaires

- différences animaux-humains et interhumaine
- peuvent affecter l'efficacité et la sécurité des traitements testés
- effets secondaires potentiels chez l'homme pas toujours prédictibles



### 4. Durée et coût

- études pré-cliniques souvent longues et coûteuses



### 5. Éthique

- utilisation d'animaux dans la recherche soulève des questions éthiques
- mais alternatives in vitro loin de remplacer complètement les modèles animaux



**Important de poursuivre les recherches et de développer des modèles plus représentatifs et des méthodes alternatives pour améliorer la prédictivité des études pré-cliniques**

# Exemples d'échecs de la transition de la recherche fondamentale vers le succès de la recherche clinique

## 1. DMD: échec de plusieurs essais cliniques en raison de l'inefficacité des traitements testés

- Ex de **l'essai de l'ataluren**, un médicament destiné à traiter les mutations non-sens DMD
  - **pas d'amélioration significative de la fonction motrice** par rapport au placebo
- Ex du **pamrevlumab (FG-3019)**, un anticorps monoclonal anti-fibrotique
  - résultats n'ont **pas confirmé d'efficacité sur la fibrose ni sur la fonction motrice**
- Ex de **l'essai TAMDMMD sur le tamoxifen**, un anticancéreux avec des effets anti-inflammatoires et anti-fibrotiques
  - résultats n'ont **pas apporté de preuve de son efficacité dans la DMD**
  - développement dans DMD n'est pas poursuivi

**2. Sclérose latérale amyotrophique (SLA):** de nombreux essais cliniques ont échoué à démontrer une efficacité clinique des approches thérapeutiques testées

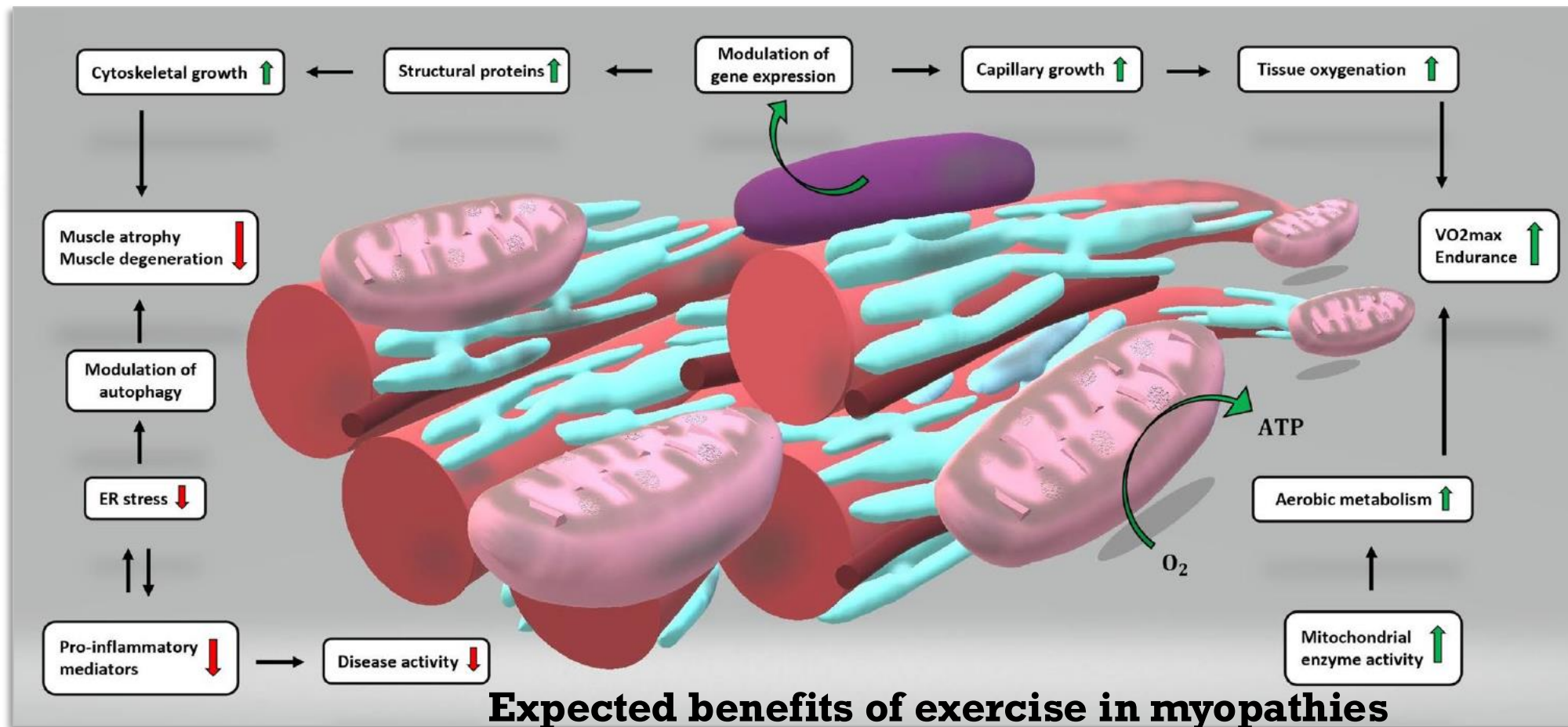
- Ex de **l'essai du médicament Tirasemtiv**, activateur de la troponine rapide des muscles
  - **Pas d'amélioration significative de la force musculaire** ou de la fonction respiratoire chez les patients atteints de SLA

**3. Atrophie musculaire spinale (AMS):** certains essais cliniques ont échoué en raison de la toxicité des traitements

- Ex de **l'essai du médicament olesoxime**, effet neuroprotecteur
  - arrêté prématurément en raison d'**effets secondaires graves**

**Ces exemples illustrent les défis complexes auxquels sont confrontés les chercheurs dans le développement de traitements efficaces pour les maladies neuromusculaires**

# En attendant, l'activité physique reste un outil précieux pour aider les patients souffrant de MNM!



Benlidayi et al, 202

**Doit être personnalisée et dimensionnée en fonction des capacités du patient**

# En conclusion...

- **Recherche sur les MNM:**

- en train de **révolutionner notre compréhension** des maladies neuromusculaires
- **capitale** dans la perspective de **développement thérapeutique**, avec déjà quelques succès

- **Son efficacité dépend:**

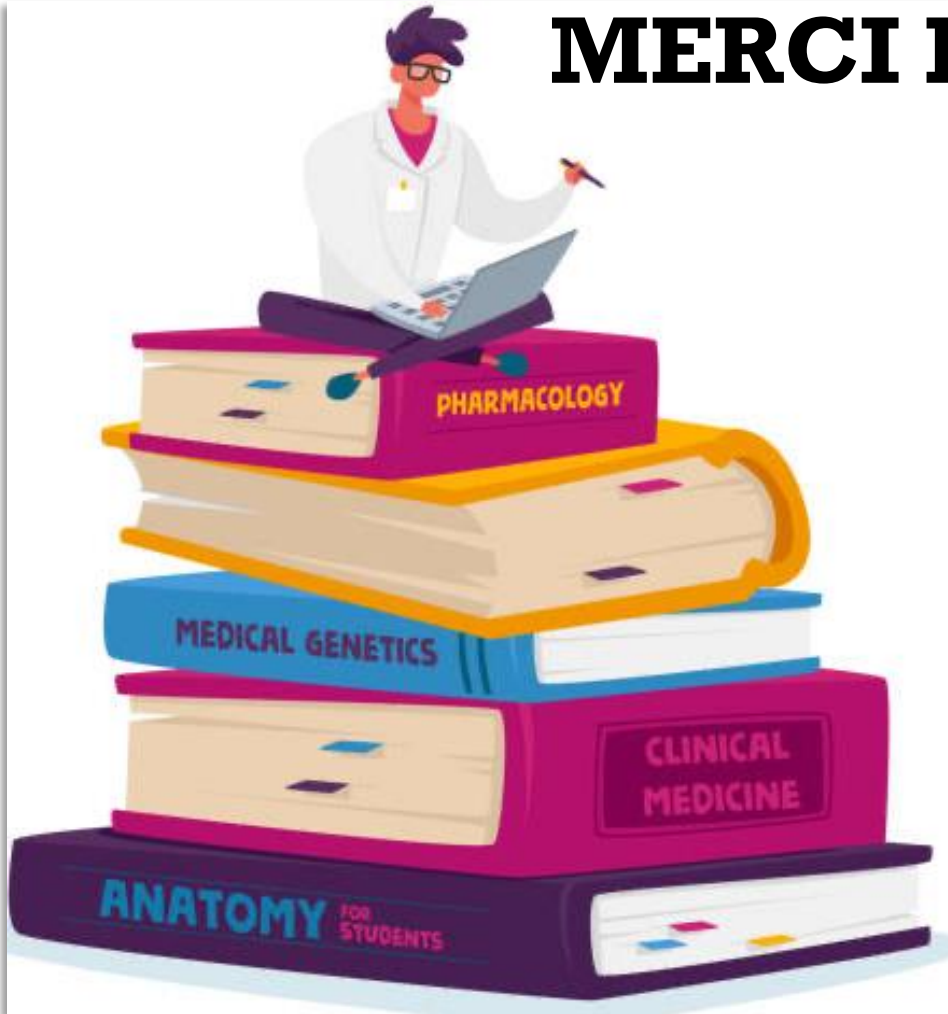
- du **respect des étapes et des exigences de la méthodologie**
- **d'une bonne collaboration interdisciplinaire** (chercheurs et cliniciens)

- **Modèles précliniques:**

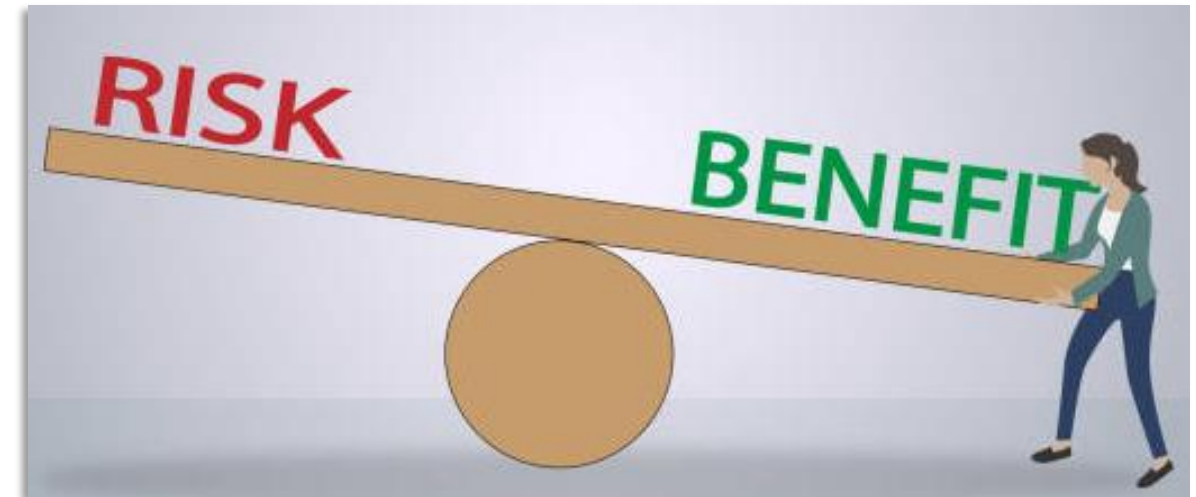
- constituent le **socle des découvertes** majeures et du développement thérapeutique
- sont variés et **bénéficient des nouvelles technologies** de pointe
- peuvent aussi montrer des **limites** conduisant à des échecs d'implémentation chez l'humain, même lorsque tout est conduit scrupuleusement selon les normes
- la recherche doit se poursuivre pour **optimiser ces modèles**

- **L'activité physique reste un outil précieux pour les patients**

# MERCI POUR VOTRE ATTENTION



nadege.zanou@unil.ch



## Recherche sur les MNM