

Thérapies ciblées pour maladies nanorares: état des lieux et enjeux

Dre ROXANE VAN HEURCK^a, Dre EVA HAMMAR^a, Dre CATERINA MARCONI^a, Pr CHRISTIAN KORFF^b et Pr MARC ABRAMOWICZ^a

Rev Med Suisse 2026; 22: 1216-20 | DOI: 10.53738/REVMED.2026.22.969.48835

Les maladies nanorares, touchant moins de 30 personnes dans le monde, sont majoritairement génétiques, graves et sans traitement. Les thérapies basées sur les acides nucléiques, comme les oligonucléotides antisens, offrent des approches ciblées capables de moduler l'expression des gènes. Des succès comme le nusinersen et des traitements ultrapersonnalisés (par exemple, milasen) illustrent ce potentiel. D'autres technologies, telles que les vecteurs viraux et la CRISPR-Cas9, permettent d'ajouter ou de corriger des gènes. Cependant, ces innovations soulèvent des défis majeurs: coûts élevés, essais cliniques difficiles et cadres réglementaires inadaptés, notamment pour les approches «N-of-1». Des initiatives internationales visent à améliorer l'accès à ces thérapies en Europe et en Suisse.

Targeted therapy for ultra-rare diseases

Nano-rare diseases, affecting fewer than 30 individuals worldwide, are mostly genetic and severe, with no effective treatments available. Nucleic acid-based therapies, such as antisense oligonucleotides, allow for the targeted modulation of gene expression. Successes like nusinersen and ultrapersonalized treatments (for example, Milasen) highlight their potential. Other approaches, including viral gene therapy and CRISPR-Cas9, enable the addition or correction of genes. However, major challenges remain, including high costs, difficulties in conducting clinical trials, and inadequate regulatory frameworks, especially for "N-of-1" therapies. International initiatives are emerging to facilitate access to these innovative treatments in Europe and Switzerland.

INTRODUCTION

Les maladies rares touchent moins de 5 personnes sur 10 000 en Europe; toutes confondues, elles atteignent environ 600 000 personnes en Suisse.¹ Les maladies nanorares en constituent un sous-groupe et sont des maladies génétiques affectant 1 à 30 individus dans le monde entier. Ces pathologies sont caractérisées par des mutations uniques causant des symptômes très sévères, voire mortelles.² Environ 95% des maladies rares identifiées dans le monde n'ont aucun traitement spécifique.¹

Les progrès récents dans le domaine des thérapies personnalisées basées sur les acides nucléiques ont profondément modifié ce paysage, notamment grâce aux oligonucléotides antisens (ASO), aux petits ARN interférents (small interfering

RNA, siRNA), aux vecteurs viraux et à l'édition génomique. Le nusinersen, un ASO pionnier utilisé dans l'amyotrophie spinale, constitue un exemple emblématique de succès thérapeutique ayant permis d'améliorer significativement la survie et la fonction motrice des patients.³

Par la suite, des approches ultrapersonnalisées ont émergé. Le cas du milasen, développé spécifiquement pour une patiente atteinte de la maladie de Batten, illustre la faisabilité d'un traitement conçu sur mesure (traitement «N-of-1») en un temps record.⁴ De même, les premières applications cliniques de l'édition génomique, notamment via CRISPR-Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats-associated protein 9) chez des nourrissons atteints de maladies génétiques sévères, ouvrent des perspectives inédites.⁵ Cependant, ces avancées s'accompagnent de défis importants qui soulèvent des questions méthodologiques, économiques et éthiques quant à leur développement et à leur accessibilité, surtout sur le sol européen.

THÉRAPIES GÉNIQUES ABOUTIES AVEC MISE SUR LE MARCHÉ: TECHNOLOGIES ET MÉCANISMES

Les thérapies géniques regroupent un ensemble d'approches, détaillées ci-dessous, visant à corriger ou à compenser une anomalie génétique sous-jacente (**tableau 1**).

Thérapie génique par addition de gène (**figure 1A**)

L'addition de gène via virus adéno-associé (AAV ou lentivirus) permet d'introduire une copie fonctionnelle d'un gène déficient pour une expression à long terme dans les cellules quiescentes. Plusieurs thérapies par AAV sont approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) et la European Medicines Agency (EMA), notamment Luxturna (dystrophie rétinienne héréditaire), Zolgensma (atrophie musculaire spinale) et des traitements pour l'hémophilie.⁶ De nombreux autres traitements utilisant un vecteur viral sont actuellement en cours d'évaluation (**tableau 2**). Cependant, les AAV nécessitent des doses élevées pour une administration systémique, ce qui soulève des préoccupations en matière de sécurité. En effet, plusieurs événements indésirables en lien avec les réponses immunomédiées ont été rapportés. Afin de prévenir de tels effets secondaires, un traitement immunosuppresseur est généralement associé à la thérapie par AAV.⁶

Édition du génome (**figure 1B**)

Les technologies d'édition CRISPR-Cas9 permettent une correction directe et durable de la mutation à l'origine de la

^aService de médecine génétique, Département diagnostique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^bUnité de neuropédiatrie, Service des spécialités pédiatriques, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
roxane.vanheurck@hug.ch | eva.hammar@hug.ch | caterina.marconi@hug.ch
christian.korff@hug.ch | marc.abramowicz@hug.ch

TABLEAU 1 Comparaison entre différentes plateformes

AAV: virus adéno-associé; CRISPR-Cas9: clustered regularly interspaced short palindromic repeats-associated protein 9; ASO: oligonucléotide antisens; siRNA: small interfering RNA; SNC: système nerveux central.

Plateforme	Avantages	Inconvénients	Références
AAV	• Expression à long terme • Faible immunogénicité • Tropicité spécifique des tissus • Faible intégration dans le génome • Administration unique	• Capacité de chargement limitée (environ 5 kb) • Immunité préexistante dans la population • Doses élevées nécessaires par voie systémique • Hépatotoxicité à fortes doses • Impossibilité de réadministrer en raison des anticorps	6
ASO	• Conception et synthèse simples • Effets réversibles • Aucun vecteur viral nécessaire • Peut moduler l'épissage • Fabrication bien établie	• Stœchiométrie 1:1 (moins efficace) • Administration fréquente requise • Pénétration tissulaire limitée: administration systémique pour le foie, intrathécale pour le SNC et localisée pour l'œil • Risque d'hybridation hors cible • Nécessite une bonne connaissance du mécanisme pathogène	9,14
CRISPR-Cas9	• Correction permanente de l'ADN • Potentiel de traitement en une seule administration • Peut corriger les mutations avec gain ou perte de fonction • Capacité de multiplexage	• Cassures d'ADN hors cible • Grande taille (difficultés de délivrance) • Immunogénicité de la protéine Cas9 • Résultats de réparation imprévisibles • Préoccupations éthiques (édition de la lignée germinale)	5
siRNA	• Mécanisme catalytique (une molécule dégrade plusieurs ARNm) • Inhibition puissante et durable, administration moins fréquente • Ciblage hépatique efficace	• Limité aux cibles hépatiques • Le brin sens peut provoquer des effets hors cible • Activation immunitaire potentielle • Ne corrige pas les mutations, induit la sous-expression des gènes	14

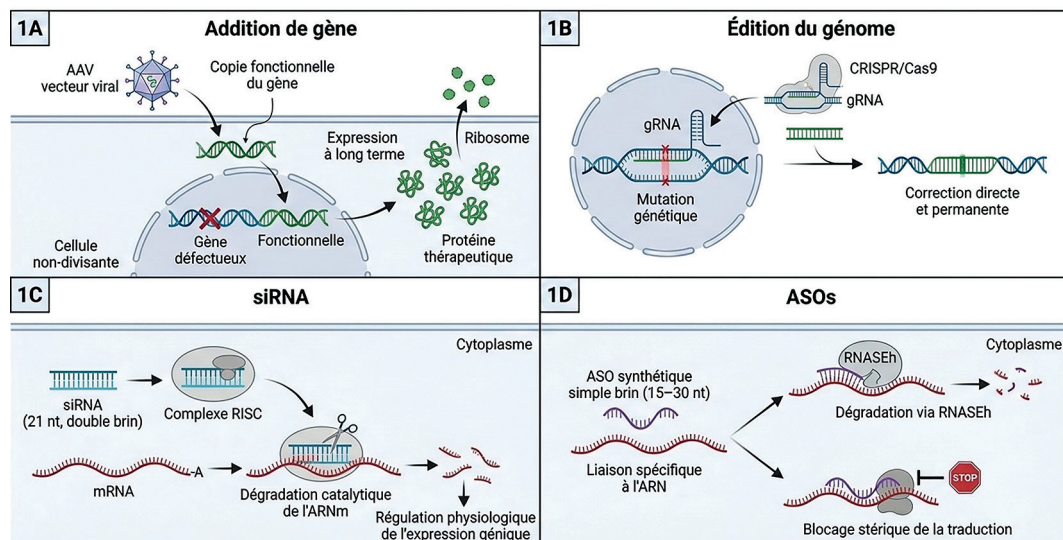
TABLEAU 2 Exemples de thérapies approuvées par la FDA et l'EMA pour les maladies rares

AAV: virus adéno-associé; ASO: oligonucléotide antisens; CRISPR-Cas9: clustered regularly interspaced short palindromic repeats-associated protein 9; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; RNase H: ribonucléase H; siRNA: small interfering RNA; SLA: sclérose latérale amyotrophique.

Technologie	Nom du médicament	Maladie/indication	Année d'approbation	Références
AAV	Luxturna (voretigène néparvovec)	Dystrophie rétinienne héréditaire (mutation RPE65)	2017 (FDA)	6
	Upstaza (éladocagène exuparvovec)	Déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques	2022 (EMA)	
	Beqvez (fidanacogène élaparvovec), Hemgenix (étranacogène dézaparvovec)	Hémophilie B	2024 (EMA), 2022 (FDA)	
	Roctavian (valoctocogène roxaparvovec)	Hémophilie A	2022 (EMA)	
	Zolgensma (onasémnogène abéparvovec)	Amyotrophie spinale	2019 (FDA)	
	Elevidys (délandistrogène moxéparvovec)	Dystrophie musculaire de Duchenne	2023 (FDA)	
ASO – RNase H	Inotersen (Tegsedi), éplontersen (Wainua)	Polyneuropathie liée à l'amylose à transthyrétine héréditaire	2018, 2023 (FDA)	14
	Tofersen (Qalsody)	SLA avec mutation du gène <i>SOD1</i>	2023 (FDA)	
ASO – modulation de l'épissage	Casimersen (Amondys 45), étéplirsén (Exondys 51), golodirsén (Vyondys 53), viltolarsén (Viltepso)	Dystrophie musculaire de Duchenne (saut des exons 45, 51, 53, 53)	2021, 2016, 2019, 2020 (FDA)	5
	Nusinersén (Spinraza)	Amyotrophie spinale	2016 (FDA)	
CRISPR-Cas9 (ex vivo)	Exagamglogène autotemcel (Casgevy)	Drépanocytose, bêta-thalassémie	2023 (UK MHRA)	5
siRNA	Donidalorsén (Dawnzera)	Angioœdème héréditaire	2025 (FDA)	15
	Fitusiran (Qfitlia)	Hémophilie A/B	2025 (FDA)	
	Givosiran (Givlaari)	Porphyrie hépatique aiguë	2019 (FDA)	
	Inclisiran (Leqvio)	Hypercholestérolémie familiale, maladie cardiovasculaire athérosclérotique	2021 (FDA)	
	Lumasiran (Oxlumo), nédosiran (Rivfloza)	Hyperoxalurie primitive de type 1	2020, 2025 (FDA)	
	Patisiran (Onpatro), vutrisiran (Amvuttra)	Polyneuropathie liée à l'amylose à transthyrétine héréditaire	2018, 2022 (FDA)	
	Plozasiran (Redempro)	Syndrome de chylomicronémie familiale	2025 (FDA)	

FIG 1 Différents types de thérapies géniques et oligonucléotidiques

AAV: virus adéno-associé; ARNm: ARN messager; ASO: oligonucléotide antisens; CRISPR-Cas9: clustered regularly interspaced short palindromic repeats-associated protein 9; gRNA: RNA guide; RISC: RNA-induced silencing complex; RNase H: ribonucléase H; siRNA: small interfering RNA.



(Créée avec FigureLabs).

maladie. Elles restent toutefois encore majoritairement expérimentales, en raison des risques d'effets hors cible, de la difficulté de délivrance et de la variabilité des mécanismes de réparation. Casgevy, première thérapie CRISPR approuvée par la FDA (décembre 2023), repose sur une édition ex vivo des cellules souches CD34+ autologues pour réactiver l'hémoglobine fœtale chez les patients atteints de drépanocytose et de bêta-thalassémie.⁵

Modulation de l'expression génique par oligonucléotides thérapeutiques

Certaines approches visent à moduler l'expression d'un gène sans modifier directement la séquence d'ADN, par exemple via l'interférence ARN (siRNA) ou les ASO.⁷

Petits ARN interférents (figure 1C)

Les siRNA sont des molécules double brin d'environ 21 nucléotides qui recrutent le complexe RISC (RNA-induced silencing complex) pour dégrader l'ARN messager (ARNm). Contrairement aux ASO, une seule molécule de siRNA peut dégrader plusieurs ARNm cibles, ce qui confère une efficacité prolongée. En revanche, leur administration nécessite l'utilisation de nanoparticules lipidiques, ce qui limite leur utilisation thérapeutique essentiellement au foie.⁸ De plus, le mécanisme d'action des siRNA est limité par la dégradation de l'ARNm et s'applique donc uniquement aux mutations «gain de fonction». Plusieurs exemples de thérapies par siRNA approuvées par la FDA sont présentés dans le **tableau 2**.

ASO: applications (figure 1D)

Les ASO constituent une classe thérapeutique en plein essor, reposant sur des molécules synthétiques simple brin de 15 à 30 nucléotides capables de se lier spécifiquement à l'ARN. Ces molécules présentent plusieurs avantages: spécificité élevée, possibilité de développement rapide, versatilité et

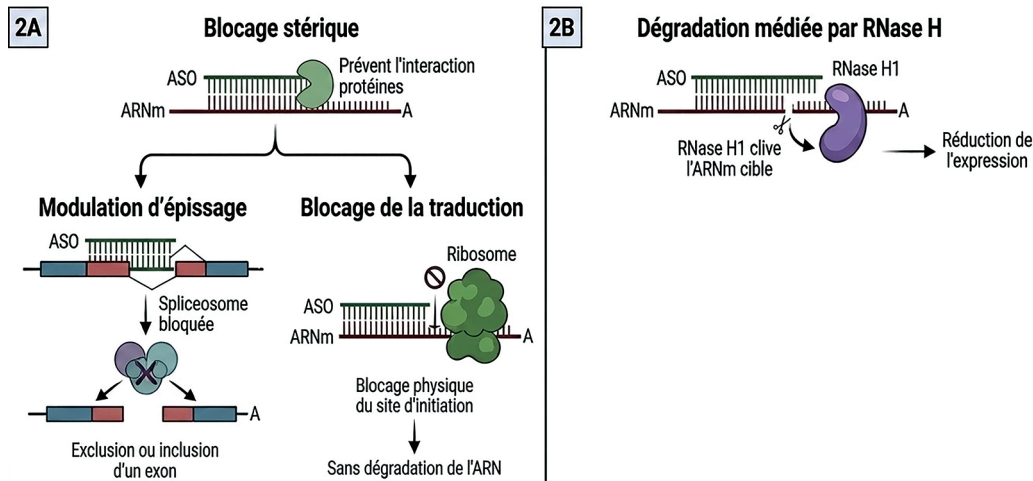
adaptabilité à des mutations individuelles. Toutefois, elles nécessitent souvent des administrations répétées et leur distribution tissulaire reste un défi.⁹ Les ASO peuvent aujourd'hui cibler des pathologies hépatiques, du système nerveux central, et ophtalmologiques.

ASO: mécanismes d'action (figure 2)

1. Dégradation médiée par ribonucléase H: cette approche est utilisée pour diminuer l'expression de la protéine cible lorsque le mécanisme génétique impliqué correspond à un gain de fonction toxique, le but étant de diminuer l'expression de cet allèle.⁹ Des exemples de thérapies approuvées qui exploitent ce mécanisme incluent l'inotersen et l'éplontersen (gène *TTR*, amyloïdose héréditaire), ainsi que le tofersen (gène *SOD1*, sclérose latérale amyotrophique). (figure 2B)
2. Blocage stérique: le lien des ASO à leur séquence cible crée une obstruction physique qui empêche l'interaction avec des protéines.⁹ (figure 2A) Cette approche est utilisée dans les situations suivantes:
 - Modulation d'épissage: cette approche peut être exploitée pour supprimer l'impact néfaste des variants à gain de fonction ou des variants induisant un décalage du cadre de lecture spécifiques au patient. L'éteplirsén, utilisé pour traiter la dystrophie musculaire de Duchenne, est un exemple de thérapie utilisant cette approche.
 - La stratégie d'induction d'un saut d'«exons poisons», qui sont physiologiquement exprimés dans les cellules, peut être exploitée afin d'augmenter l'expression des isoformes de type sauvage. Cette approche est par exemple utilisée par le milasen pour la maladie de Batten (gène *CLN7*) et par le zorevunersen pour le syndrome de Dravet (gène *SCN1A*).⁴ Un exemple d'ASO induisant l'inclusion d'exons alternatifs pour restaurer la production de la protéine sauvage est le nusinersén, utilisé pour traiter l'atrophie musculaire spinale (gène *SMN1*).³

FIG 2 Différents mécanismes d'action des ASO

ARNm: ARN messenger; ASO: oligonucléotide antisens.



(Créée avec FigureLabs).

- Blocage stérique de la traduction: les ASO peuvent induire une inhibition physique de la traduction sans dégradation de l'ARN, par blocage stérique au niveau des sites clés pour la traduction (par exemple, site d'initiation ou site de terminaison).³ Cette approche peut être utilisée pour augmenter ou diminuer l'expression d'une protéine cible. Ce mécanisme est très prometteur et est exploré dans le cadre de la chorée de Huntington ou de la sclérose latérale amyotrophique, où l'accumulation protéique est toxique.
- Pour d'autres pathologies causées par un arrêt prématuré de la lecture de l'ARNm, certains ASO expérimentaux peuvent permettre de contourner un codon STOP intrus. À ce jour, il n'existe aucune thérapie approuvée qui repose sur ce mécanisme d'action.⁷

ENJEUX RÉGLEMENTAIRES, ÉTHIQUES ET ÉCONOMIQUES

Malgré des avancées prometteuses et des succès thérapeutiques pionniers, le développement des thérapies ciblées pour les maladies nanorares fait face à des difficultés majeures, notamment réglementaires, financières et éthiques.

La voie réglementaire conventionnelle pour les traitements innovants et personnalisés est inadaptée aux essais cliniques des approches «N-of-1» (traitement personnalisé pour un seul patient), qui comprennent les ASO.¹⁰ En effet, les essais cliniques randomisés en double aveugle contrôlés par placebo ne sont pas applicables aux thérapies personnalisées par ASO, en raison du nombre restreint de patients disponibles pour de tels essais. Par ailleurs, la nature personnalisée de ces thérapies rend la standardisation des mesures de sécurité et d'efficacité plus complexe. De plus, la forte hétérogénéité des maladies ultrarares requiert souvent des choix de critères d'évaluation spécifiques à chaque patient, ce qui complexifie encore davantage la comparaison entre différents patients.

Le développement pionnier des traitements innovants évoqués plus haut a démontré la nécessité d'une voie réglementaire spécifique pour les thérapies «N-of-1», qui sont souvent nécessaires en urgence afin d'éviter une détérioration dramatique de l'état de santé, voire le décès, du patient.

Aux États-Unis, la FDA développe activement des voies réglementaires et des directives spécifiques pour les thérapies «N-of-1», notamment les ASO et les thérapies géniques de type CRISPR. Actuellement, l'utilisation de traitements avec des ASO spécifiques requiert la soumission d'une «investigational new drug application» spécifique auprès de la FDA. Toutefois, de nouvelles directives ont été publiées en février 2026 dans le but de permettre une approbation rapide de thérapies individualisées lorsque des essais contrôlés randomisés ne sont pas possibles. Ces directives sont basées sur l'approche «plausible mechanisms», c'est-à-dire sur un mécanisme d'action biologique plausible plutôt que sur des essais cliniques traditionnels.¹¹

En Europe, l'autorisation des médicaments innovants est régie par l'EMA. Néanmoins, le cadre européen pour les produits thérapeutiques avancés (advanced therapy medicinal products) n'est actuellement pas adapté pour le développement des ASO personnalisés.¹⁰ Il existe deux voies alternatives:

1. Les programmes d'usage compassionnel permettent aux patients atteints d'une maladie chronique, gravement invalidante ou mettant leur vie en danger d'avoir accès à des médicaments en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché centralisée.
2. L'usage pour un patient désigné (named patient setting) permet la fourniture de médicaments non autorisés à des patients individuels afin de «répondre à des besoins particuliers». Dans ce cadre, le médecin traitant peut prescrire un traitement expérimental qui peut être éthiquement justifié, à condition qu'il n'existe aucune autre thérapie approuvée pour la maladie en question (Déclaration de Helsinki, paragraphe 37).

Il est important de noter que si l'Union européenne accorde ces deux exceptions à l'autorisation de mise sur le marché centralisée, il appartient aux États membres de créer le cadre juridique nécessaire à leur mise en œuvre.^{10,12}

En Suisse, l'autorité compétente pour les essais cliniques de thérapies géniques est la division Advanced Therapy Medicinal Products de Swissmedic. La dénomination «thérapie génique» concerne spécifiquement l'introduction de gènes spécifiques dans les cellules d'un patient (thérapie génique somatique), tandis que la modification du patrimoine génétique (thérapie génique germinale) est interdite en Suisse. Plusieurs médicaments basés sur les ASO sont autorisés par Swissmedic, notamment le traitement ciblé contre l'amyotrophie spinale (nusinersen (Spinraza)), qui est pris en charge en Suisse par l'assurance-maladie (loi fédérale sur l'assurance-maladie) ou par l'assurance-invalidité, sous réserve de critères stricts. Afin d'encourager le développement d'approches thérapeutiques innovantes prometteuses et de faciliter leur accès aux patients, Swissmedic a prévu de préparer une nouvelle directive dans le but d'introduire des allègements dans la procédure d'autorisation de nouveaux ATMB.

Par ailleurs, tout médecin disposant d'une autorisation cantonale de pratiquer est autorisé à importer, en petites quantités, un médicament à usage humain prêt à l'emploi non autorisé en Suisse, à condition qu'il ait notamment effectué une analyse des risques visant à confirmer la pertinence de l'utilisation et en a communiqué les résultats aux autorités cantonales compétentes avant de procéder à l'importation; et que ce médicament soit autorisé dans le cadre d'un essai clinique par un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent (art. 49, OAMéd; RS 812.212.1).

PERSPECTIVES ET CONCLUSION

La fondation n-Lorem (États-Unis) et la fondation EspeRare (Suisse) ont récemment annoncé une collaboration straté-

gique afin de donner accès aux ASOs de n-Lorem aux patients atteints de maladies génétiques rares en Suisse, puis en Europe.² L'objectif de cette collaboration est de surmonter les obstacles réglementaires, opérationnels et diagnostiques qui limitent l'accès aux traitements génétiques personnalisés à l'extérieur des États-Unis. Le Service de médecine génétique et le Service de neuropédiatrie des HUG collaborent activement avec ces deux fondations afin que les patients suisses atteints de maladies génétiques rares puissent également accéder à ces médicaments personnalisés novateurs.

Conflit d'intérêts: les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Utilisation de l'IA: les auteurs ont déclaré avoir utilisé la plateforme IA www.figurelabs.ai/ pour les figures 1 et 2. Ils ont validé la version finale de l'article.

Sous licence: CC BY-NC-ND, avec respect de l'embargo tel qu'indiqué sur revmed.ch (bit.ly/49yKwM5).

ORCID ID:

R. Van Heurck: <https://orcid.org/0000-0002-1144-2846>

E. Hammar: <https://orcid.org/0000-0002-3267-2202>

C. Marconi: <https://orcid.org/0000-0002-1210-3969>

C. Korff: <https://orcid.org/0000-0002-3328-7680>

M. Abramowicz: <https://orcid.org/0000-0003-0623-8768>

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les thérapies géniques offrent une option ciblée pour des maladies rares sans traitement, en agissant directement sur l'ARN ou l'ADN.
- Elles permettent de corriger, réduire ou compenser l'effet d'un gène pathogène, avec un impact potentiel durable.
- Les oligonucléotides antisens et les petits ARN interférents ont déjà démontré des bénéfices cliniques dans plusieurs maladies génétiques sévères.
- Les approches personnalisées, de type «N-of-1», rendent possible un traitement même pour un seul patient.
- Elles ouvrent ainsi une voie thérapeutique pour des pathologies auparavant considérées comme incurables.

1 **Laufer MC, van Roon-Mom W, Aartsma-Rus A, Collaborative N. Possibilities and limitations of antisense oligonucleotide therapies for the treatment of monogenic disorders. *Commun Med (Lond)*. 2024 Jan 5;4(1):6. DOI: 10.1038/s43856-023-00419-1.

2 *n-Lorem. n-Lorem and EspeRare announce European collaboration to expand access to individualized ASO Therapies for Rare Genetic Diseases [En ligne]. 12 janvier 2026. Disponible sur: www.nlorem.org/n-lorem-and-esperare-announce-european-collaboration/

3 **Crooke ST, Baker BF, Crooke RM, Liang XH. Antisense technology: an overview and prospectus. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Jun;20(6):427-53. DOI: 10.1038/s41573-021-00162-z.

4 *Kim J, Hu C, Moufawad El Achkar C, et al. Patient-Customized Oligonucleotide Therapy for a Rare Genetic Disease. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1644-52.

DOI: 10.1056/NEJMoa1813279.

5 *Salomonsson SE, Clelland CD. Building CRISPR Gene Therapies for the Central Nervous System: A Review. *JAMA Neurol*. 2024 Mar 1;81(3):283-90. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.4983.

6 Byrne BJ, Flanigan KM, Matesanz SE, et al. Current clinical applications of AAV-mediated gene therapy. *Mol Ther*. 2025 Jun 4;33(6):2479-516. DOI: 10.1016/j.jymthe.2025.04.045.

7 Barresi V, Musmeci C, Rinaldi A, Condorelli DF. Transcript-Targeted Therapy Based on RNA Interference and Antisense Oligonucleotides: Current Applications and Novel Molecular Targets. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 9;23(16):8875. DOI: 10.3390/ijms23168875.

8 Ranasinghe P, Addison ML, Dear JW, Webb DJ. Small interfering RNA: Discovery, pharmacology and clinical development-An introductory review. *Br J Pharmacol*. 2023 Nov;180(21):2697-720. DOI: 10.1111/bph.15972.

9 **Sang A, Zhuo S, Bochanis A, et al. Mechanisms of Action of the US Food and Drug Administration-Approved Antisense Oligonucleotide Drugs. *BioDrugs*. 2024 Jul;38(4):511-26. DOI: 10.1007/s40259-024-00665-2.

10 *Synofzik M, van Roon-Mom WMC, Marckmann G, et al. Preparing n-of-1 Antisense Oligonucleotide Treatments for Rare Neurological Diseases in Europe: Genetic, Regulatory, and Ethical Perspectives. *Nucleic Acid Ther*. 2022 Apr;32(2):83-94. DOI: 10.1089/nat.2021.0039.

11 FDA. FDA Launches Framework for Accelerating Development of Individualized Therapies for Ultra-Rare Diseases [En ligne]. 23 février 2026. Disponible sur: www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-launches-framework-accelerating-development-individualized-therapies-ultra-rare-diseases

12 Aartsma-Rus A, van Roon-Mom W, Laufer M, et al. Development of tailored

splice-switching oligonucleotides for progressive brain disorders in Europe: development, regulation, and implementation considerations. *RNA*. 2023 Apr;29(4):446-54. DOI: 10.1261/rna.079540.122.

13 Hill SF, Meisler MH. Antisense Oligonucleotide Therapy for Neurodevelopmental Disorders. *Dev Neurosci*. 2021;43(3-4):247-52. DOI: 10.1159/000517686.

14 *Levin AA. Treating Disease at the RNA Level with Oligonucleotides. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):57-70. DOI: 10.1056/NEJMr1705346.

15 Jadhav V, Vaishnav A, Fitzgerald K, Maier MA. RNA interference in the era of nucleic acid therapeutics. *Nat Biotechnol*. 2024 Mar;42(3):394-405. DOI: 10.1038/s41587-023-02105-y.

* à lire

** à lire absolument