

SAVOIR &  
COMPRENDRE

AVANCÉES  
DE LA  
RECHERCHE

# AVANCÉES dans l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1*

- > *Amyotrophie spinale proximale liée au gène SMN1*
  - > Spinal muscular atrophy (SMA)
  - > *Amyotrophie spinale 5q*
- > *Amyotrophie spinale infantile (ASI)*
  - > *ASI de type I et II*
  - > *Maladie de Werdnig-Hoffmann*
  - > *ASI de type III*
- > *Maladie de Kugelberg-Welander*
  - > *ASI type IV*

D'origine génétique, l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* entraîne une dégénérescence des cellules nerveuses qui acheminent, de la moelle épinière aux muscles, le message commandant le mouvement : les motoneurones périphériques. La diminution du nombre de fibres musculaires, qui ne peuvent survivre sans leur innervation, entraîne un manque de force et une fonte musculaire (amyotrophie). Il existe quatre types d'amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1*, selon l'âge de début et la sévérité des signes. Trois traitements qui ciblent la cause génétique de la maladie, sont : le Spinraza®, le Zolgensma® et l'Evrysdi®.

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2023, présente les actualités de la recherche de l'année écoulée concernant l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* : résultats de suivi avec les trois médicaments commercialisés, études ou essais cliniques en cours, publications médico-scientifiques, colloques internationaux...

Il est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations concernant les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques dans l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* :

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)



## Sommaire

### Rédaction

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

### Validation

▪ Dr Maron Masingue  
Institut de Myologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris  
▪ Dr Suzie Lefebvre  
T3S – UMR 1124 INSERM  
Université de Paris - Paris Descartes, Paris  
▪ Carole André  
Direction Scientifique de l'AFM-Téléthon, Évry

<b>L'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1, en résumé.....</b>	<b>5</b>
Trois traitements innovants.....	8
Des recommandations de prise en charge .....	8
Un protocole national de diagnostic et de soins.....	8
<b>Mieux comprendre les essais cliniques.....</b>	<b>9</b>
De multiples stratégies thérapeutiques .....	9
Une forte motivation à participer aux essais cliniques.....	9
Les essais cliniques des médicaments en France .....	10
<b>Le Spinraza® (nusinersen) .....</b>	<b>11</b>
Un oligonucléotide antisens.....	11
En France, un traitement remboursé dans la SMA de type I, II et III.....	12
Des essais en cours.....	12
De nouveaux résultats avec le Spinraza® .....	12
À long terme.....	12
Sur la force des bras .....	12
Sur le plan respiratoire et/ou bulbaire.....	13
Sur la scoliose.....	13
Chez les adolescents et les adultes .....	13
Suite au confinement lié à la Covid-19.....	13
Associé à la kinésithérapie .....	14
À la recherche d'un profil de réponse au Spinraza® .....	14
Des molécules impliquées dans l'inflammation .....	14
Des micro-ARN.....	14
Des voies métaboliques activées.....	14
Un premier bilan positif des injections intrathécales de Spinraza® .....	15
Des études observationnelles en cours.....	15
<b>Le Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec).....</b>	<b>17</b>
Un produit de thérapie génique .....	17
En Europe, une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ..	17
En France, un dispositif post-ATU.....	18
... et l'avis de la Haute Autorité de Santé sur le remboursement.....	18
Des essais en cours.....	18
De nouveaux résultats avec le Zolgensma® .....	19
Des effets positifs durables.....	19
Encore plus efficace en présymptomatique.....	20
Des bénéfices également par voie intrathécale .....	21
En relai du Spinraza® ou de l'Evrysdi® .....	21
Quelques effets secondaires graves mais rares.....	22
Retour d'expérience chez des enfants de plus de 8,5 kg .....	22
Thérapie génique et système immunitaire .....	22
Une étude de suivi à long terme.....	23
<b>L'Evrysdi® (risdiplam) .....</b>	<b>24</b>
Une petite molécule administrée par voie orale.....	24
En Europe, une autorisation de mise sur le marché .....	24
En France, le risdiplam remboursé et délivré en pharmacie .....	24
Quatre essais en cours .....	25
De nouveaux résultats avec l'Evrysdi® .....	25
À plus long terme .....	25
Dans le cadre d'accès élargi .....	26



<b>Des essais associant deux traitements .....</b>	<b>27</b>
Étude RESPOND .....	27
Essai ASCEND .....	27
Essai STRENGTH .....	27
Essai MANATEE.....	28
Essai RESILIENT.....	28
Essais TOPAZ et SAPPHIRE, avec l'apitegromab.....	29
Essai TOPAZ.....	29
Essai SAPPHIRE .....	29
<b>D'autres essais cliniques ciblant la jonction neuromusculaire .....</b>	<b>31</b>
La pyridostigmine .....	31
L'amifampridine.....	32
<b>Des études cliniques dans l'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1 .....</b>	<b>33</b>
Une étude d'histoire naturelle de la SMA de type I .....	33
Des études sur les manifestations de la maladie .....	33
D'autres études observationnelles en cours .....	34
<b>Des bases de données .....</b>	<b>36</b>
Le registre SMA France.....	36
Une base de données aux États-Unis .....	37
Un registre britannique .....	37
Le Registre européen de patients atteints de SMA.....	38
Une base de données de patients sous traitement.....	38
L'observatoire allemand SMARtCARE.....	38
<b>Le dépistage néonatal.....</b>	<b>40</b>
Traiter au plus tôt .....	40
Le projet DEPISMA en France .....	40
Des expériences de dépistage néonatal dans le monde.....	40
Aux États-Unis .....	41
Au Japon.....	41
En Italie.....	41
En Allemagne.....	41
<b>D'autres avancées médico-scientifiques.....</b>	<b>43</b>
D'autres pistes thérapeutiques à l'étude .....	43
Quelques exemples de stratégies thérapeutiques .....	43
L'édition de base .....	43
La moxifloxacine, un antibiotique .....	44
Agir sur les mitochondries .....	44
Cibler la jonction neuromusculaire.....	44
Agir en complément d'un autre traitement .....	45
Une anomalie génétique rare .....	45
D'autres résultats d'études cliniques.....	46
Deux études sur la ventilation en France .....	46
L'IRM pour mesurer l'impact de la perte motoneuronale .....	47
Des douleurs de la hanche chez les enfants non ambulants .....	47
Un effet de genre dans la maladie ? .....	47
Un régime adapté contre la constipation .....	47
Un retour d'expérience avec un exosquelette.....	48
Une prévalence nationale de la SMA en Italie.....	48

\*  
\*      \*



### Trois médicaments disponibles en France

Jun 2017 <b>Spinraza®</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Un oligonucléotide antisens</li><li>• Disponible dans la SMA présymptomatique, SMA de type I, II et III</li></ul>
Mai 2020 <b>Zolgensma®</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Un produit de thérapie génique</li><li>• Disponible dans la SMA présymptomatique, SMA de type I et II</li></ul>
Mars 2021 <b>Evrysdi®</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Une petite molécule</li><li>• Disponible dans la SMA de type I, II et III</li></ul>

© AFM-Téléthon

### Un champ de recherche actif

**684** articles scientifiques

publiés entre mai 2022 et mai 2023

(Source : PubMed)

**100** essais cliniques

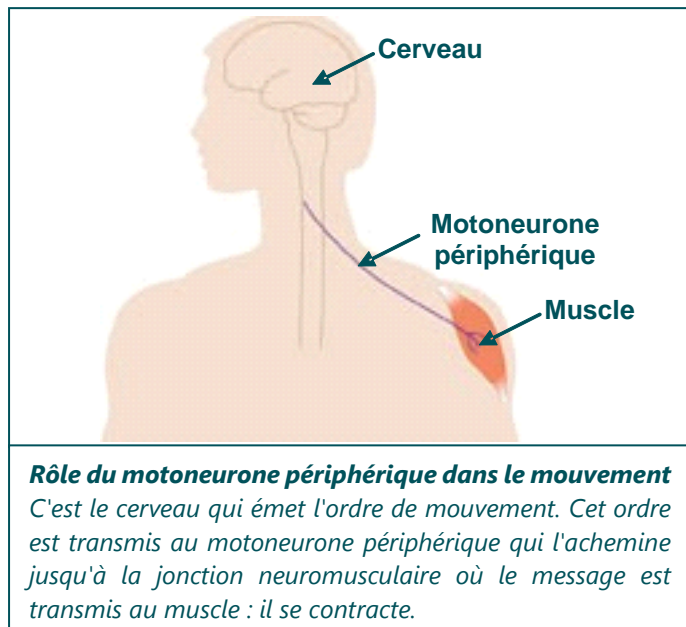
en cours ou en préparation dans le monde au 31 mai 2023

(Source : ClinicalTrials.gov)



## L'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1, en résumé

Les amyotrophies spinales sont des maladies neuromusculaires rares d'origine génétique. Elles sont dues à des anomalies de l'ADN et touchent les motoneurones périphériques.



Parmi les différentes formes d'amyotrophie spinale d'origine génétique, les **amyotrophies spinales proximales** ont la particularité de toucher en premier les muscles des membres les plus proches du tronc (muscles proximaux), comme les muscles des épaules et ceux des hanches.

La **forme la plus fréquente** d'amyotrophie spinale proximale est celle **liée au gène SMN1 (SMA)**. Il en existe plusieurs types (de I à IV) selon l'âge de début de la maladie et l'importance du déficit de force musculaire.

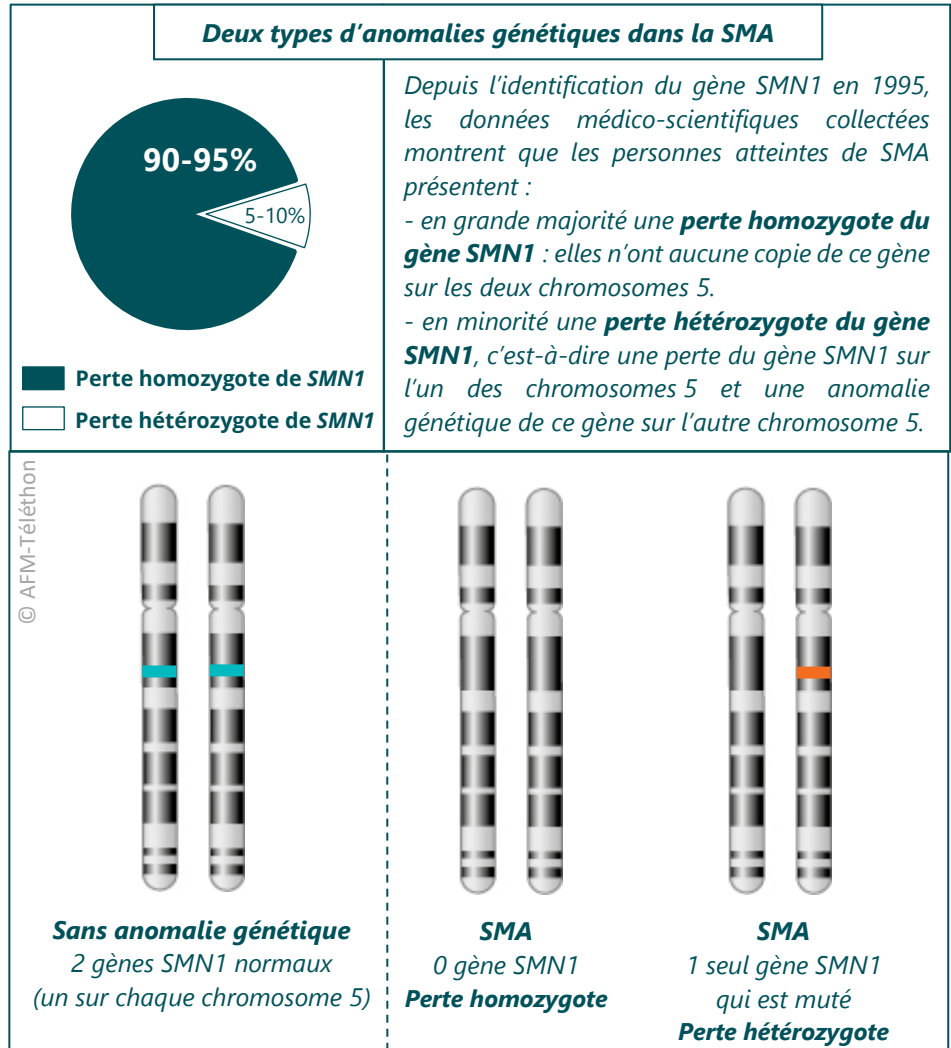
### Un défaut du gène SMN1 en cause

L'amyotrophie spinale proximale liée au gène SMN1 (SMA pour *Spinal muscular atrophy*) est due à des anomalies génétiques dans le **gène SMN1**, localisé sur le chromosome 5. Elles se transmettent selon un mode autosomique récessif.

Les **maladies d'origine génétique** sont des maladies dues à des anomalies de l'ADN, c'est-à-dire de l'information qui détermine le fonctionnement biologique de notre organisme et qui est présente dans nos cellules sous forme de chromosomes. Nous l'héritons de nos parents et nos enfants héritent de la nôtre. C'est pourquoi les maladies génétiques sont souvent familiales, (plusieurs membres d'une même famille atteints par la maladie génétique).

Un **motoneurone** est un neurone (cellule nerveuse) qui transmet/achemine les ordres de motricité (sous forme d'influx nerveux) du cerveau et de la moelle épinière vers les muscles qui effectuent le mouvement commandé. Les motoneurones centraux, situés dans le cerveau, intègrent et acheminent les influx nerveux du cerveau et du cervelet vers la moelle épinière. Les motoneurones périphériques reçoivent l'influx nerveux des motoneurones centraux et les acheminent aux muscles.

Une maladie héréditaire est transmise sur le **mode récessif** lorsque la personne malade a ses deux copies du gène - celle reçue de son père et celle reçue de sa mère - porteuses d'une anomalie génétique. La maladie ne se manifeste que lorsque les deux copies du gène sont altérées.



La perte complète du gène SMN1 ou les anomalies dans ce gène entraînent une dégénérescence des motoneurones périphériques.

Le gène SMN1 code une protéine cruciale, **la protéine de survie des motoneurones SMN** (pour *Survival Motor Neuron*). Dans la SMA, les anomalies du gène SMN1 entraînent l'arrêt de la fabrication de cette protéine.

La **protéine SMN** est retrouvée dans toutes les cellules (on dit qu'elle est ubiquitaire) mais on ne sait pas encore comment le déficit de protéine SMN conduit particulièrement à la dégénérescence des motoneurones périphériques.

**Un gène SMN2 en une ou plusieurs copies**

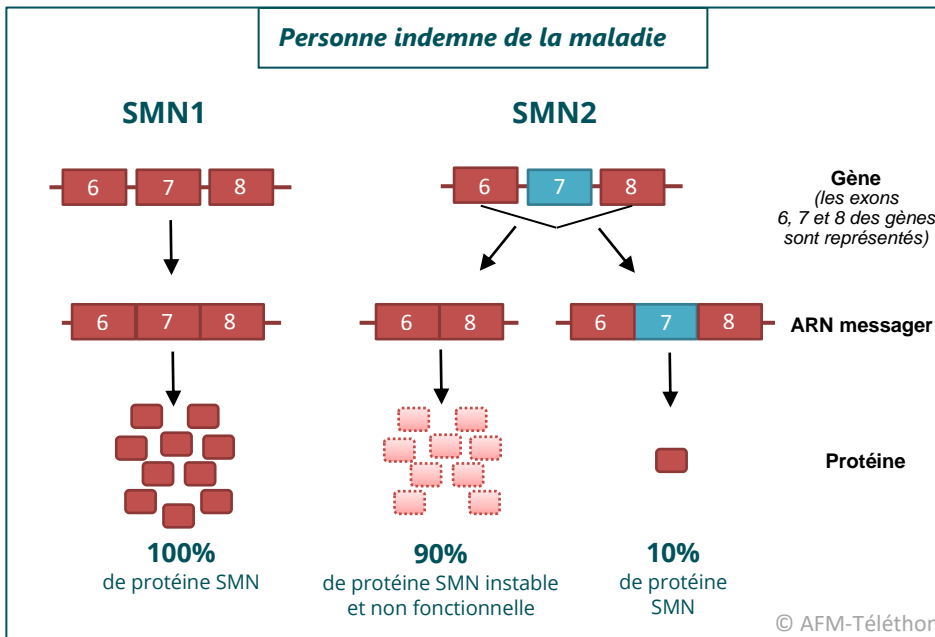
Chez toutes les personnes atteintes de SMA et chez 95% de la population générale, il existe à côté du gène SMN1, un **gène SMN2** dont la séquence est quasiment identique. La différence se situe au niveau d'un nucléotide (une « lettre » du message génétique), situé dans une portion du gène appelée **exon 7**.

Cette variation a des conséquences majeures sur la production de protéine SMN : alors que le gène SMN1 permet la synthèse d'une protéine SMN complète, fonctionnelle et en quantité suffisante, le gène SMN2 conduit à la production majoritaire (90%) d'une protéine SMN raccourcie, fragile, peu

*Les gènes sont structurés en une alternance de séquences codantes, les **exons**, et de séquences non codantes, les **introns**. Les exons sont les portions du gène qui sont utilisées par la machinerie cellulaire comme guide de montage pour la fabrication de la protéine.*

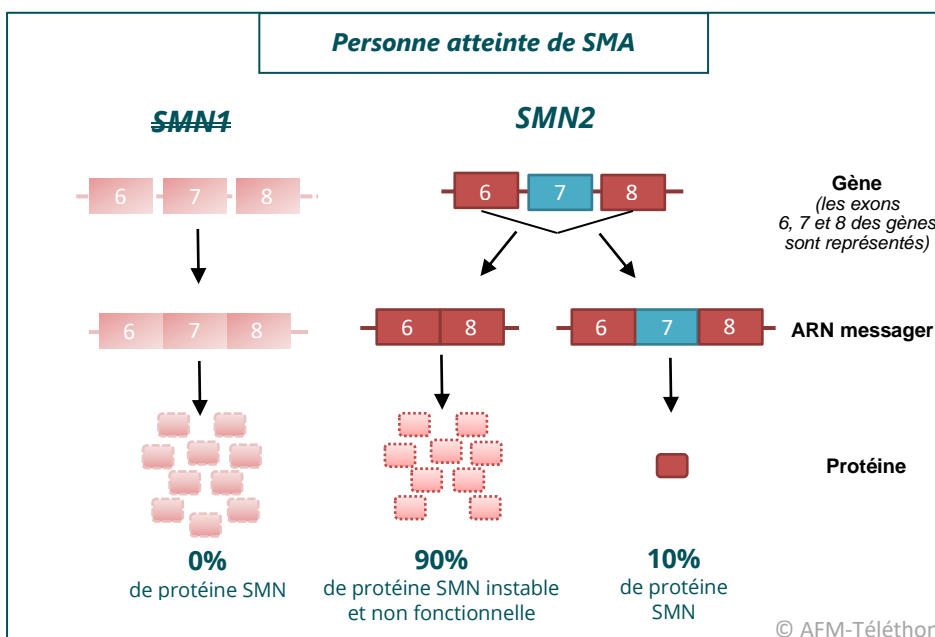


fonctionnelle, rapidement détruite, et en moindre quantité (10%) d'une protéine SMN normale, identique à celle produite par le gène SMN1.



**Le gène SMN1, le gène SMN2 et la protéine SMN chez les personnes indemnes de la maladie**

Habituellement, le gène SMN1 permet de fabriquer la protéine SMN en quantité suffisante.



**Le gène SMN1, le gène SMN2 et la protéine SMN dans la SMA**

Les personnes atteintes de SMA présentent une perte (homozygote ou hétérozygote) du gène SMN1. Elles possèdent, en revanche, au moins une copie du gène SMN2 qui diffère de SMN1 par une mutation dans l'exon 7 provoquant la fabrication :

- dans 90 % des cas, d'une protéine SMN $\Delta$ 7 instable et non fonctionnelle, à laquelle il manque la partie codée par l'exon 7 ;
- dans 10% des cas, d'une protéine SMN entière et fonctionnelle.

Le pourcentage des deux types de protéines produites peut varier selon les tissus. La quantité de SMN fonctionnelle produite grâce au gène SMN2 reste toutefois insuffisante pour compenser totalement la perte du gène SMN1.



**Un nombre de copies du gène SMN2 variable d'un individu à l'autre**

Le nombre de copies du gène SMN2 peut aller de 1 à 6 chez les personnes atteintes d'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1. En général, plus le nombre de copies du gène SMN2 est important, moins la maladie est grave. Cette dernière règle n'est cependant pas toujours vérifiée.

- Une étude espagnole menée sur plus de 3 000 personnes atteintes de SMA a décrit le nombre de copies du gène SMN2 en fonction du type de SMA.

Nombre de copies du gène SMN2	Phénotype clinique		
	SMA I	SMA II	SMA III/IV
1	7%	<1%	0%
2	73%	16%	5%
3	20%	78%	49%
4 à 6	<1%	5%	46%

*Calucho M et al. Neuromuscul Disord. 2018 March.*

**Trois traitements innovants**

Au cours de ces dernières années, trois médicaments ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1. Ils ont pour objectifs communs d'augmenter la fabrication de protéine SMN, via des mécanismes différents.

À ce jour, aucune étude n'a encore comparé l'efficacité de ces trois traitements. Le choix du traitement se discute avec le médecin.

Trois traitements disponibles dans la SMA		
<p><b>Le Spinraza®</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un <b>oligonucléotide antisens</b> qui agit sur la maturation (épissage) du gène <b>SMN2</b>.</li> <li>• Administration régulière par voie <b>intrathécale</b></li> </ul>	<p><b>Le Zolgensma®</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un <b>produit de thérapie génique</b> qui apporte, à l'aide d'un vecteur viral, le gène <b>SMN1</b></li> <li>• Administration unique par voie <b>intraveineuse</b></li> </ul>	<p><b>L'Evrysdi®</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une <b>petite molécule</b> qui agit sur la maturation (épissage) du gène <b>SMN2</b>.</li> <li>• Administration quotidienne par voie <b>orale</b></li> </ul>

© AFM-Téléthon

L'objectif des **Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS)** est d'expliquer aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée. Ils sont consultables sur le site de la Haute Autorité de Santé : [www.has-sante.fr/jcms/c\\_1340879/fr/protocole-s-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds](http://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocole-s-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds)

**Des recommandations de prise en charge**

**Un protocole national de diagnostic et de soins**

Réalisé par la Filière de santé maladies rares neuromusculaires FILNEMUS, le PNDS de l'amyotrophie spinale infantile est paru en mars 2021.

Outre **les recommandations de bonnes pratiques et les points clés médicaux**, le PNDS fournit une liste d'adresses et de sites internet utiles (comme ceux de l'AFM-Téléthon ou d'Orphanet), ainsi que les coordonnées des Centres de référence et de compétences des maladies neuromusculaires.

[HAS, mars 2021](#)





## Mieux comprendre les essais cliniques

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

Le saviez-vous ?

### Des essais cliniques en 4 phases

Le candidat médicament est évalué au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases : I, II, III et IV.

#### • Phase I : Tolérance

Le candidat-médicament est testé pour la première fois sur un petit groupe de personnes (souvent des volontaires sains) pour évaluer sa tolérance et sa distribution dans l'organisme (pharmacocinétique).

#### • Phase II : Dose optimale/Effet

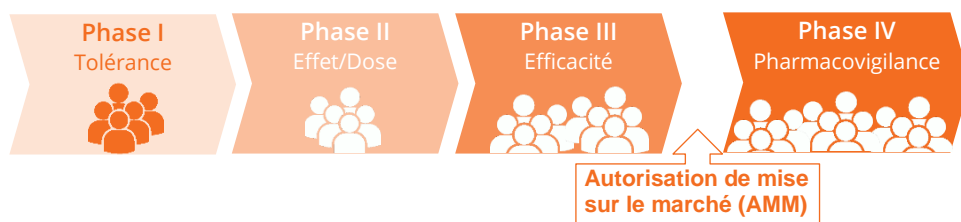
Menée sur un groupe homogène de volontaires atteints de la maladie, la phase II étudie l'innocuité et l'efficacité du produit et va déterminer la dose optimale à utiliser.

#### • Phase III : Efficacité thérapeutique

La phase III se déroule sur un plus grand nombre de participants atteints de la maladie afin de préciser son efficacité thérapeutique par rapport à un traitement existant ou un placebo. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.

#### • Phase IV : Pharmacovigilance

Conduite après la mise sur le marché, la phase IV a pour but d'affiner les connaissances sur le produit et d'identifier tout effet secondaire grave et/ou inattendu dû à son administration.



## De multiples stratégies thérapeutiques

Plusieurs stratégies thérapeutiques, à différents stades de développement, sont explorées dans l'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1.

- Certaines ont pour but d'augmenter la quantité de protéine SMN fonctionnelle :
  - en modifiant la maturation de l'ARN messager de SMN2 pour qu'il réintègre l'exon 7 manquant,
  - en apportant le gène SMN1 par thérapie génique...
- D'autres visent à protéger le motoneurone, à améliorer le fonctionnement de la jonction neuromusculaire, les performances musculaires, la prise en charge...

## Une forte motivation à participer aux essais cliniques

Une enquête de Cure SMA auprès de 70 participants a montré qu'ils semblent satisfaits de leur expérience de participation à un essai clinique. Leurs motivations reposent sur l'accès à un médicament, l'obtention d'un potentiel bénéfice clinique, d'une aide pour les autres malades. Les participants auraient toutefois souhaité recevoir davantage d'informations.

*Peterson JS et al. Neurol Ther. 2022 Sept.*

L'association **Cure SMA** est une association américaine de parents (de familles) à but non lucratif dont la mission principale est d'accélérer le développement d'un traitement de la SMA. Elle finance et dirige des programmes de recherche scientifique, finance des études ou des essais cliniques, informe et soutient les familles...

**WEB** [www.curesma.org/](http://www.curesma.org/)



Les essais cliniques des médicaments en France

TITRE DE L'ESSAI Participants	APPROCHE THÉRAPEUTIQUE	RECHERCHE PRÉCLINIQUE	DÉVELOPPEMENT CLINIQUE			ASPECT RÉGLEMENTAIRE
			PHASE I	PHASE II	PHASE III	
Essai SHINE	Thérapie du gène : Oligonucléotide ciblant SMN2	Nusinersen (Spinraza®) (Recrutement terminé)	→			• AMM européenne Juin 2017
Essai DEVOTE et phase d'extention	Thérapie du gène : Oligonucléotide ciblant SMN2	Nusinersen (Spinraza®) (Recrutement en cours)	→			• Remboursé Avril 2019
Essai SMART	Thérapie génique : AAV9-SMN1	Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®) (Recrutement en cours)	→			• AMM européenne Mai 2020
Essai de suivi à long terme	Thérapie génique : AAV9-SMN1	Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®) (Recrutement terminé)	→			• ATU de cohorte Mai 2020 • Post-ATU 2021
Essai SUNFISH	Pharmacologie : Petite molécule ciblant SMN2	Risdiplam (Recrutement terminé)	→			• AMM européenne Mars 2021 • Remboursé Avril 2022
Essai FIREFISH	Pharmacologie : Petite molécule ciblant SMN2	Risdiplam (Recrutement terminé)	→			
Essai JEWELFISH	Pharmacologie : Petite molécule ciblant SMN2	Risdiplam (Recrutement terminé)	→			



## Le Spinraza® (nusinersen)

Le Spinraza®		
<p><b>Dans le monde</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plus de 13 000 patients traités au 31 mars 2022</li> <li>• Disponible dans plus de 60 pays, y compris en Europe</li> </ul>	<p><b>En France</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prescrit dans les consultations spécialisées Maladies neuromusculaires</li> <li>• Remboursé dans la SMA I, II et III</li> </ul>	<p><b>Mode d'administration</b></p>  <p>Vertèbres lombaires</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Injections régulières par voie intrathécale entre 2 vertèbres lombaires dans le liquide céphalo-rachidien (à l'hôpital)</li> </ul> <p>© AFM-Téléthon</p>

### Un oligonucléotide antisens

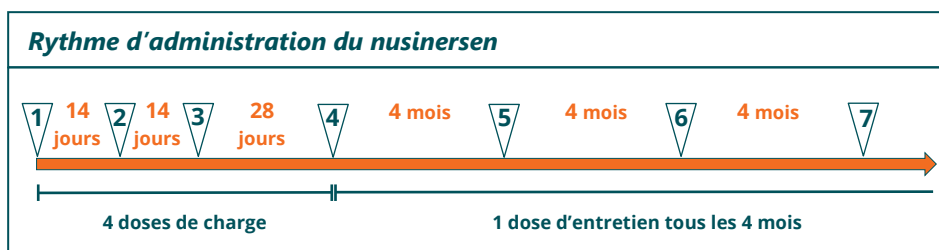
Premier traitement autorisé dans la SMA, depuis 2017 en France, le Spinraza® (nusinersen) est un oligonucléotide antisens développé par le laboratoire *Biogen* dans le but d'augmenter la production de protéine SMN fonctionnelle **en agissant sur la maturation (l'épissage) du gène SMN2**.

- Comme les oligonucléotides antisens ne traversent pas la barrière entre la circulation sanguine et le système nerveux central (la barrière hémato-encéphalique), le Spinraza® est injecté directement dans le liquide céphalo-rachidien entre deux vertèbres lombaires, par voie intrathécale (comme pour une ponction lombaire) afin de pouvoir atteindre la moelle épinière et le cerveau.

**La barrière hémato-encéphalique**

La barrière hémato-encéphalique sépare le système nerveux central (cerveau et moelle épinière) du reste de l'organisme. Elle se compose pour l'essentiel des cellules qui tapissent l'intérieur des petits vaisseaux (ou capillaires) cérébraux, étroitement soudées les unes aux autres. Les capillaires cérébraux sont eux-mêmes enveloppés dans les prolongements de cellules nerveuses (les astrocytes), qui participent à la barrière hémato-encéphalique. Cette barrière exerce un rôle protecteur pour le système nerveux central. Elle laisse passer vers le cerveau et la moelle épinière des composés utiles, comme le glucose. A contrario, elle limite ou empêche le passage de germes, de substances toxiques et de nombreux médicaments.

- Le Spinraza® permet une réexpression de la protéine SMN dans les motoneurons avec un bénéfice clinique réel mais d'importance variable selon le type de SMA et l'âge de début du traitement.



Un **oligonucléotide antisens (ASO)** est un fragment d'ADN, généralement synthétisé en laboratoire qui se lie spécifiquement à un ARN messager naturel (la séquence de l'oligonucléotide antisens est complémentaire de celle de l'ARN messager). Il peut ainsi modifier à un endroit précis l'ARN messager (saut ou incorporation d'exon(s) en intervenant à l'étape de sa maturation (l'épissage).

L'**épissage** est une étape de la fabrication des protéines. Dans la première étape, la transcription, le message du gène est "transcrit" en pré-ARN messager (un peu comme une photocopie de la région d'ADN qui porte le gène). Dans la seconde étape, l'épissage, l'ARN messager est "épissé" : certaines parties (les introns) sont coupées et les morceaux restants (les exons) sont réunis en un seul brin d'ARN messager mature qui ne contient que les informations nécessaires pour guider la synthèse de la protéine.



### En France, un traitement remboursé dans la SMA de type I, II et III

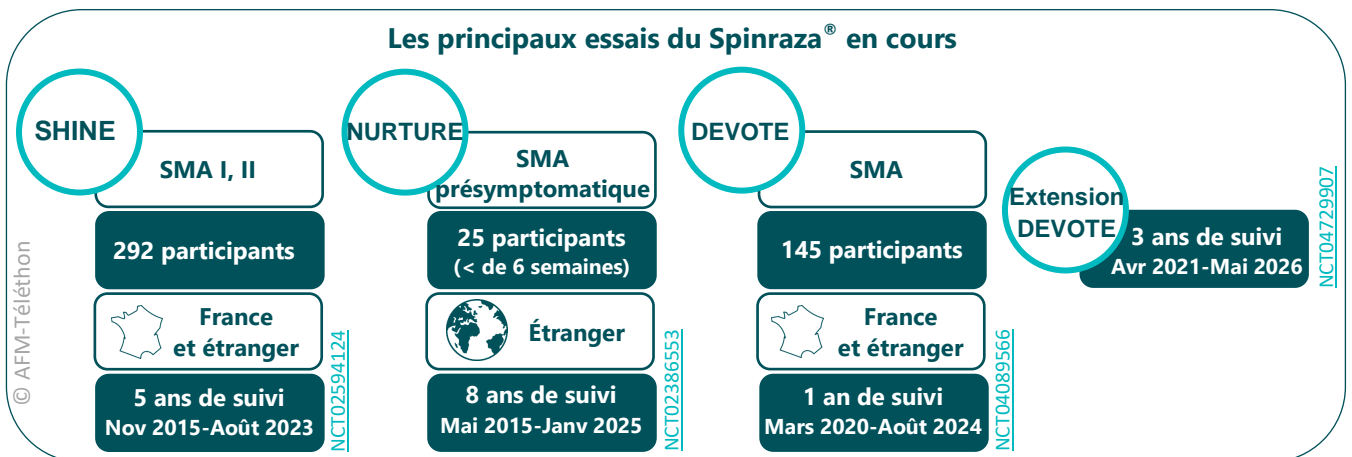
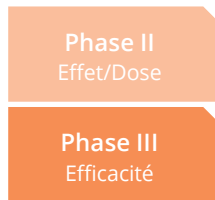
En France, le Spinraza® est prescrit au sein des consultations spécialisées dans les Maladies neuromusculaires après avis d'une RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire). Il est remboursé pour les personnes atteintes de SMA de type I, II et III.

**WEB** [http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2019/04/cir\\_44554.pdf](http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2019/04/cir_44554.pdf)

### Des essais en cours

Parallèlement, plusieurs essais cliniques avec comme promoteur le laboratoire *Biogen* se poursuivent pour continuer à évaluer les effets du Spinraza® selon le type de SMA, l'âge au début du traitement, la durée du traitement... Il s'agit de :

- l'**essai SHINE**, qui est la phase d'extension en ouvert des essais ENDEAR (chez des nourrissons atteints de SMA de type I) et CHERISH (chez des enfants atteints de SMA de type II), avec pour but d'étudier la tolérance et la sécurité d'utilisation du Spinraza® à long terme,
- l'**essai NURTURE**, de phase II, dans la SMA présymptomatique,
- l'**essai DEVOTE**, de phase II/III pour tester si une plus forte dose de Spinraza® que celle utilisée actuellement serait bien tolérée et plus efficace,
- **une phase d'extension de l'essai DEVOTE**, pour évaluer les effets de plus fortes doses du Spinraza® à plus long terme.



### De nouveaux résultats avec le Spinraza®

Plusieurs études ont évalué les effets du Spinraza® (nusinersen) à plus ou moins long terme et sur différentes fonctions, dans le cadre d'essais cliniques ou en collectant des données en vie réelle de patients sous traitement.

#### À long terme

- Dès un an de traitement, et pour certaines études jusque quatre ans de suivi, le Spinraza® continue d'être bien toléré et de stabiliser ou d'améliorer le développement moteur d'enfants atteints de SMA de type I, II ou III.

*Scheijmans FEV et al. Brain Commun. 2022 Oct. Pane M et al. Eur J Neurol. 2023 Mars.*

#### Sur la force des bras

- Une étude du Spinraza® en vie réelle a montré une stabilisation, voire une amélioration, de la force motrice de 256 personnes atteintes de SMA de type II ou III non ambulantes. Sur une durée d'un an à trois ans de traitement, la fonction motrice est restée stable dans 70% des cas et s'est



améliorée chez près d'un quart des participants. Dans la quasi-totalité des cas, la force des bras ne s'est pas détériorée. Elle s'est améliorée chez près d'un tiers d'entre eux, y compris chez les plus âgés.

[Pechmann A et al. Orphanet J Rare Dis. 2022 Oct.](#)

### Sur le plan respiratoire et/ou bulbaire

Si les effets du Spinraza® sont bénéfiques sur la fonction motrice, ils sont plus mitigés concernant les fonctions respiratoire et bulbaire.

- Quelques améliorations de la fonction respiratoire ont pu être rapportées sous Spinraza® mais une grande majorité des travaux publiés récemment montre que les patients atteints de SMA déjà sous assistance respiratoire au début du traitement par Spinraza® continuent d'en être dépendants au cours du temps.

[Hepkaya E et al. Pediatr Int. 2022 Janv.](#)

[Panagiotou P. Children \(Basel\). 2022 Août.](#)

[Xiao L et al. Pediatr Pulmonol. 2023 Janv.](#)

- L'analyse des données collectées par l'observatoire germanophone SMARTCARE de 143 personnes âgées de moins de 18 ans atteintes de SMA à début précoce et n'ayant pas acquis la station assise avant la mise sous Spinraza® a mis en évidence une amélioration motrice claire mais avec moins d'effets sur le plan respiratoire et la déglutition.

[Pechmann A et al. Brain. 2022 Juil.](#)

- Une étude menée auprès de 20 enfants atteints de SMA de type I, traités entre l'âge de trois semaines et 15 mois, et suivi jusqu'à cinq ans, a montré que le Spinraza® améliore les difficultés pour avaler (ou troubles de la déglutition) pour la moitié d'entre eux, qui n'ont pas besoin d'être alimentés à l'aide d'une sonde.

[Berti B et al. Arch Dis Child. 2022 Mai.](#)

### Sur la scoliose

Le Spinraza® semble plus efficace sur les muscles des membres que sur ceux du tronc.

- C'est ce qu'a mis en évidence une équipe canadienne, qui a suivi sept nourrissons atteints de SMA de type I traités par Spinraza® avant l'âge de six mois et suivi pendant 10 à 57 mois. Ils ont tous présenté une scoliose avant l'âge d'un an.

[Al Amrani F et al. Neurol Clin Pract. 2022 Août.](#)

### Chez les adolescents et les adultes

- Plusieurs travaux réalisés chez des malades atteints de SMA, âgés de plus de 15 ans et avec un suivi d'un à trois ans, confirment les résultats d'autres études ayant montré une amélioration des scores moteurs sous Spinraza® chez cette population.

[Iwayama H et al. Brain Dev. 2023 Fév.](#)

[Vázquez-Costa JF et al. Eur J Neurol. 2022 Nov.](#)

### Suite au confinement lié à la Covid-19

Les divers confinements provoqués par la pandémie mondiale ont obligé de nombreux patients à espacer, voire à arrêter leur traitement par Spinraza®.

- Des premiers travaux ont mis en évidence l'importance de continuer le traitement, sans espacer les prises, y compris en période de Covid-19 de part son efficacité sur le long terme.

[Iwayama H et al. Brain Dev. 2023 Fév.](#)

[Öztürk G et al. Turk J Phys Med Rehabil. 2022 Mars.](#)

*L'atteinte bulbaire n'existe que dans certains cas de SMA de type I. Elle se manifeste par des tremblements fins de la langue (fasciculations), des difficultés à avaler, à téter, à mastiquer, voire par une paralysie de certains muscles du visage. Elle traduit l'atteinte des motoneurones situés dans la partie du système nerveux située juste au-dessus de la moelle épinière : le bulbe rachidien.*



### Associé à la kinésithérapie

▪ Une nouvelle étude a confirmé l'intérêt de la kinésithérapie en parallèle d'un traitement par Spinraza®. Chez 55 jeunes atteints de SMA de type I, II ou III, des séances régulières de kinésithérapie ont entraîné une amélioration quatre fois plus importante de la fonction motrice et de la capacité à effectuer les tâches quotidiennes (notamment grâce à une correction de la posture, une diminution de raideurs...), en comparaison à la prise de Spinraza® seule.

*Mirea A et al. Front Biosci (Landmark Ed). 2022 Juin.*

### À la recherche d'un profil de réponse au Spinraza®

Le traitement par Spinraza® peut entraîner des améliorations cliniques de la SMA. Cependant, tous les patients ne répondent pas de la même manière au traitement : certains vont avoir des effets bénéfiques et rapides alors que d'autres connaîtront une amélioration moins importante ou plus lente. Les chercheurs et cliniciens comparent des échantillons de sang ou du liquide céphalo-rachidien de patients sous Spinraza®, avant et après traitement, afin d'identifier des facteurs moléculaires qui pourraient prédire la réponse au traitement.

### Des molécules impliquées dans l'inflammation

▪ Trois équipes ont notamment identifié une « signature inflammatoire », c'est-à-dire un ensemble de molécules inflammatoires produites par le système immunitaire lors de maladies ou d'infections (interleukines, interférons ...) dont les niveaux d'expression semblent modifiés avant et après traitement.

*Nuzzo T et al. Commun Med (Lond). 2023 Fév.*

*Bonanno S et al. Front Cell Neurosci. 2022 Août.*

*Kobayashi Y et al. Brain Dev. 2023 Janv.*

### Des micro-ARN

Le saviez-vous ?

#### Les micro-ARN

De découverte relativement récente, les micro-ARN (miARN) doivent leur nom à leur petite taille. Ils comptent une vingtaine de nucléotides seulement. Ces acides nucléiques fabriqués par les cellules ne sont pas traduits en protéines. En revanche, ils ont la capacité d'empêcher la production de différentes protéines cibles en s'appariant de façon spécifique avec les ARN messagers qui codent leur fabrication.

▪ Plusieurs études ont mis en évidence une dérégulation de l'expression d'un certain nombre de micro-ARN (miR-7-5p, miR-15a-5p, miR-107, miR-130a-3p, miR-142-5p, miR-34...) dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien de malades, suggérant qu'ils pourraient servir de marqueur de réponse au traitement par Spinraza®.

*Zaharieva IT et al. Ann Clin Transl Neurol. 2022 Juil.*

*D'Silva AM et al. Pharmaceutics. 2023 Janv.*

*Chen TH et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2023 Mars.*

### Des voies métaboliques activées

▪ Un consortium italo-américain de chercheurs a étudié le liquide céphalo-rachidien de 12 personnes atteintes de SMA de type I, sept de SMA de type II et huit de SMA de type III, traitées par Spinraza®. L'analyse lors de la première injection puis à la dose de charge du 64<sup>e</sup> jour a mis en évidence différents profils métaboliques qui varient selon la gravité des symptômes



au début, certaines voies métaboliques étant préférentiellement activées en fonction du type du SMA. Ces résultats suggèrent des modes d'action sans doute différents selon le type de tissu et l'organe considéré.

*Errico F et al. Biomolecules. 2022 Oct.*

### Un premier bilan positif des injections intrathécales de Spinraza®

La nécessité d'injecter le Spinraza® par voie intrathécale se heurte parfois à des difficultés techniques, notamment en cas de déformation de la colonne vertébrale (rachis).

- Une équipe pluridisciplinaire américaine qui a traité, en deux phases, 82 puis 125 enfants atteints de SMA a montré que les 1 415 injections cumulées se sont déroulées sans incident particulier dans l'immense majorité des cas. Parmi elles, 137 ont été réalisées par l'intermédiaire d'un réservoir de médicaments placé sous la peau et 55 par voie foraminale (dans un petit trou entre deux vertèbres) du fait d'une anatomie rachidienne complexe. La moitié des injections sont désormais réalisées par des infirmières spécialisées en neurologie (*neurology nurse practitioner*).

*Madan E et al. Pediatr Neurol. 2022 Juil.*

### Des études observationnelles en cours

- Une étude observationnelle prospective des effets du Spinraza® en soins de routine, et dont le promoteur est la *Washington University School of Medicine*, est en cours chez des adultes atteints de SMA de type II ou III en Amérique du Nord.

**Étude SAS**



**Aux États-Unis  
et au Canada**



**48 participants (18 à 70 ans)**



**Recrutement terminé**



**30 mois de suivi**




**Août 2018 – Janv. 2024**


NCT03709784

- Une étude observationnelle a évalué les effets du Spinraza® sur la fonction motrice d'adultes ambulants et non ambulants aux États-Unis, avec pour promoteur *Northwell Health*. Les résultats sont en cours d'analyse.


**Étude du Spinraza® chez des adultes atteints de SMA de type II et III**




**Aux États-Unis**




**12 participants (18 à 60 ans)**



**Essai terminé, données en cours d'analyse**



**2 ans de suivi**




**Avril 2019 – juil. 2021**

NCT03878030




- En France, l'étude NusiMFM, menée par les Hospices Civils de Lyon, a utilisé la mesure de la fonction motrice (ou MFM) pour suivre l'évolution de la fonction motrice d'enfants atteints de SMA de type I et II traités par Spinraza® (nusinersen). Ses données sont en cours d'analyse.


**Étude NusiMFM**




**En France**




**60 participants (2 à 6 ans)**



**Essai terminé, données en cours d'analyse**



**1 an de suivi**




**Janv. 2021 – Janv. 2023**


NCT04602195

- Et une autre étude suit l'évolution de la mesure de la fonction motrice-32 chez des adultes atteints de SMA de type II traités par SPINRAZA®.


**Étude de la fonction motrice dans la SMA de type II**




**En France**




**20 participants (plus de 18 ans)**



**Recrutement en cours**



**27 mois de suivi**




**Fév. 2020 – Août. 2025**


NCT04159987

- Une nouvelle étude française REALITY vient de débuter pour évaluer l'intérêt de l'utilisation d'un casque de « réalité virtuelle » dans le but de réduire l'anxiété et la douleur qui peuvent être liées à l'injection intrathécale, entre deux vertèbres lombaires, du Spinraza®.


**Étude REALITY**




**En France**




**62 participants (plus de 7 ans)**



**Recrutement en cours**



**1 an de suivi**




**Mai 2022 – Oct. 2024**

NCT05354414





## Le Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)

Le Zolgensma®		
<p><b>Dans le monde</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plus de 3 000 patients traités en février 2023</li> <li>• Disponible dans plus de 47 pays</li> <li>• En Europe : AMM conditionnelle</li> </ul>	<p><b>En France</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispositif post-ATU</li> <li>• Avis favorable au remboursement : SMA I et II, ou présymptomatique avec jusqu'à 3 copies de <i>SMN2</i></li> </ul>	<p><b>Mode d'administration</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une injection unique par perfusion intraveineuse (à l'hôpital)</li> </ul> <p style="text-align: right; font-size: small;">© AFM-Téléthon</p>

### Un produit de thérapie génique

Le Zolgensma® ou onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) est un traitement de thérapie génique de l'amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1* (SMA) qui consiste à **introduire le gène *SMN1* à l'aide d'un vecteur AAV** (pour virus adéno-associé). Il a été initialement développé par le laboratoire américain *AveXis*, racheté depuis par *Novartis*.



#### Un vecteur, moyen de transport pour apporter du matériel génétique

Un vecteur est un système permettant le transfert de gènes médicaments dans les cellules d'un organisme. Pour avoir un effet, un gène médicament doit accéder au noyau de la cellule, où est situé l'ADN. Il faut donc que ce gène médicament traverse plusieurs barrières biologiques pour accéder d'abord à la cellule (en traversant les vaisseaux, le tissu conjonctif), puis à l'intérieur de la cellule (en traversant la membrane plasmique délimitant la cellule) et enfin au noyau (en traversant la membrane nucléaire). Pour ce faire, le gène médicament est introduit dans un vecteur qui lui facilite le franchissement de toutes ces barrières. Le vecteur peut-être soit viral (un virus rendu inoffensif), soit non viral (plasmides, vecteurs lipidiques...).

▪ L'efficacité de cette thérapie génique a été démontrée pour la première fois dans des modèles de souris atteintes de SMA grâce à des chercheurs de Généthon et de l'Institut de Myologie. Généthon a ensuite octroyé à *AveXis* une licence d'utilisation des brevets liés au produit AAV9-SMN ainsi que son administration *in vivo* dans le système nerveux central, par voie intrathécale ou intraveineuse.

#### En Europe, une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle »

▪ Après avoir reçu pour la première fois une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis en mai 2019, le Zolgensma® a obtenu en mai 2020 **une AMM « conditionnelle » européenne**. Celle-ci qui ne concerne que les bébés et les jeunes enfants pesant moins de 21 kg présentant une SMA de type I ou porteur d'une mutation bi-allélique du gène *SMN1* et de 3 copies du gène *SMN2* maximum.

Depuis, les autorités de santé de chaque pays d'Europe évaluent la valeur thérapeutique et économique du traitement afin d'en finaliser la commercialisation sur leur territoire.

**WEB** [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma)

*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.*



**L'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)** est un dispositif réglementaire permettant de disposer d'un médicament avant sa mise sur le marché dans une indication donnée (une maladie particulière).

La **Filière de santé maladies rares neuromusculaires FILNEMUS** anime, coordonne et favorise les échanges entre les acteurs participant au diagnostic, à la prise en charge et à la recherche dans les maladies neuromusculaires (centres de références et centres de compétences, laboratoires de diagnostic, équipes de recherche, associations de personnes concernées...). Elle a été créée en février 2014, dans le cadre du deuxième Plan National Maladies Rares 2011-2014.

**WEB** [www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr)

## En France, un dispositif post-ATU...

En France, le Zolgensma® est prescrit dans le cadre d'un **dispositif post-ATU**. Selon ce qui est indiqué dans le Protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations qui l'accompagne, il concerne les enfants pesant moins de 21 kg « avec diagnostic clinique d'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1 (SMA) de type I ou atteints de SMA avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2 ».

La majorité des données disponibles ne concernant, à ce jour, que les enfants de moins de 13,5 kg, les décisions de RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) se font selon des critères précis et en fonction de la situation médicale de chaque patient.

## ... et l'avis de la Haute Autorité de Santé sur le remboursement

La Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en décembre 2020 et en octobre 2021, puis en mai 2023 :

- un **avis favorable au remboursement** dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène SMN1), avec un diagnostic clinique de SMA de type I et II ou présymptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2, fondé sur un SMR (Service Médical Rendu) jugé « important »,

- un **avis défavorable au remboursement** dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi-allélique du gène SMN1) avec un diagnostic clinique de SMA de type III, une situation où le Zolgensma® se voit attribuer un SMR « insuffisant », faute d'un nombre de données à ce jour insuffisant.

- La HAS a par ailleurs attribué une **Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de niveau III, c'est-à-dire « modérée »**, au Zolgensma® pour les patients atteints de SMA de type I ou présymptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA (mutation bi-allélique du gène SMN1) et 1 à 3 copies du gène SMN2.

Elle a attribué une **ASMR de niveau V (absence de progrès thérapeutique)** pour les patients atteints de SMA de type II en raison des données disponibles à ce jour.

- L'avis de la Commission de la transparence rappelle que **la décision de traitement sera prise au cas par cas** lors de réunions de concertation pluridisciplinaires organisées au niveau national par la filière des maladies neuromusculaires FILNEMUS.

*ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). HAS. Mis en ligne le 25 mai 2023*

## Des essais en cours

D'autres essais cliniques continuent d'évaluer à travers le monde les effets du Zolgensma® dans différents types de SMA (I, II, stade présymptomatique...) avec pour promoteur *Novartis Gene Therapies* :

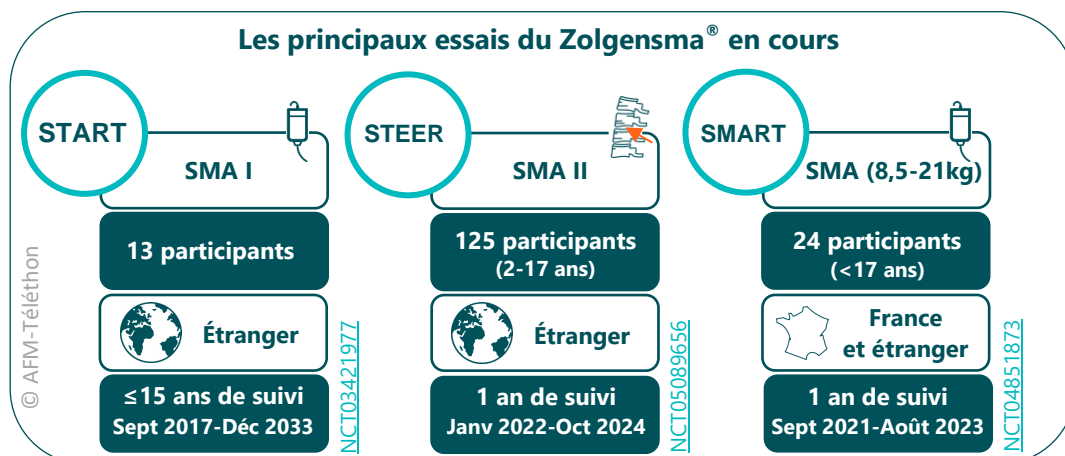
- **l'essai START**, de phase I pour évaluer les effets du traitement, sur une durée de 15 ans, d'une perfusion intraveineuse unique ;

- **l'essai STEER**, de phase III, pour tester la tolérance, la sécurité et l'efficacité d'une injection intrathécale cette fois, du Zolgensma® ;

- **l'essai SMART**, de phase III, en intraveineux, chez des participants atteints de SMA pesant plus de 8,5 kg et moins de 21 kg.

Phase I  
Tolérance




Phase III  
Efficacité



## De nouveaux résultats avec le Zolgensma®

### Des effets positifs durables

Alors que plus de 3 000 enfants atteints d'amyotrophie spinale proximale ont été traités à ce jour par Zolgensma® (dont une soixantaine en France), de nouveaux résultats de deux études de suivi du produit de thérapie génique montrent que ses effets bénéfiques se maintiennent sur le long terme, quel que soit le mode d'injection étudié.

Deux études du Zolgensma à long terme		
<h3>Étude LT 001</h3>  <p><b>Injection intraveineuse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 participants SMA de type I</li> <li>• Traitement post-symptomatique (essai START)</li> </ul>	<h3>Étude LT 002</h3>  <p><b>Injection intraveineuse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 63 participants :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 38 en post-symptomatique (essais STRIVE-US, -EU, -AP)</li> <li>• 25 en traitement pré-symptomatique (essai SPR1NT)</li> </ul> </li> </ul>	 <p>Vertèbres lombaires</p> <p><b>Injection intrathécale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 participants SMA de type II</li> <li>• Traitement post-symptomatique (essai STRONG)</li> </ul>

© AFM-Téléthon

### Résultats de l'étude LT 001

Cette étude concerne 10 des 15 nourrissons du tout premier essai clinique du Zolgensma®, l'**essai START**, qui se poursuit sur une durée de 15 ans. Ces participants atteints de SMA de type I avaient été traités par Zolgensma® avant l'âge de 6 mois, mais après l'apparition des premiers symptômes (en post-symptomatique).

Après un suivi moyen de 6,86 ans, tous les enfants sont en vie. Leur développement moteur est maintenu ou continue de s'améliorer. Aucun n'a besoin d'une ventilation permanente et tous sont capables de s'alimenter par la bouche (dont 40% sans aucune aide). Trois participants sont capables de se mettre debout avec une aide.

### Résultats de l'étude LT 002

Cette étude de suivi au long cours, sur 15 ans également, regroupe des participants de plusieurs essais cliniques (**essais STRIVE-US, -EU, -AP, SPR1NT, STRONG**) traités en pré- ou en post-symptomatique, par voie intraveineuse ou intrathécale.



Après un suivi moyen de 3,4 ans est observé chez tous les participants, quel que soit l'essai, un maintien au cours du temps des acquisitions motrices obtenues. Concernant les 25 participants traités avant l'apparition des premiers symptômes (en présymptomatique), avant l'âge de 6 semaines, tous ont continué de progresser sur le plan moteur et sont capables de marcher seuls.

Près de 90% des participants traités en post-symptomatique par voie intraveineuse sont capables de tenir assis de façon autonome. Les 18 participants atteints de SMA de type II traités en post-symptomatique par voie intrathécale ont tous vu leur développement moteur se stabiliser ou s'améliorer.

Fait important, une majorité des participants (57 sur 81) n'a pas reçu d'autres traitements innovants complémentaires (Spinraza® ou Evrysdi®). La prise d'un second traitement par 22 participants ne semble améliorer le développement moteur que pour la moitié d'entre eux.

[Novartis. Communiqué de presse du 20 mars 2023.](#)

- Deux revues systématiques font le point sur la tolérance et l'efficacité du Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) au cours du temps. L'une d'elles, incluant 15 études, a montré que le traitement améliore le développement moteur dans la SMA de type I et dans la SMA présymptomatique. L'autre a regroupé 10 études et a mis en évidence l'efficacité du traitement sur la fonction motrice à court et long terme chez 250 personnes atteintes de SMA.

[Pascual-Morena C et al. Hum Gene Ther. 2023 Fév.](#)

[Yang D et al. J Paediatr Child Health. 2023 Mar.](#)




### Encore plus efficace en présymptomatique

L'essai **SPR1NT** avait concerné 29 nourrissons âgés de moins de six semaines et présentant deux copies du gène *SMN2* (et donc susceptibles de développer une SMA de type I) pour une durée d'étude de 18 mois, ou trois copies du gène *SMN2* (et donc susceptibles de développer une SMA de type II) pour une durée d'étude de 24 mois. Cet essai international (qui n'a pas eu lieu en France) s'est déroulé en ouvert, c'est-à-dire qu'il n'y avait pas de groupe placebo, les résultats ayant été comparés à ceux de nourrissons atteints de SMA non traités et suivis dans le cadre d'une étude d'histoire naturelle.

- Les résultats de cet essai ont été publiés séparément selon que les participants présentaient deux ou trois copies du gènes *SMN2* dans la revue *Nature Medicine*. Dans les deux cas, le Zolgensma® a été bien toléré et efficace : au terme du suivi, tous les nourrissons ont acquis un développement moteur plus important que les nourrissons atteints de SMA de type I ou de type II non traités ou traités après l'apparition des symptômes.

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



Les principaux résultats de l'essai SPR1NT		
<p><b>Avec 2 copies de SMN2</b></p> 	<p><b>Avec 3 copies de SMN2</b></p> 	<p><b>En faveur du dépistage néonatal</b></p> 
<ul style="list-style-type: none"> <li>• À 18 mois de traitement, tous peuvent tenir assis au moins 30 secondes</li> <li>• Pas de ventilation permanente ou d'assistance respiratoire ou nutritionnelle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• À 24 mois de traitement, tous peuvent se relever et une grande majorité marcher seul</li> <li>• Pas de ventilation permanente ou d'assistance respiratoire ou nutritionnelle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au terme du suivi, un développement moteur plus important que ceux traités en post-symptomatique</li> <li>• Des preuves en faveur du dépistage néonatal universel</li> </ul>

© AFM-Téléthon

Ces résultats confirment l'importance de réaliser ce traitement le plus tôt possible, et donc l'importance de la mise en place du dépistage néonatal afin de réaliser un diagnostic de la maladie dès les premiers jours de vie.

[Strauss KA et al. Nat Med. 2022 Juil.](#)     [Strauss KA et al. Nat Med. 2022 Juil.](#)

### Des bénéfices également par voie intrathécale

L'essai **STRONG** avait évalué les effets du Zolgensma® administré par voie intrathécale chez 32 enfants atteints de SMA de type II, âgés entre six mois et cinq ans, capables de s'asseoir mais non marchants.

- Ses résultats ont montré que le traitement a été bien toléré par les participants. Pour ceux âgés entre six mois et deux ans, le critère principal qui consistait à être capable de tenir debout pendant au moins trois secondes de façon autonome, n'a pas été atteint au cours de la période de suivi d'un an. En revanche, pour le groupe d'enfants âgés entre deux et cinq ans, le critère principal a été atteint, et la fonction motrice améliorée.

[Finkel RS et al. Neuromuscul Dis. 2023 Mars.](#)

### En relai du Spinraza® ou de l'Evrysdi®

Le Zolgensma® présente un mécanisme d'action (apport du gène SMN1) différents du Spinraza® ou de l'Evrysdi® (modulation du gène SMN2). Cependant, encore très peu d'études ont décrit les effets d'une prise du produit de thérapie génique en complément ou en relai des deux autres traitements.

- Une équipe italienne a conduit une étude en vie réelle pendant trois mois qui a montré que le Zolgensma® maintient l'effet d'un traitement préalable par Spinraza® chez sept enfants atteints de SMA de type I, âgés d'un mois à quatre ans. De plus, il améliore le bénéfice clinique chez deux patients qui ne répondaient pas bien au Spinraza®. L'âge du patient semble entrer en compte, avec une amélioration plus grande chez les plus jeunes. Ces premières données en vie réelle d'un double traitement resteront toutefois à confirmer à plus grande échelle et à plus long terme.

[Bitetti I et al. Gene Ther. 2022 Mai.](#)

- Un bébé atteint de SMA de type I, traité par Evrysdi® à partir de l'âge de deux mois puis par le produit de thérapie génique à l'âge de cinq mois, a vu ses performances motrices s'améliorer. Le changement de traitement a également été bien toléré.

[Tosi M et al. Acta Myol. 2022 Sept.](#)



### Quelques effets secondaires graves mais rares

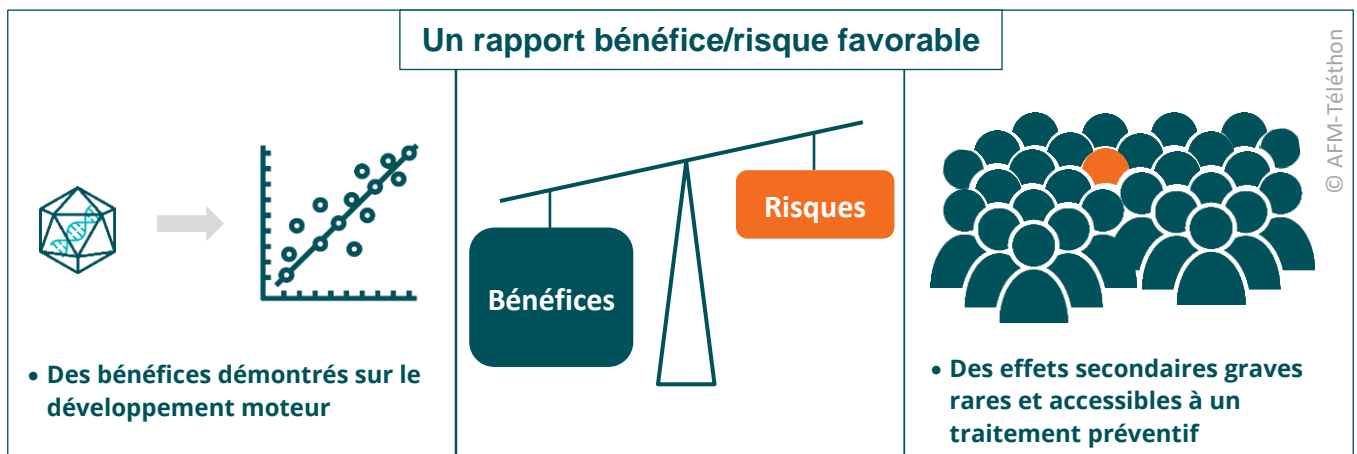
De mieux en mieux connus, les principaux effets indésirables du Zolgensma® correspondent à une augmentation du taux d'enzymes du foie et des vomissements.

- Quelques effets secondaires graves sont bien plus rares : insuffisance hépatique, microangiopathie thrombotique (obstruction des petits vaisseaux de différents organes), lymphohistiocytose hémophagocytaire (un dysfonctionnement du système immunitaire), myosite... Maintenant qu'ils ont été identifiés, ils peuvent être anticipés et traités de manière préventive, par exemple avec un traitement transitoire par corticoïdes.

Compte tenu de la gravité de la maladie, le rapport bénéfice/risque du Zolgensma® reste favorable, l'initiation du traitement étant dans tous les cas décidée au cas par cas.

[Guillou J et al. Blood Adv. 2022 Juil.](#) [Galletta F et al. J Clin Pharm Ther. 2022 Sept.](#)

[Dosi C et al. Pediatr Neurol. 2022 Juin.](#)



© AFM-Téléthon

### Retour d'expérience chez des enfants de plus de 8,5 kg

Les essais cliniques ayant conduit à l'autorisation du produit de thérapie génique se sont déroulés chez des enfants pesant moins de 8,5 kg.

- Dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel mis en place par le laboratoire Novartis pour cette thérapie innovante (programme GMAP), cette limite de poids a pu être dépassée. Ainsi, 102 enfants ont été traités depuis septembre 2021 selon cette indication plus large. Cinq d'entre eux pesaient même plus de 13,5 kg au moment de l'injection. Les résultats ont dévoilé des effets secondaires, majoritairement mineurs, pour 53% des enfants traités. Trois patients sont décédés d'infection respiratoire mais sans rapport avec le traitement lui-même. D'autres effets secondaires transitoires (toxicité hépatique, baisse du nombre de plaquettes, vomissements, fièvre...) ont également été signalés. Globalement, le Zolgensma® a été bien toléré au-delà de 8,5 kg.

[Chand DH et al. Pediatr Neurol. 2022 Juil.](#)

### Thérapie génique et système immunitaire

Présenter un taux trop élevé d'anticorps anti-AAV peut être un critère d'exclusion d'un essai de thérapie génique utilisant un virus adéno-associé, ou AAV, comme moyen de transport pour apporter le gène thérapeutique. Le risque est que le système immunitaire du malade reconnaisse à tort cet AAV comme néfaste et diminue l'efficacité du produit de thérapie génique.



Ce risque n'est pas anodin puisque nous sommes régulièrement exposés aux AAV dans la vie de tous les jours.

- Une nouvelle étude montre que, comme les enfants, les adultes atteints d'amyotrophie spinale proximale présenteraient un faible taux d'anti-AAV9. Un résultat important dans la perspective d'une éventuelle thérapie génique avec le Zolgensma®.

*Stolte B et al. Hum Gene Ther. 2022 Sept.*

**Le saviez-vous ?**

Des chercheurs polonais se sont penchés sur **les conséquences pratiques d'une approche de thérapie génique sur le calendrier vaccinal des enfants**. Pour le moment, aucune recommandation n'existe à l'échelle internationale. Or, les enfants traités par thérapie génique reçoivent une corticothérapie prolongée (d'une durée minimum d'un mois, parfois beaucoup plus) afin d'éviter une réaction immunitaire et/ou une toxicité hépatique. Le comité chargé des vaccinations polonais a émis ses premières recommandations en la matière, notamment sur les mesures de protection contre la tuberculose, le BCG étant pratiquée ordinairement dans les premiers mois de vie des enfants dans certains pays.

*Kotulska K et al. Front Neurol. 2022 Nov.*

### Une étude de suivi à long terme

Une étude de suivi sur le long terme (jusqu'à 15 ans) des patients atteints de SMA de type I, de type II ou III qui ont été traités par Zolgensma® dans le cadre d'essais cliniques (autre que l'essai START) est en cours. La France participe à cette étude internationale.

#### Étude de suivi à long terme du Zolgensma® dans la SMA de type I, II ou III



En France et à l'étranger



85 participants (tout âge)



Recrutement terminé



Jusqu'à 15 ans de suivi





Fév.2020 – Déc. 2035

NCT04042025



## L'Evrysdi® (risdiplam)

L'Evrysdi®		
<p><b>Dans le monde</b></p> 	<p><b>En France</b></p> 	<p><b>Mode d'administration</b></p> 
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plus de 10 000 patients traités au 12 octobre 2022</li> <li>• Disponible dans plus de 91 pays, y compris en Europe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SMA I, II et III à un âge supérieur à 2 mois</li> <li>• Remboursé, prescrit à l'hôpital et dispensé en pharmacie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pris par voie orale ou par sonde d'alimentation une fois par jour (à domicile)</li> </ul> <p style="text-align: right;">© AFM-Téléthon</p>

Les gènes sont structurés en une alternance de séquences codantes, les **exons**, et de séquences non codantes, les introns. Les exons sont les portions du gène qui sont utilisées par la machinerie cellulaire comme guide de montage pour la fabrication de la protéine.

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.

### Une petite molécule administrée par voie orale

Développé par les laboratoires *Hoffmann-La Roche* et *PTC Therapeutics* en collaboration avec la *SMA Foundation*, l'Evrysdi® (risdiplam) est une petite molécule qui **module la maturation de l'ARN messager de SMN2 pour réintégrer l'exon 7 manquant**. La réintégration de cet exon 7 permet la synthèse d'une protéine SMN entière et fonctionnelle.

### En Europe, une autorisation de mise sur le marché

En mars 2021, l'Evrysdi® a obtenu une autorisation de mise sur le marché européen pour « les malades âgés de plus de deux mois, avec un diagnostic clinique de SMA de type I, de type II ou de type III ou avec une à quatre copies du gène SMN2 ».

*Roche. Communiqué de presse du 30 mars 2021*

### En France, le risdiplam remboursé et délivré en pharmacie

L'Evrysdi® est commercialisé en France depuis avril 2022. Un arrêté paru au Journal Officiel (JO) du 12 avril 2022 l'a ajouté à la liste des médicaments remboursables dans le traitement de certaines formes d'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1.

À ce jour, la seule indication ouvrant droit à la prise en charge de l'Evrysdi® par l'Assurance maladie est « le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus avec un diagnostic clinique de SMA de type I, type II et type III ». La Haute Autorité de Santé recommande que ce traitement puisse être utilisé en première intention :

- chez les personnes atteintes de SMA de type I qui en présentent des symptômes, au même titre que Spinraza® et Zolgensma®,
- chez les personnes atteintes de SMA de type II et III, au même titre que Spinraza®.

L'Evrysdi® est disponible hors les murs de l'hôpital, en pharmacie de ville, mais sa prescription reste réservée aux neurologues ou neuropédiatres des Centres de référence ou de compétences des maladies neuromusculaires de la filière Filnemus.

La surveillance de ses éventuels effets indésirables se poursuit, tandis que des essais cliniques continuent d'affiner l'évaluation de son efficacité.

*Arrêté du 6 avril 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. JORF n°0086 du 12 avril 2022*

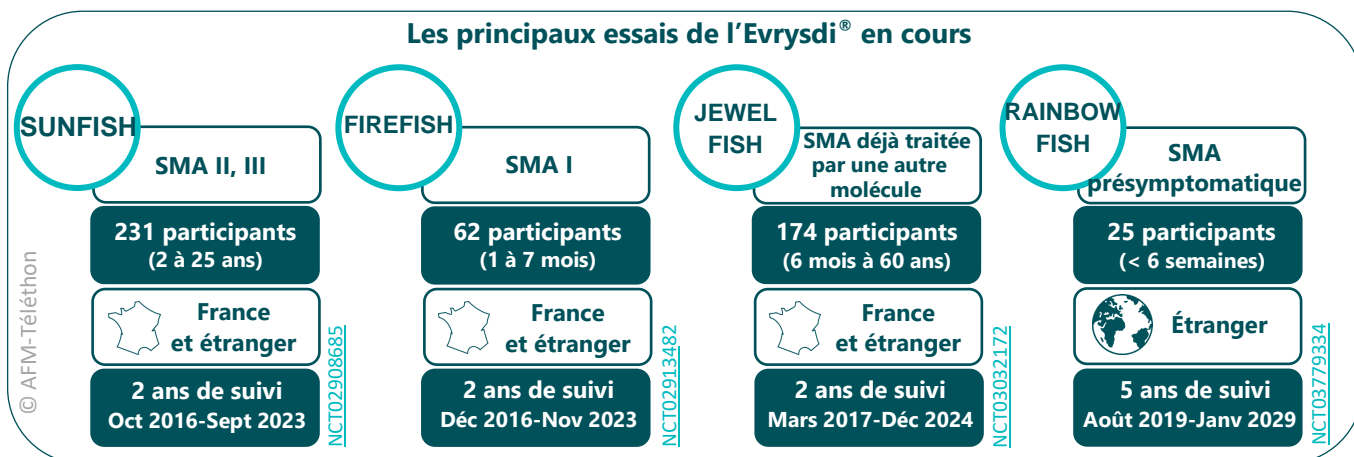




Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques, JORF n°0086 du 12 avril 2022

### Quatre essais en cours

- Quatre essais, menés par le promoteur *Hoffmann-La Roche*, de l'Evrysdi® dans la SMA sont actuellement conduits à travers le monde :
  - l'essai **SUNFISH**, de phase II/III, dans la SMA de type II ou III,
  - l'essai **FIREFISH**, de phase II/III dans la SMA de type I,
  - l'essai **JEWELFISH**, de phase II, chez des patients âgés de 6 mois à 60 ans et ayant déjà été traités par Spinraza® (nusinersen), olésoxime ou Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec),
  - l'essai **RAINBOWFISH**, de phase II, dans la SMA présymptomatique.



### De nouveaux résultats avec l'Evrysdi®

#### À plus long terme

##### Résultats à deux ans pour l'essai SUNFISH

Après une première partie de l'essai SUNFISH<sub>2</sub> d'une durée de trois mois, qui a permis d'identifier la dose optimale du produit à utiliser, une deuxième partie a évalué l'efficacité de l'Evrysdi® à plus long terme dans la SMA de type II et III : certains participants ont reçu le traitement pendant deux ans, alors que d'autres ont reçu d'abord le placebo pendant un an puis l'Evrysdi® pendant un an.

Une nouvelle publication vient de montrer que les améliorations de la fonction motrice obtenues après un an de traitement sont maintenues (pour 58% des participants) ou augmentées (pour 32%) après deux ans sous Evrysdi®. Même si elle est moins forte qu'après deux ans de traitement par Evrysdi®, une amélioration ou une stabilisation de la fonction motrice a aussi été notée chez les patients qui ont reçu, après une année de placebo, de l'Evrysdi® pendant un an seulement.

[Oskoui M et al. J Neurol. 2023 Fév.](#)

##### Résultats à deux ans pour l'essai FIREFISH

L'essai FIREFISH, dans la SMA de type I, comporte également deux parties, une première d'une durée d'un mois et une seconde, en ouvert, au cours de laquelle tous les participants ont reçu l'Evrysdi® pendant deux ans. Au terme de ces deux années, un peu moins de la moitié (44% des participants) étaient capables de tenir assis sans soutien pendant au moins 30 secondes. Les gains de fonction motrice obtenus après un an de traitement perdurent après deux ans. En revanche, aucun participant n'était capable de tenir



debout seul ou de marcher seul, ce qui pourrait s'expliquer par un âge médian au moment de l'inclusion à l'essai relativement tardif, de 5 mois.

[Masson R et al. Lancet Neurol. 2022 Déc.](#)

### Résultats à un an pour l'essai JEWELFISH

Évaluant le risdiplam pendant deux ans chez des participants atteints de SMA de type I, II et III, âgés de 6 mois à 60 ans et déjà traités par nusinersen (Spinraza®), olésoxime ou onasemnogene abeparavec (Zolgensma®), l'essai JEWELFISH a livré ses premiers résultats : après un an de traitement, le risdiplam a été bien toléré par les participants.

[Chiriboga CA et al. Neurol Ther. 2023 Fév.](#)

### Résultats à un an pour l'essai RAINBOWFISH

Des résultats préliminaires après un an de traitement de bébés présymptomatiques âgés de moins de 6 semaines à la prise de la première dose de risdiplam ont montré qu'ils étaient tous vivants et n'avaient pas besoin de ventilation permanente. Leurs capacités à s'alimenter et déglutir étaient également maintenues.

[Roche. Communiqué de presse du 5 octobre 2022](#)

### Dans le cadre d'accès élargi

- Une étude a été menée chez six patients atteints de SMA de type II, âgés de plus de 16 ans, incapables de tenir assis seuls, qui ont reçu l'Evrysdi® dans le cadre d'un protocole d'accès élargi américain. Après un an de traitement, tous ont vu leur fonction motrice s'améliorer.

[Ñungo Garzón NC et al. Muscle Nerve. 2023 Mai.](#)

- En Irlande du Nord, les résultats d'un autre protocole d'accès à l'Evrysdi® chez six personnes atteintes de SMA de type II âgées en moyenne de 33 ans a été étudié. Après neuf mois sous traitement, il a été bien toléré et a amélioré leur qualité de vie.

[McCluskey G et al. Muscle Nerve. 2023 Fév.](#)

- Un programme d'utilisation compassionnelle de l'Evrysdi® a été appliqué en Allemagne chez 134 patients atteints de SMA de type I ou II qui ne pouvaient pas ou plus recevoir du Spinraza® ou du Zolgensma®. Cette étude à court terme a montré que les patients ont bien toléré l'Evrysdi®.

[Hahn A et al. Orphanet J Rare Dis. 2022 Juil.](#)



## Des essais associant deux traitements

### Étude RESPOND

Démarrée en janvier 2021, avec comme promoteur *Biogen*, l'étude RESPOND évalue les effets du **Spinraza**<sup>®</sup> (nusinersen) chez de très jeunes enfants atteints de SMA et déjà traités par **Zolgensma**<sup>®</sup> avec des effets insuffisamment satisfaisants. Ensemble, les deux traitements pourraient mieux cibler la totalité des motoneurons de l'organisme en vue d'augmenter la production de protéine SMN.

**Essai RESPOND**



À l'étranger



**60 participants**  
(2 à 36 mois)



Recrutement en cours



2 ans de suivi



Janv. 2021– Sept. 2024


NCT04488133

Phase IV  
Pharmacovigilance


### Essai ASCEND

Un essai de phase III est en cours de recrutement de 135 participants afin d'évaluer les effets **d'une plus forte dose de Spinraza**<sup>®</sup> (nusinersen) que celle utilisée actuellement (dose évaluée dans l'essai DEVOTE) chez des personnes atteintes d'une forme de SMA à début tardive et traitées par **Evrysdi**<sup>®</sup> (risdiplam). Cet essai mené par *Biogen* se déroule dans plusieurs pays du monde, mais pas en France.


**Essai ASCEND**




À l'étranger




**135 participants**  
(15 à 50 ans)



Recrutement en cours



2,5 ans de suivi



Janv. 2022 – Juin 2027

NCT05067790

Phase III  
Efficacité

### Essai STRENGTH

Le laboratoire *Novartis* a démarré un essai de phase III pour évaluer les effets **d'une prise intrathécale du Zolgensma**<sup>®</sup> chez des malades qui ont interrompu leur traitement par **Spinraza**<sup>®</sup> ou **Evrysdi**<sup>®</sup>. Cet essai comprend deux groupes de participants, âgés de 2 à 5 ans et de 6 à 12 ans. Il devrait se dérouler aussi en France.



Phase III  
Efficacité

**Essai STRENGTH**



En France  
et à l'étranger

28 participants  
(2 à 12 ans)

Recrutement en cours

1 an de suivi

Janv. 2023 – Décembre 2024

NCT05386680

**Essai MANATEE**

Un autre essai clinique, appelé MANATEE, visant à tester les effets d'un anti-myostatine **GYM329 (RO7204239)** associé à l'**Evrysdi®** dans la SMA, est en cours. Le promoteur est *Hoffmann-La Roche*.

Contrairement à l'**Evrysdi®** qui agit sur la production de protéine SMN, le GYM329 cible directement le muscle, en bloquant la myostatine, une protéine qui inhibe naturellement la croissance musculaire. Ces deux traitements pourraient ensemble améliorer la fonction et la force musculaires.

Phase II  
Effet/Dose

Phase III  
Efficacité

**Essai MANATEE**



À l'étranger



259 participants (2 à 25 ans)

Recrutement en cours

4,5 ans de suivi

Juin 2022 – Juin 2026

NCT05115110

**Essai RESILIENT**

Conduit par *Biohaven Pharmaceuticals*, un essai de phase III avec un autre anti-myostatine, le **taldefgrobep alfa**, a démarré en juillet 2022 chez 225 personnes atteintes de SMA déjà sous **Spinraza®**, **Zolgensma®** ou **Evrysdi®**.

Phase III  
Efficacité

**Essai RESILIENT**



À l'étranger



225 participants (4 à 21 ans)

Recrutement en cours

1 an de suivi

Juil. 2022 – Janv. 2025

NCTNCT05067



## Essais TOPAZ et SAPPHIRE, avec l'apitegromab

- L'apitegromab (SRK-015) est lui aussi un anti-myostatine, développé par la société *Scholar Rock*. Il a reçu la désignation de médicament orphelin par les autorités de santé américaine (*Food and drug administration* ou FDA).
- *Scholar Rock* a conduit avec succès un essai de phase I du SRK-015 chez des volontaires indemnes de la maladie. Ils ont bien toléré le produit évalué à différentes doses.


[Barrett D et al. Adv Ther. 2021 May.](#)

### Essai TOPAZ


- **L'essai TOPAZ**, de phase II, a débuté en avril 2019 aux États-Unis et en Europe (mais pas en France) chez 58 personnes atteintes de SMA de type II ou III, âgées de 2 à 21 ans. Ils reçoivent une dose de SRK-015 en intraveineux toutes les 4 semaines pendant un an. Sa sécurité d'utilisation et son efficacité sont étudiées au travers de 3 cohortes :
  - une première de 23 participants âgés de 7 à 21 ans, atteints de **SMA de type III, marchants, avec ou sans traitement augmentant la production de SMN (Spinraza®)** et traités par 20 mg/kg de SRK-015 ;
  - une deuxième de 15 participants âgés de 8 à 19 ans, atteints de **SMA de type II ou de type III non-ambulants, sous Spinraza®** et traités également par 20 mg/kg de SRK-015 ;
  - une troisième de 20 enfants âgés de 2 à 6 ans, atteints de **SMA de type II, ayant commencé à recevoir un traitement par Spinraza® avant l'âge de 5 ans**, pour évaluer en double aveugle deux doses de SRK-015 (2 mg/kg ou 20 mg/kg).
- Des résultats préliminaires positifs de cet essai à deux ans ont été annoncés par communiqué de presse : la fonction motrice est améliorée.

[Scholar Rock, Communiqué de presse du 1er mars 2023](#)


**Essai TOPAZ**




**Aux États-Unis, en Espagne, en Italie et au Pays-Bas**




**58 participants (2 à 21 ans)**



**Recrutement terminé**



**1 an de suivi**



**Avril 2019 – Avril 2024**

NCT03921528

Phase I  
Tolérance

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

Phase II  
Effet/Dose

### Essai SAPPHIRE

L'objectif de cet essai est d'évaluer les effets d'un double traitement associant **l'apitegromab** avec **le Spinraza®** ou **l'Evrysdi®**. Se déroulant notamment en France, il concerne deux groupes de participants qui se distinguent par leur âge et vont recevoir l'apitegromab ou le placebo toutes les 4 semaines en intraveineuse pendant un an, en plus de leur traitement par Spinraza® ou Evrysdi :

- 156 participants atteints de SMA de type II ou III, âgés de 2 à 12 ans et non marchants,
- 48 participants atteints de SMA de type II ou III, âgés 13 à 21 ans et non marchants.



Phase II  
Effet/Dose

### Essai SAPHIRE



En France  
et à l'étranger



204 participants (2 à 21 ans)



Recrutement en cours



1 an de suivi



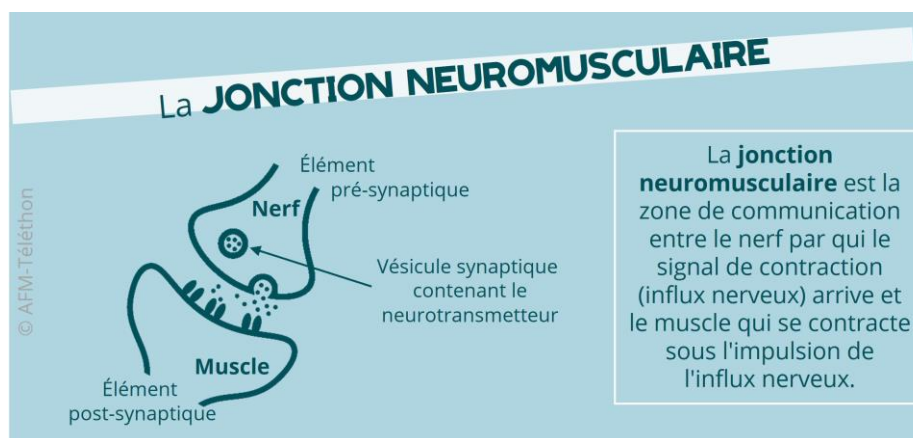
Février 2022 – Décembre 2024

[NCT05156320](#)



## D'autres essais cliniques ciblant la jonction neuromusculaire

Dans la SMA, et plus spécifiquement dans la SMA de type III, il y a des anomalies de structure et de fonctions de la jonction neuromusculaire.



Plusieurs traitements agissant sur la jonction neuromusculaire, et déjà utilisés dans d'autres maladies neuromusculaires, sont à l'étude dans la SMA. Ils pourraient corriger les anomalies de la jonction neuromusculaire et ralentir la dégénérescence des motoneurones.

### La pyridostigmine

La pyridostigmine est un anticholinestérasique, c'est-à-dire qu'elle inhibe l'action de l'acétylcholinestérase, l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. En empêchant la dégradation de l'acétylcholine, la pyridostigmine améliore la transmission de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle.

- Elle a été évaluée pendant deux mois aux Pays-Bas dans le cadre de l'essai SPACE, un essai de phase II (promoteur : *UMC Utrecht*), chez 35 personnes atteintes de **SMA de type II, III ou IV** et âgées de plus de 12 ans.

Les résultats de cet essai publiés en décembre 2022 ont montré que le traitement a été bien toléré, même si des effets indésirables modérés et acceptables étaient plus fréquents sous pyridostigmine que sous placebo.

Ni la rapidité à exécuter le *Nine-hole peg test (NHPT)*, un test qui consiste à placer puis à retirer le plus rapidement possible des chevilles dans neuf trous prévus à cet effet, ni la mesure de la fonction motrice, critères principaux de cet essai, n'ont été améliorées de façon significative sous pyridostigmine. Cependant, plus de 74% des personnes sous pyridostigmine (contre 29,7% sous placebo) ont rapporté une diminution de leur fatigabilité.

Compte tenu de l'arrivée sur le marché de molécules modificatrices de l'évolution de la SMA aux mécanismes d'action différents, la pyridostigmine pourrait représenter un traitement complémentaire sous réserve d'études cliniques qui le confirment.

[Stam M et al. Brain Commun. 2022 Déc.](#)

Phase II  
Effet/Dose



## L'amifampridine

L'amifampridine cible elle aussi la jonction neuromusculaire. Sous le nom de Firdapse<sup>®</sup>, elle est déjà utilisée comme médicament pour le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton et pour certaines formes de syndrome myasthénique congénital, des maladies neuromusculaires présentant un dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire.

### Phase II Effet/Dose

- En Italie, l'amifampridine a été évaluée pendant deux mois dans le cadre d'un essai de phase II, randomisé, croisé, contre placebo, chez 13 malades atteints de SMA de type III, âgés de 18 à 53 ans, ambulants et n'ayant jamais reçu aucune thérapie innovante.

Le traitement a été bien toléré. Une amélioration significative de la fonction motrice mesurée par l'échelle fonctionnelle motrice de Hammersmith (HFMSE) a été observée chez les participants traités par amifampridine par rapport à ceux qui ont reçu le placebo. La fatigue a également été améliorée. En revanche, l'amifampridine n'a pas montré de différence significative, *versus* placebo, sur les autres paramètres moteurs étudiés, à savoir le test de marche de 6 minutes, la capacité à se relever du sol ou d'une chaise, à monter des marches ou à marcher 10 minutes.

[Bonanno S et al. J Neurol. 2022 Juin.](#)





## Des études cliniques dans l'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1

Deux types d'**études cliniques observationnelles** existent :

- des **études longitudinales**, qui décrivent l'évolution de la maladie au cours du temps (protocole d'histoire naturelle par exemple).
- les **études transversales**, qui décrivent comment la maladie se manifeste dans un groupe/une population de malades à un moment donné,

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

### Une étude d'histoire naturelle de la SMA de type I

L'étude ANCHOVY avait pour but de mieux décrire l'histoire naturelle de la SMA de type I en collectant des données depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2008. Elles ont concerné 60 enfants, dont les premiers symptômes se sont manifestés entre l'âge de 28 jours et de trois mois, provenant de neuf pays d'Asie, d'Europe et d'Amérique. Ces données ont confirmé d'autres études montrant l'évolution grave et rapide, le plus souvent mortelle de la SMA de type I en l'absence de traitement.

[Cances C et al. Orphanet J Rare Dis. 2022 Juil.](#)

### Des études sur les manifestations de la maladie

Plusieurs études sont menées pour mieux décrire les fonctions supérieures, évaluer les fonctions motrices, la perte en motoneurones...

#### Une étude d'histoire naturelle de la scoliose

L'analyse des dossiers de 84 personnes atteintes d'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1 (SMA) de type II n'ayant pas reçu de traitement de fond (Spinraza®, Risdiplam®, Zolgensma®) confirme l'existence et l'aggravation progressive d'une scoliose. Sa gravité, mesurée par son angle de courbure, augmente avec l'âge. Elle est corrélée à la force musculaire : l'angle de la scoliose est plus important chez les enfants ayant une fonction motrice plus faible. Le taux de progression de la scoliose est en moyenne de 5,63 degrés par an.

Cette étude d'histoire naturelle représente un point de départ utile pour mieux mesurer l'effet des traitements modificateurs sur l'évolution de la scoliose dans la SMA de type II.

[Coratti G et al. Neuromuscul Disord. 2022 \(Déc\).](#)

#### Une étude longitudinale en cours

Une étude de cohorte à long terme dans la SMA de type I, II et III est en cours de recrutement en Chine afin de suivre sur le long terme l'évolution clinique de la maladie ainsi que la fonction motrice et respiratoire, l'alimentation, la croissance et le développement...

### Étude de cohorte à long terme dans la SMA de type I, II et III



En Chine



2 000 participants (moins de 70 ans)



Recrutement en cours



Jusqu'à 20 ans de suivi



Juil. 2019 – Déc. 2049


NCT04010604




### D'autres études observationnelles en cours


- En France, une étude observationnelle prospective appelée ExplorASI évaluant les capacités d'exploration de l'espace chez des enfants atteints de SMA de type I ou II est terminée. Les données sont en cours d'analyse.


**Étude ExplorASI**




**En France**

 **30 participants**  
(3 à 16 ans)

 **Étude terminée, données en cours d'analyse**


 **1 visite**

 **Sept. 2017 – Nov. 2019**


NCT03223051


- Une étude observationnelle américaine est en cours de recrutement de participants atteints de SMA de type III afin de tester une technologie portable (semelle) évaluant la marche.


**Technologie portable pour évaluer la marche dans la SMA de type III**




**Aux États-Unis**

 **39 participants**  
(5 ans et plus)

 **Recrutement en cours**


 **1 semaine de suivi**

 **Nov. 2019 – Août 2023**


NCT04193085


- Pour suivre l'évolution de la perte de motoneurones chez les personnes atteintes de SMA de type II ou III, une étude utilisant la technique électrophysiologique d'estimation du nombre d'unités motrices (MUNE) est en cours outre-Atlantique.


**Estimation du nombre d'unité motrice chez des adultes atteints de SMA de type II ou III**




**Aux États-Unis**

 **140 participants**  
(17 à 70 ans)

 **Recrutement terminé**

 **Jusqu'à 15 ans de suivi**

 **Août 2018 – Déc. 2023**

NCT04139343



- Plusieurs études se déroulent en France pour évaluer la qualité de vie d'adultes atteintes de SMA (QOLSMA), le risque d'infections respiratoire sous ventilation non invasive (AVNIR), quantifier la fonction motrice de nourrissons atteints de SMA et traités par une thérapie innovante (IMUSMA)...

### Étude QOLSMA



En France



175 participants  
(18 à 85 ans)



Recrutement en cours



1 visite



Oct. 2022 – Oct. 2023

NCT05366465

### Étude AVNIR



En France



8 participants  
(moins de 12 ans)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Janv. 2023 – Sept. 2024

NCT05712330

### Étude IMUSMA



En France



40 participants  
(18 à 85 ans)



Recrutement en cours



1 visite



Mars. 2021 – Oct. 2023

NCT05366465

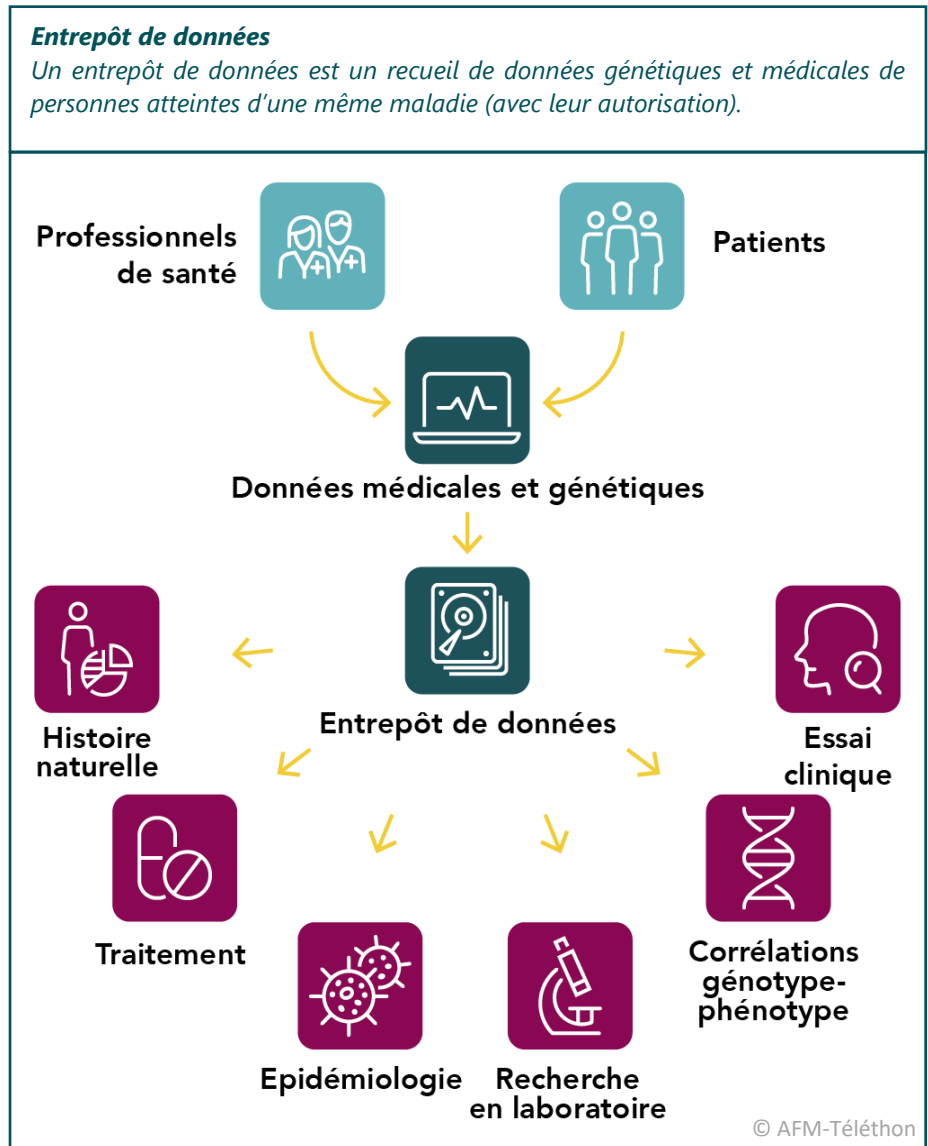


## Des bases de données

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

Les études de **corrélations génotype/phénotype** recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques, le génotype, et les caractéristiques s'exprimant de façon apparente, le phénotype (taille, couleur et forme des yeux, couleur des cheveux, manifestation d'une maladie...). On peut ainsi identifier une relation entre la présence d'une anomalie génétique et les manifestations d'une maladie génétique. <sup>2</sup>

Les bases de données capitalisent les données médicales et génétiques de personnes atteintes d'une même maladie, souvent sans limite de temps. L'analyse des données colligées permet de préciser l'histoire naturelle de la maladie, d'établir des corrélations génotype/phénotype et de faciliter le recrutement de participants dans les essais cliniques.



## Le registre SMA France

Le registre français de patients atteints de SMA a pour but de collecter et d'analyser les données de toute personne atteinte de SMA (tous types confondus, de I à IV), vivante ou décédée, qu'elle soit ou ait été sous traitement innovant ou non, vue et/ou suivie dans un Centre de référence, un Centre de compétences ou une consultation spécialisée dans les maladies neuromusculaires depuis septembre 2016.

- Mis en place début 2020 et piloté par le Pr Susana Quijano-Roy de l'Hôpital Raymond-Poincaré à Garches, en lien avec l'unité de recherche clinique de l'Hôpital Ambroise-Paré (AP-HP), le Registre SMA France est prévu pour durer 10 ans.



- En janvier 2023, 1016 patients ont été inclus dans ce registre dont 512 enfants et 504 adultes.
- En termes de traitements, cela correspond à 45% des patients sous Spinraza® (nusinersen), 21% sous Evrysdi® (risdiplam), 5% sous Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) et 29% sans traitement.

[Registre français des patients avec une amyotrophie spinale \(Registre SMA France\). Newsletter Décembre 2022-Janvier 2023.](#)

### Registre français de patients atteints de SMA



En France



Créée en janvier 2020



Recrutement en cours



Objectif > 1000 patients

NCT04177134

### Une base de données aux États-Unis

La base de données américaine, soutenue par l'association *Cure SMA*, est l'une des plus grandes au monde dans l'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1 (SMA).

### Base de données américaine



Aux États-Unis



Créée en 1986



Données en cours d'analyse



Objectif 3000 patients

NCT00466349

### Un registre britannique

Le registre britannique de patients atteints de SMA intègre les données des personnes atteintes de SMA au Royaume-Uni et en Irlande afin de mieux décrire la maladie et d'identifier les participants à de potentiels essais cliniques.

### Registre britannique de patients atteints de SMA



Au Royaume-Uni



Créée en juillet 2008



Recrutement en cours



Objectif 800 patients


NCT04292574




## Le Registre européen de patients atteints de SMA

Un registre européen a pour objectif de décrire l'évolution sur cinq ans de la SMA de type I, II et III ayant débuté avant l'âge de 18 mois, avec ou sans traitement. Les données sont en cours d'analyse.


**Registre européen IO-SMA**




**En France  
et en Europe**




**100 participants (tout âge)**



**Étude terminée, données en  
cours d'analyse**



**5 ans de suivi**




**Oct. 2017 – Nov. 2020**

NCT03339830


## Une base de données de patients sous traitement

Une autre base de données, coordonnée par AveXis, la firme qui a développé le Zolgensma<sup>®</sup>, a pour but de recueillir les données de personnes atteintes de SMA afin d'évaluer les résultats à long terme des différentes options thérapeutiques qui ont récemment vu le jour.


**Base de données de patients sous traitement**




**À l'étranger**



**Créée en 2018**



**Recrutement en cours**



**Objectif-500 participants**

NCT04174157

## L'observatoire allemand SMArtCARE

SMArtCARE est un observatoire des personnes germanophones atteintes d'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1, qu'elles résident en Allemagne, en Autriche ou en Suisse. L'objectif est de mieux connaître l'évolution de la maladie et son impact au quotidien.

- Construite pour prendre en compte les données en vie réelle concernant à la fois l'impact d'un des traitements innovants et les éléments de la prise en charge traditionnelle, cette base de données se veut un outil prospectif de suivi longitudinal, destiné aux médecins eux-mêmes (qu'ils soient ou non prescripteurs), aux chercheurs, aux payeurs et aux associations de patients. Des industriels sont associés à la mise en place de SMArtCARE, mais pas à l'analyse de ses données.

*[Pechmann A et al. Orphanet J Rare Dis. 2019 Janv.](#)*

- Plusieurs analyses de données en vie réelle recueillies dans ce registre auprès de personnes atteintes de SMA et traitées par Spinraza<sup>®</sup> (nusinersen) ont été publiées. Elles ont mis en évidence un gain de force des bras chez des personnes atteintes de SMA de type II et III non ambulantes et de la



distance de marche parcourue chez des personnes ambulantes, sous traitement. Elles confirment sur un suivi d'un à trois ans l'amélioration de la motricité chez des personnes atteintes d'une forme à début précoce sous Spinraza® avec un effet moindre sur la respiration et la déglutition.

[Pechmann A et al. Brain. 2022 Juil.](#)

[Pechmann A et al. Orphanet J Rare Dis. 2022 Oct.](#)

[Pechmann A et al. Neuromuscul Dis. 2023.](#)

### Base de données SMARtCARE



À l'étranger



Créée en août 2018



Recrutement en cours

**WEB** <https://www.smartcare.de/en/index.html>



## Le dépistage néonatal

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

En France, un tel dépistage a d'abord été instauré pour six maladies : la phénylcétonurie (depuis 1972), l'hypothyroïdie congénitale (1978), l'hyperplasie congénitale des surrénales (1995), la drépanocytose (1989 en Outre-Mer et 1995 en métropole), la mucoviscidose (2002) et, plus récemment, le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes (MCAD) (2020).

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2023, le dépistage de 7 erreurs innées du métabolisme a également été ajouté.

### Traiter au plus tôt

Dans la SMA, ce sujet est devenu central depuis la mise sur le marché des trois traitements de fond, le Spinraza<sup>®</sup>, le Zolgensma<sup>®</sup> et l'Evrysdi<sup>®</sup>, qui ont montré une meilleure efficacité (notamment des progrès moteurs plus rapides et plus importants) s'ils sont initiés avant le début des symptômes de la maladie (en présymptomatique) qu'après (en phase symptomatique). C'est dire l'importance de démarrer ces traitements le plus tôt possible, ce qui suppose un diagnostic précoce de la maladie. Le dépistage néonatal le permet.



#### Comment fait-on le diagnostic génétique de la SMA ?

Dans 90 à 95% des cas, l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA) est due à une perte complète du gène *SMN1* (perte homozygote avec aucune copie du gène *SMN1*). À partir d'une prise de sang, la technique de diagnostic la plus utilisée dans la SMA va mettre en évidence l'absence de copies du gène *SMN1*. D'autres techniques vont déterminer les anomalies génétiques dans le gène *SMN1* ou le nombre de copies du gène *SMN2*.

## Le projet DEPISMA en France



#### Le projet DEPISMA

Initié par l'AFM-Téléthon, la filière FILNEMUS, le CHU de Strasbourg et le CHU de Bordeaux, le programme DEPISMA a débuté fin décembre 2022 en région Grand Est et début janvier 2023 en Nouvelle-Aquitaine. Son objectif est de démontrer la faisabilité du dépistage néonatal de la SMA dans ces deux régions sur une durée de deux ans. Si cette expérience se révèle concluante, un déploiement à d'autres régions françaises, puis à tout le territoire, pourra être envisagé.

Le test génétique est réalisé par le prélèvement d'une goutte de sang sur papier buvard pour y rechercher l'absence des deux copies du gène *SMN1* dans les 1 à 5 jours de vie du nourrisson. S'il est dépisté « positif », une confirmation du diagnostic de SMA sera effectuée et il sera pris en charge dans l'un des Centres de Références Maladies Neuromusculaires de la filière FILNEMUS afin d'avoir accès à l'un des traitements autorisés.

### Des expériences de dépistage néonatal dans le monde

Petit à petit, un nombre croissant de pays met en place un programme pour dépister à la naissance l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1*.





## Aux États-Unis

Aux États-Unis, le dépistage néonatal de la SMA a été ajouté en 2018 au panel de dépistage recommandé (RUSP pour *recommended uniform screening panel*). En février 2023 ce sont ainsi 48 États des États-Unis qui réalisent ce dépistage, couvrant ainsi 95% des naissances américaines.

- Une étude du dépistage néonatal à New-York a été réalisée entre octobre 2018 et septembre 2021. Au cours de ces trois ans, 34 nouveau-nés ont été diagnostiqués sur 650 000 testés (soit environ une fréquence de 1 sur 19 000) dans neuf centres de l'État de New-York. Trente-deux des nouveaux nés identifiés (94%) ont pu recevoir un des trois traitements, en grande majorité le produit de thérapie génique Zolgensma® (seul ou associé à un des deux autres traitements).

[Lee BH et al. Neurology. 2022 Juil.](#)

- Dans l'État de Géorgie, un programme de dépistage néonatal mené entre février 2019 et février 2020 a permis d'identifier 15 nourrissons sur les 301 418 testés. Dix ont pu recevoir un traitement (quatre sont décédés avant et un a été perdu de vue), préférentiellement le Zolgensma®, qui a entraîné une amélioration ou une stabilisation de la fonction motrice.

[Elkins K et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2022 Juin.](#)

- En Californie, le dépistage néonatal de la SMA a été instauré en juin 2020. Au cours des 18 premiers mois, il a mis en évidence 34 nourrissons dépistés positivement sur les 628 791 testés. Ils ont reçu un traitement au 33<sup>ème</sup> jour de vie en moyenne, alors qu'ils étaient encore sans symptôme (en présymptomatique) pour deux tiers d'entre eux.

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

## Au Japon

À la suite d'une expérience menée entre le 1<sup>er</sup> février 2021 et le 30 septembre 2021 auprès de 22 951 nouveau-nés, dont aucun n'a été identifié comme positif à la maladie, un programme de dépistage néonatal de la SMA a été établi à Osaka à partir du 1<sup>er</sup> octobre 2021.

[Kimizu T et al. Brain Dev. 2023 Mars.](#)

## En Italie

Le premier programme de dépistage à la naissance de la SMA en Italie a identifié 15 nourrissons atteints sur 90 885, ce qui correspond à une fréquence de 1 sur 6 059.

[Abiusi E et al. J Med Genet. 2022 Nov.](#)

## En Allemagne

Plusieurs programmes pilotes, conduits entre 2018 et 2021, dans différentes régions allemandes, ont mis en évidence les bénéfices du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale proximale sur plus de 500 000 nouveau-nés testés. Depuis octobre 2021, ce dépistage précoce de la maladie est désormais réalisé dans tout le pays.

- Une étude sur le passage au niveau national de ce dépistage a été menée : la rapidité et la qualité de cette méthode n'ont pas été altérées lors du déploiement à plus large échelle. Seul un délai légèrement plus long que pour les programmes pilotes entre la confirmation du diagnostic et le nombre de copies de SMN2 a été rapporté. Et les méthodes de dépistage ont été optimisées afin de réduire le nombre de faux-positifs.



En moyenne, les parents se sont présentés auprès de leur Centre Neuromusculaire 10 jours après la naissance de leur enfant, avec un début de traitement au 26<sup>ème</sup> jour de vie pour ceux avec deux ou trois copies de SMN2.

[Müller-Felber W et al. J Neuromuscul Dis. 2023.](#)



## D'autres avancées médico-scientifiques

### D'autres pistes thérapeutiques à l'étude

Différentes pistes de traitements sont évaluées, tant pour corriger les gènes *SMN1* ou *SMN2* ou améliorer la jonction neuromusculaire que pour augmenter les effets des traitements disponibles ou d'autres candidats-médicaments à l'étude.

### Quelques exemples de stratégies thérapeutiques

Parmi ces pistes, certaines visent à intégrer l'exon 7 manquant du gène *SMN2* (inhibiteur d'un échangeur sodium/proton NHE5, oligonucléotide antisens qui cible l'intron 6 de *SMN2*...), d'autres agissent sur la restauration de la transmission de l'influx nerveux à la jonction neuromusculaire (molécules intervenant sur des canaux calcium (GV-58) ou potassium (3,4-diaminopyridine)...).

[Kanda S et al. Mol Pharmacol. 2022 Août.](#)

[Ojala KS et al. Hum Mol Genet. 2023 Fév.](#)

[Wang L et al. Hum Mol Genet. 2023 Mars.](#)

Elles sont évaluées en préclinique, dans des modèles cellulaires ou animaux.



#### La recherche préclinique, une étape incontournable

La recherche préclinique correspond à l'étude du comportement de candidats-médicaments dans des cellules en culture (*in vitro*) et des modèles animaux (*in vivo*). C'est un préalable indispensable à l'administration d'un candidat-médicament chez l'homme.

Au cours de la phase préclinique du développement d'un candidat-médicament, les chercheurs étudient la pharmacologie, la pharmacocinétique et la toxicologie de la molécule : mécanismes d'action, propriétés physico-chimiques, devenir du composé dans l'organisme, organes ciblés, toxicité... La recherche préclinique permet ainsi de déterminer une première estimation de la dose, sans effet toxique, que l'on pourra administrer chez l'homme.

Ces données sont indispensables à la constitution du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du futur médicament auprès des agences réglementaires.

### L'édition de base

Deux équipes ont utilisé, dans des modèles expérimentaux, **une technique innovante d'édition de base** pour corriger directement une base spécifique (une des composantes de l'ADN et l'ARN) du gène *SMN2* afin qu'il ressemble trait pour trait au gène *SMN1*.



#### L'édition de base (ou base editing)

Contrairement à l'édition génomique qui consiste à couper avec précision les séquences d'ADN qui constituent notre génome, l'édition de base permet de changer une base de l'ADN en une autre, sans couper l'ADN.

Dans la SMA, cette approche pourrait s'avérer prometteuse pour remplacer la base de l'exon 7 du gène *SMN2* qui diffère de celle du gène *SMN1* et altère la production de protéine SMN. Elle pourrait ainsi concerner tous les patients quelle que soit l'anomalie de leur gène *SMN1*.

D'abord testée dans des modèles cellulaires mimant la SMA, cette technique d'édition de base a permis de réparer précisément le gène *SMN2*. Administrée à l'aide d'un vecteur (de type AAV) à des souris modèles de la maladie, elle a entraîné une augmentation de protéine SMN, une amélioration de la fonction motrice et un allongement de la durée de vie.



Cette approche présente aussi l'intérêt de ne nécessiter qu'une seule injection.

[Arbab M et al. Science. 2023 Avril.](#) [Alves CRR et al. bioRxiv \[Preprint\]. 2023 Janv.](#)

### La moxifloxacin, un antibiotique

Une équipe d'I-STEM, le laboratoire spécialisé dans la thérapie cellulaire créé par l'AFM-Téléthon, a identifié un antibiotique efficace sur la production de protéine SMN dans des souris modèles de SMA, **la moxifloxacin**. Pour ce faire, les chercheurs ont opté pour une stratégie de repositionnement de médicaments : ils ont passé au crible, dans des modèles cellulaires, des composés déjà autorisés sur le marché pour traiter d'autres maladies et pour voir s'ils seraient capables d'augmenter la production de SMN. Cette approche présente l'avantage de faire gagner un temps considérable pour arriver à un nouveau traitement, car son innocuité a déjà été prouvée chez l'homme.

Injectée en sous-cutané quotidiennement aux souris, la moxifloxacin augmente la production de protéine SMN, retarde la dégénérescence des neurones et allonge la durée de vie.

[Januel C et al. Cell Mol Life Sci. 2022 Juil.](#)

### Agir sur les mitochondries

Dans la SMA, le déficit en protéine SMN altère la fonction des mitochondries, des petites structures présentes dans chaque cellule et capables de produire de l'énergie directement utilisable par la cellule.

- Des chercheurs ont mis en évidence des interactions entre la protéine SMN avec **les miR-1 et miR-206**, deux molécules qui interviennent dans la maturation des mitochondries. Si la perte en SMN entraîne une baisse d'expression de miR-1 et miR-206, une supplémentation avec ces miR dans des modèles cellulaires mimant la maladie, permet de restaurer la fonction des mitochondries et la survie des cellules. Administrés dans une souris modèles de SMA, ils améliorent la contraction musculaire.

[Ikenaka A et al. Life Sci Alliance. 2023 Janv.](#)

[Zilio E et al. Int J Mol Sci. 2022 Sept.](#)

### Cibler la jonction neuromusculaire

Dans la SMA, la jonction neuromusculaire, c'est-à-dire la zone de communication entre le motoneurone et le muscle, est altérée.

- Une équipe française, soutenue par l'AFM-Téléthon avait mis en évidence les capacités de **la flunarizine**, une molécule habituellement utilisée dans le traitement de la migraine, administrée par voie intrathécale, à améliorer le poids et le déficit moteur des souris modèles de SMA et à allonger leur durée de vie. La quantité de protéine SMN était également augmentée dans les motoneurons de la moelle épinière et les jonctions neuromusculaires étaient améliorées.

[Sapaly D et al. Sci Rep. 2018 Fév.](#)

- En poursuivant ses travaux, cette équipe a démontré que la flunarizine améliore les jonctions neuromusculaires en agissant sur plusieurs de leurs composants (récepteurs de l'acétylcholine, LRP4, agrine, MuSK...). Cette piste pourrait se révéler intéressante en complément de l'un des trois médicaments qui ciblent les motoneurons.

[Delers P et al. Sci Rep. 2022 Nov.](#)



- Une autre équipe a également mis en évidence des molécules, **l'hormone de libération de l'hormone de croissance et son analogue MR-409**, qui favorisent la maturation des jonctions neuromusculaires de souris atteintes de SMA. Un traitement sous-cutané quotidien des souris par ces molécules pendant 10 jours a réduit la sévérité de la maladie en améliorant leur poids, leur fonction motrice ainsi qu'en réduisant l'atrophie musculaire et la perte de motoneurons.

*Boido M et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Janv.*

- Une équipe américaine, soutenue par l'AFM-Téléthon, a identifié un variant du gène *Hspa8* (le variant *Hspa8<sup>G470R</sup>*) capable de réduire la neurodégénérescence dans un modèle de souris atteinte de SMA. Lorsque celui-ci est exprimé dans ces souris, leurs performances motrices sont améliorées et leur durée de vie augmentée. Ce variant agirait sur la maturation de *SMN2* mais aussi sur la formation d'un complexe (le complexe SNARE) impliqué dans le fonctionnement de la jonction neuromusculaire et qui est altéré chez ces souris.

*Kim JK et al Neuron. 2023 Mai.*

### Agir en complément d'un autre traitement

Afin d'améliorer l'efficacité et la distribution de candidats-médicaments tels que les oligonucléotides antisens, plusieurs équipes cherchent à les coupler avec d'autres molécules.

- Deux équipes ont ainsi optimisé l'efficacité d'oligonucléotides antisens qui agissent sur la maturation de *SMN2*, en les couplant soit à **un peptide** qui cible mieux le système nerveux central, soit **au récepteur de la transferrine** qui traverse mieux la barrière entre la circulation sanguine et le système nerveux central (la barrière hémato-encéphalique).

Dans les deux cas, les combinaisons ont amélioré la production de protéine SMN dans le cerveau de souris atteintes de SMA entraînant une amélioration de leurs symptômes.

*Aslesh T et al. JCI Insight. 2023 Mars.*

*Hammond SM et al. JCI Insight. 2022 Dec.*

- Des travaux menés avec **des inhibiteurs d'histones désacétylases**, en complément du Spinraza®, ont montré qu'ils amélioreraient l'inclusion de l'exon 7 dans *SMN2*.

Un **oligonucléotide antisens (ASO)** est un fragment d'ADN, généralement synthétisé en laboratoire qui se lie spécifiquement à un ARN messager naturel (la séquence de l'oligonucléotide antisens est complémentaire de celle de l'ARN messager). Il peut ainsi modifier à un endroit précis l'ARN messager (saut ou incorporation d'exon(s) en intervenant à l'étape de sa maturation (l'épissage).



#### Les histones désacétylases ou HDAC

Les histones désacétylases coordonnent au niveau de l'ADN des mécanismes de protection des cellules (en réponse à un stress cellulaire, une accumulation toxique d'agrégats...). Cela en fait est une cible thérapeutique d'intérêt dans plusieurs maladies neuromusculaires.

Chez la souris modèle de SMA, l'association de ces deux traitements augmente la production de SMN, la fonction neuromusculaire et la durée de vie.

*Marasco LE et al. Cell. 2022 Juin.*

### Une anomalie génétique rare

Quelques très rares cas de SMA s'accompagnent d'anomalies génétiques complexes.

- Dans ce contexte, une équipe de chercheurs français a mis en évidence une mutation inédite chez une personne atteinte de SMA de type III, âgée



de 50 ans : elle correspondait à l'insertion d'un rétrotransposon (de type SVA-F), associée à la délétion classique du gène *SMN1*. Par ailleurs, cette personne ne portait qu'une seule copie du gène *SMN2*, bien qu'elle présentait des symptômes peu sévères.

Aussi rares qu'ils soient, ces génotypes complexes de SMA sont utiles à connaître, non seulement pour affiner les diagnostics mais aussi pour mieux comprendre les mécanismes de la SMA.

[Vezain M al. Hum Genet. 2022 Sept.](#)

## D'autres résultats d'études cliniques

### Deux études sur la ventilation en France

#### La ventilation non invasive chez l'enfant

Une enquête réalisée auprès des 24 centres pédiatriques du réseau français « Ventilation non invasive (VNI)/Pression positive continue (CPAP) » a montré que sur les 1447 enfants traités par ce type de ventilation, 387 avaient une maladie neuromusculaire dont une SMA pour 33% des cas. La majorité était sous VNI (94%) avec une durée moyenne de ventilation de 8 heures par jour.



#### Différents types de ventilation assistée

La ventilation assistée consiste à suppléer, par un appareil de ventilation (appelé ventilateur), la fonction des muscles respiratoires défaillante.

Deux modes de ventilation assistée sont possibles :

- la ventilation non invasive : un masque ou une pipette buccale relie la personne au respirateur,

- la ventilation par trachéotomie : la personne est reliée au ventilateur par une canule de trachéotomie qui pénètre dans la trachée, à la base du cou.

➤> [Ventilation non invasive et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

➤> [Trachéotomie et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

L'instauration de la ventilation assistée ne s'est faite à la suite d'un épisode respiratoire aigu que dans 15% des cas. Le plus souvent, elle était mise en route à la suite d'anomalies respiratoires au cours du sommeil (apnée, baisse de saturation en oxygène), voire d'anomalies des gaz du sang dans la journée. Cette étude confirme l'augmentation importante au cours de ces vingt dernières années du nombre (multiplié par 10) d'enfants atteints de maladie neuromusculaire traités par VNI/CPAP à long terme, témoignant d'une amélioration de leur diagnostic et de leur prise en charge.

[Allaer L et al. Neuromuscul Disord. 2022 Sept.](#)

[Fauroux B et al. Respir Med. 2021 Mai.](#)

[Fauroux B et al. Pediatr Pulmonol. 2003 Fév.](#)

#### Une bonne qualité de vie sous ventilation assistée

Les équipes de l'AFM-Téléthon ont réalisé une étude auprès de 119 patients atteints de maladie neuromusculaire, principalement myopathie de Duchenne mais aussi SMA, myopathie des ceintures, dystrophie musculaire congénitale... et dépendants de la ventilation assistée. Plus de deux tiers des malades (81 participants) jugent leur qualité de vie bonne, voire excellente et 4 la décrivent comme mauvaise. Les deux principaux facteurs associés à une meilleure qualité de vie sont l'ancienneté de la ventilation et un mode de vie autonome (seul ou en colocation).

[Delorme M et al. Thorax. 2023 Janv.](#)



## L'IRM pour mesurer l'impact de la perte motoneuronale

Des chercheurs allemands ont mis au point un protocole d'imagerie par résonance magnétique (IRM) du nerf sciatique et de deux muscles de la cuisse afin d'estimer l'impact et de suivre l'évolution de la perte des motoneurons chez 13 adultes atteints de SMA et un groupe témoin.



### L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM peut être utile pour détecter des anomalies dans les nerfs ou pour explorer les muscles. Il permet de quantifier le degré d'infiltration graisseuse dans les muscles (lorsque les cellules musculaires sont détruites, elles sont remplacées par des cellules graisseuses).

Dix d'entre eux ont eu une nouvelle évaluation six mois après la première. L'infiltration graisseuse au niveau musculaire a permis de distinguer les patients atteints des personnes indemnes de la maladie. L'évaluation du nerf sciatique n'a pas objectivé de changements significatifs. Ces travaux seront utiles dans le cadre des essais thérapeutiques dans la SMA.

[\*Sprenger-Svačina A et al. J Neurol. 2022 Oct.\*](#)

## Des douleurs de la hanche chez les enfants non ambulants

Une étude américaine a porté sur la fréquence des douleurs de la hanche auprès de 72 enfants atteints de SMA de type I ou II, encore non traités par l'un des trois médicaments disponibles sur le marché. Elle a mis en évidence une fréquence plus élevée dans la SMA de type II (49%) que dans la SMA de type I (12%) et suggère que les symptômes, plutôt que les radios, soient utilisés pour orienter les soins.

[\*Hanna RB et al. JB JS Open Access. 2022 Sept.\*](#)

## Un effet de genre dans la maladie ?

Jusqu'à présent, peu de facteurs utiles pour prédire l'évolution de l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA) ont été mis en évidence. Le plus fréquemment utilisé est le nombre de copies du gène *SMN2*, bien qu'il puisse présenter quelques limites.

- Afin de disposer de davantage de facteurs prédictifs, des cliniciens italiens ont analysé les données cliniques et moléculaires de 165 adultes atteints de SMA (64 femmes pour 101 hommes) parmi lesquels 13% étaient atteints de SMA de type II, 85% de type III et 2% de type IV. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les hommes et les femmes dans la distribution par type de SMA, ni dans le nombre médian de copies du gène *SMN2*.

En revanche, ils mettent en évidence pour la première fois un effet du genre sur la fonction motrice, avec une plus grande sévérité de la maladie chez les hommes, et plus particulièrement chez les jeunes adultes ou ceux atteints de SMA de type III, que chez les femmes.

Concernant l'âge médian d'apparition de la maladie, il est plus précoce chez les femmes (à l'âge de 3 ans) que chez les hommes (4 ans). D'autres travaux seront toutefois nécessaires pour confirmer ou non ces observations.

[\*Maggi L et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022 Oct.\*](#)

## Un régime adapté contre la constipation

Des cliniciens anglais ont étudié un régime riche en acides aminés et en probiotiques chez 14 enfants atteints de SMA de type I. Pour participer, ceux-ci devaient bénéficier d'une alimentation par sonde pour au moins 90 % de leurs apports énergétiques et présenter des troubles gastro-intestinaux. Une amélioration nette de la constipation a été notée, au point



de pouvoir arrêter, chez beaucoup d'entre eux, les médicaments luttant contre les troubles du transit.

Bien que l'on manque de recul sur son efficacité à long terme et ses effets potentiellement indésirables, cette mesure diététique est de nature à améliorer la qualité de vie des enfants et de leurs aidants.

*O'Connor G et al. Nutr Clin Pract. 2022 Déc.*

### Un retour d'expérience avec un exosquelette

Le saviez-vous ?

#### Un exosquelette pour réaliser certaines tâches

Un exosquelette est un dispositif robotisé d'assistance aux mouvements conçu pour compenser la faiblesse musculaire et ainsi gagner en autonomie. Il peut être utilisé lors des séances de rééducation ou au quotidien, pour assister les mouvements.

Des chercheurs espagnols ont développé un exosquelette en l'adaptant aux besoins spécifiques des patients atteints de SMA. Ils ont livré un retour d'expérience en vie réelle chez une jeune patiente atteinte de SMA de type II avec atteinte respiratoire, âgée de 6 ans. Elle a utilisé l'exosquelette à son domicile, pendant deux mois. L'expérience a été positive avec une bonne tolérance et une bonne maîtrise de la machine par l'enfant, moyennant une phase initiale d'apprentissage. Ces résultats encourageants laissent augurer d'autres développements dans le domaine même si les difficultés inhérentes à cette nouvelle technologie (encombrement, coût...) ne sont pas toutes résolues.

*Garces E et al. J Pediatr Nurs. 2022 Sept.*

### Une prévalence nationale de la SMA en Italie

Pour évaluer la prévalence de la SMA en Italie, un questionnaire en ligne a été transmis à 36 Centres de référence italiens pour la SMA. Il a permis de comptabiliser 1 255 personnes atteintes de SMA dans le pays, soit une prévalence de 2,12 sur 100 000 personnes. Cela correspond à 3 SMA de type 0, 284 SMA de type I, 470 SMA de type II, 467 SMA de type III, 15 SMA de type IV et 16 présymptomatiques. Au total, 85% étaient sous traitements, un pourcentage qui varie en fonction de la sévérité de la maladie.

*Coratti G et al. Neurology. 2023 Mars.*



Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les maladies neuromusculaires sur le site de l'AFM-Téléthon :

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)