



Avancées 2025 dans l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1*



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2025, présente une sélection des actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...





Sommaire

Rédaction

▪ Lisa Cukierman - Myoinfo,
Département d'information sur
les maladies neuromusculaires
de l'AFM-Téléthon, Évry
myoinfo@afm-telethon.fr

Validation

▪ Dr Marion Masingue,
Neurologue à l'Hôpital Pitié-
Salpêtrière, Paris
▪ Dr Suzie Lefebvre,
INSERM, Université de Paris,
Paris
▪ Carole André,
Direction des Opérations et de
l'Innovation Scientifiques de
l'AFM-Téléthon, Évry
▪ Marie-Christine Ouillade,
pour le Groupe d'intérêt SMA
de l'AFM-Téléthon, Évry

L'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1	4
2 faits marquants de ces 12 derniers mois	6
Le dépistage néonatal sera effectif en France en septembre prochain	6
Les traitements innovants évoluent	6
Les essais cliniques	7
Les essais cliniques des traitements en France	7
Le Spinraza® (nusinersen)	8
Un oligonucléotide antisens	8
En France, un traitement remboursé dans la SMA de type I, II et III	8
Vers des doses plus fortes de Spinraza® ?	9
De nouveaux résultats à partir de revues systématiques	9
Sur la fonction respiratoire	10
Sur le plan nutritionnel	10
Sur la fonction bulbaire	10
Chez les adolescents et les adultes	10
Sur un suivi de quatre ans	10
Résultats avec un intervalle de traitement de 6 mois	11
En France, des études observationnelles en cours d'analyse	11
Le Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)	13
Un produit de thérapie génique	13
En Europe, une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ..	14
En France, un dispositif post-ATU	14
Vers une injection intrathécale pour les enfants plus âgés ?	14
Des essais en cours, sur le long terme	15
De nouveaux résultats à partir de revues systématiques	16
Dans la SMA de type I	16
Sur le plan nutritionnel	17
Sur la fonction bulbaire	17
Sur un suivi de deux ans	17
D'autres résultats, d'essais cliniques ou « en vie réelle »	17
Des études françaises	17
Chez des enfants plus âgés et plus lourds	18
Chez des jumelles nées prématurément	18
Chez des patients avec au moins 4 copies de SMN2	18
Une actualisation des recommandations européennes	18
L'Evrysdi® (risdiplam)	19
Un modificateur d'épissage	19
En France, un traitement remboursé et disponible en pharmacie	19
Bientôt disponible en comprimé	19
Des essais en cours, en présymptomatique	20
De nouveaux résultats	21
Chez des personnes déjà traitées par une autre molécule	21
Chez des adultes	21
Pendant la grossesse	21
À partir d'une revue de la littérature	22
Sur la fertilité des hommes	22
D'autres résultats avec les trois traitements	23
Sur la fonction motrice	23
Sur la déglutition	23



Sur la scoliose.....	23
Sur la fonction cognitive.....	23
Sur l'efficacité, comparaison entre Spinraza® et Evrysdi® en vie réelle..	24
Sur des changements de traitements.....	24
Des essais associant plusieurs traitements.....	25
Étude RESPOND.....	25
Essai ASCEND.....	26
Essai du salanersen.....	26
Étude RISE.....	26
Essai STRENGTH.....	27
Essais HINALEA 1 et HINALEA 2.....	27
Essai MANATEE.....	27
Essai RESILIENT.....	28
Essais TOPAZ, SAPPHIRE et ONYX, avec l'apitegromab.....	28
Essai TOPAZ.....	28
Essai SAPPHIRE.....	28
Étude ONYX.....	29
Un essai clinique avec un nouveau candidat-médicament.....	29
En France, des études cliniques en cours.....	30
Des bases de données.....	32
Le registre SMA France.....	32
Focus sur les patients avec 4 copies du gène <i>SMN2</i>	33
Une revue de la littérature sur les registres.....	33
Des données d'un registre germanophone.....	34
Des données du registre suisse.....	34
Le dépistage néonatal.....	35
En France.....	35
Le projet DEPISMA.....	35
Dans le monde, le déploiement du dépistage néonatal se poursuit.....	36
Petit tour d'horizon.....	36
L'expérience américaine.....	36
Deux revues systématiques.....	36
Chez des prématurés.....	37
D'autres avancées médico-scientifiques.....	38
D'autres pistes thérapeutiques à l'étude.....	38
Agir sur les motoneurones.....	38
Cibler le foie.....	38
Des premiers « organoïdes » de moelle épinière.....	39
La méthylation de <i>SMN2</i> n'est pas un facteur prédictif.....	39
De possibles troubles de la fertilité chez les hommes.....	39
Une stimulation de la moelle épinière efficace.....	39
Retour sur 28 ans de recherche dans la SMA.....	40





L'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1 SMA

Aussi appelée « **SMA 5q** » du fait de la localisation du gène responsable de la maladie sur le chromosome 5, c'est une **maladie dégénérative du motoneurone**, la cellule nerveuse qui achemine depuis la moelle épinière (« spinale ») l'ordre de contracter le muscle.

Principaux symptômes

Faiblesse et fonte des muscles (amyotrophie) « proximaux », c'est-à-dire proches du tronc :
 muscles des épaules et des bras pour les membres supérieurs et des hanches et des cuisses pour les membres inférieurs.

 **Très variables selon le type de SMA**, qui dépend de l'âge de début et de la sévérité des symptômes.

»» Classification clinique classique **sans traitement**.



»» Les termes « non assis/non sitter (*en anglais*) », « assis/sitter » ou « ambulant/walker » peuvent aussi être employés pour définir la prise en charge en fonction des capacités motrices acquises.

➔ Depuis **l'arrivée des traitements**, de nouveaux profils d'enfants atteints de SMA sont observés et pourraient faire **évoluer la classification de la maladie**.



La plupart des **nouveau-nés traités** (en particulier par thérapie génique) très tôt après la naissance, avant l'apparition des symptômes, ont un **développement moteur favorable** (avec un recul de quelques années).

3 traitements disponibles en France

Spinraza®

Oligonucléotide antisens
SMA présymptomatique,
SMA de type I, II et III

Zolgensma®

Produit de thérapie génique
SMA présymptomatique,
SMA de type I et II

Evrysdi®

Modificateur d'épissage
SMA présymptomatique*,
SMA de type I, II et III

* En attente de commercialisation en France

En chiffres



3 personnes atteintes de SMA sur 100 000



1 023 articles scientifiques publiés entre mai 2024 et mai 2025
(PubMed)



127 essais et études cliniques dont 13 en France
(ClinicalTrials.gov au 31/05/25)



À quoi est-elle due ?

- Des anomalies dans le **gène SMN1** (sur le chromosome 5) entraînent l'arrêt de fabrication de la protéine de survie des motoneurons **SMN** (pour *Survival Motor Neuron*).
- Transmission **autosomique récessive** : il faut que les deux exemplaires du gène *SMN1*, présents chacun sur un chromosome 5, comportent une anomalie génétique.

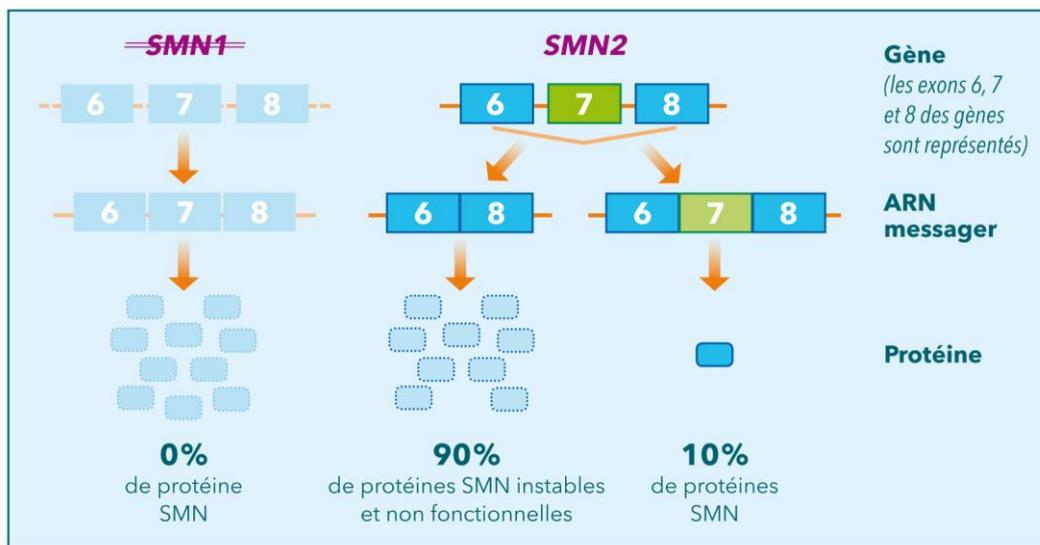
Deux types d'anomalies génétiques



- Aucune copie du gène *SMN1* sur les deux chromosomes 5 (perte homozygote du gène *SMN1*).
- Pas de copie du gène *SMN1* sur un des chromosomes 5 et anomalie du gène *SMN1* sur l'autre chromosome 5 (perte hétérozygote du gène *SMN1*).

© AFM-Téléthon

- Le **gène SMN2**, sur le chromosome 5, est présent en une ou plusieurs copies : sa séquence est quasiment identique à celle de *SMN1*, à la différence d'un nucléotide situé dans l'**exon 7**.
- Le gène *SMN2* produit majoritairement une protéine **SMN raccourcie, peu fonctionnelle, rapidement détruite**, et en moindre quantité une protéine SMN normale, identique à celle produite par le gène *SMN1*.



© AFM-Téléthon

- Plus le nombre de copies de *SMN2* (entre 1 et 6) est élevé, plus la sévérité de la maladie tend à diminuer.

Nombre de copies du gène <i>SMN2</i>	Manifestations cliniques		
	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 %

Pour en savoir plus sur la SMA

www.afm-telathon.fr/fr/fiches-maladies/amyotrophie-spinale-proximale-liee-smn1



2

Faits marquants de ces 12 derniers mois



Le dépistage néonatal sera effectif en France en septembre prochain

C'est officiel, l'amyotrophie spinale proximale (SMA) vient s'ajouter à la liste des maladies dépistées à la naissance en France à compter du 1^{er} septembre 2025. Une chance pour savoir le plus rapidement possible si un nourrisson est atteint d'une SMA et le cas échéant, initier au plus vite un traitement adapté, avant même l'apparition des premiers symptômes, pour une meilleure efficacité.

Cette avancée majeure repose sur les résultats très positifs et concluants du projet pilote DEPISMA, de dépistage génétique à la naissance, déployé depuis janvier 2023 sous l'impulsion de l'AFM-Téléthon en Nouvelle-Aquitaine et en région Grand Est.



DEPISMA montre la faisabilité du dépistage néonatal de la SMA

- Depuis 2023, ce sont plus de **180 000 nouveau-nés dépistés** au sein de 81 maternités, en Nouvelle-Aquitaine et en région Grand Est.
- **18 nourrissons** diagnostiqués positivement,
- parmi lesquels **13 traités par thérapie génique** à 21 jours de vie en moyenne.

www.afm-telethon.fr/fr/actualites/depistage-neonatal-lamyotrophie-spinale-integree-au-programme-national-en-septembre-2025

www.youtube.be/mildIVNszPo

Les traitements innovants évoluent

Depuis plusieurs années, la SMA dispose de trois traitements, le Spinraza[®], le Zolgensma[®] et l'Evrysdi[®], efficaces sur le développement moteur des malades, plus particulièrement les plus jeunes. Des évolutions apportées à ces traitements vont leur permettre d'être adaptés à un plus grand nombre de malades ou d'apporter plus d'autonomie dans leur prise.

► **L'Evrysdi[®]** arrive bientôt sous la forme de **comprimés** pour les malades âgés de plus de deux ans, pesant plus de 20 kg et capables d'avaler sans sonde d'alimentation. Avec une conservation à température ambiante, il offrira ainsi plus d'indépendance aux malades que la solution buvable actuelle qui se conserve au réfrigérateur.

► **Le Spinraza[®]** continue de faire ses preuves avec **de plus fortes doses**. Cela permettrait d'utiliser des doses plus adaptées au poids des malades pour une meilleure efficacité ou d'espacer les injections, avec notamment moins de doses de charge au début du traitement.

► **Le Zolgensma[®]**, produit de thérapie génique actuellement administré par voie intraveineuse, montre également des effets bénéfiques **par voie intrathécale**, laquelle pourrait être utilisée pour traiter des patients plus âgés (de 2 à 18 ans) que ceux traités aujourd'hui.





Les essais cliniques

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

Il est alors testé au cours d'essais successifs, correspondant à **différentes phases (I, II, III, IV)** qui vont donner des réponses spécifiques sur le produit : est-il bien toléré ? Quelle est la dose optimale ? Est-il efficace et sur quels critères (marche, fonctions motrices, respiration...) ?

Après la mise sur le marché, le produit, désormais utilisé « en vie réelle », continue d'être surveillé afin d'affiner les connaissances et d'identifier tout effet secondaire inattendu ou grave qui pourrait survenir.

www.afm-telethon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/mon-parcours-de-soins/les-essais-cliniques-en-pratique



Les essais cliniques des traitements en France

TITRE DE L'ESSAI	APPROCHE THÉRAPEUTIQUE	RECHERCHE PRÉCLINIQUE	DÉVELOPPEMENT CLINIQUE			ASPECT RÉGLEMENTAIRE
			PHASE I	PHASE II	PHASE III	
Essai de suivi à long terme	Thérapie génique : AAV9-SMN1	Zolgensma® (Recrutement terminé)			<ul style="list-style-type: none"> • AMM conditionnelle européenne • Post-ATU en France 	
Essai SPECTRUM à long terme	Thérapie génique : AAV9-SMN1	Zolgensma® (Recrutement en cours)				
Essai ONYX, extension des essais TOPAZ et SAPPHERE	Anti-myostatine + molécule ciblant SMN2	Apitegromab + Spinraza® ou Evrysdi® (Recrutement terminé)			<ul style="list-style-type: none"> • Demande d'AMM déposée auprès de l'EMA et de la FDA 	
Essai du salanersen	Oligonucléotide ciblant SMN2 ressemblant au Spinraza® + thérapie génique AAV9-SMN1	Salanersen + Zolgensma® (Recrutement terminé)				



Le Spinraza® (nusinersen)

Dans le monde



- Plus de 14 000 patients traités au 31/12/2024
- Dans plus de 71 pays

© AFM-Téléthon

En France



- Prescrit en consultations Maladies neuromusculaires après avis d'une RCP
- Remboursé SMA I, II et III

Mode d'administration



- Injections régulières par voie intrathécale entre deux vertèbres lombaires
- À l'hôpital

Un oligonucléotide antisens

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).

- Premier traitement autorisé dans la SMA, depuis 2017 en France, le Spinraza® (nusinersen) est un oligonucléotide antisens développé par le laboratoire *Biogen* : il agit sur la **maturation (l'épissage) du gène SMN2** pour augmenter la production de protéine SMN.
- Il a montré des bénéfices cliniques réels, notamment sur **la fonction motrice et le développement moteur**. Ces effets varient cependant selon le type de SMA, l'âge de début du traitement, les symptômes présents au moment de la mise en route du traitement...
- Il est injecté directement dans le liquide céphalo-rachidien entre deux vertèbres lombaires, **par voie intrathécale** (avec ponction lombaire), afin de pouvoir atteindre la moelle épinière et le cerveau.

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 réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).



Une RCP pour décider au cas par cas

Une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupe plusieurs professionnels de santé experts de la maladie afin de choisir la meilleure prise en charge d'un patient en fonction des avancées récentes (publications, données en vie réelle...) et de leur expérience.

Dans la SMA, où les traitements sont encore récents, le choix d'un traitement se décide au cas par cas au cours d'une RCP. Ce choix prend notamment en compte l'âge du patient, l'âge du début de la maladie, le type de SMA, le nombre de copies du gène *SMN2*, les capacités motrices, respiratoires, d'alimentation, la présence ou non d'une arthrodeuse...

- Le Spinraza® est remboursé pour les personnes atteintes de SMA de type I, II et III.

www.afm-telethon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/mon-parcours-de-soins/les-medicaments/le-spinraza-dans-la-sma



Vers des doses plus fortes de Spinraza® ?

Actuellement, des injections répétées de 12 mg
 Administré à l'hôpital, le traitement actuel comporte 4 doses de charge sur deux mois (aux jours 0, 14, 28 et 63). Une dose d'entretien doit ensuite être administrée tous les quatre mois. Chaque dose comporte 12 mg (5 ml) du produit, quel que soit le poids du malade.

- L'essai **DEVOTE** de phase III a évalué si de **plus fortes doses de Spinraza®** que celle utilisée actuellement seraient bien tolérées et plus efficaces. Cela permettrait notamment d'utiliser des doses plus adaptées au poids des malades ou d'espacer les injections.

Phase III
Efficacité

Des résultats intermédiaires de l'essai DEVOTE
 ▪ Mise en évidence d'effets bénéfiques de fortes doses (50 ou 28 mg) du Spinraza® chez des participants atteints de SMA ayant déjà été traités avant ou non.
 ▪ Ces doses plus élevées permettent également de ralentir davantage la dégénérescence des motoneurones.

Biogen. Communiqué de presse du 8 octobre 2024

Le laboratoire *Biogen* a déposé auprès des agences réglementaires américaine (*Food and drug administration* ou FDA) et européenne (EMA) une demande pour l'utilisation d'un traitement à plus fortes doses : **deux doses de charge de 50 mg à 14 jours d'intervalle, suivies de doses d'entretien de 28 mg tous les 4 mois**. Le dossier est en cours d'examen.

Biogen. Communiqué de presse du 23 janvier 2025

- Cet essai se poursuit dans le cadre d'une phase d'extension pour évaluer les effets de ces fortes doses à plus long terme (sur 5 ans) dans de nombreux pays (mais pas en France).

Phase d'extension de l'essai DEVOTE



Étranger



115
(plus de 2 ans)



Recrutement
terminé



Avril 2021 – Juil. 2026
5 ans de suivi

NCT04729907

Phase III
Efficacité

De nouveaux résultats à partir de revues systématiques

Plusieurs revues systématiques ont été publiées au cours de ces 12 derniers mois et font le point sur différents effets du Spinraza®.

Une revue systématique
 S'appuyant sur un travail de collecte, d'analyse et de synthèse, cette revue de la littérature fait un point complet sur une thématique donnée. Dans le domaine des sciences et de la recherche, elle repose sur une recherche systématique à partir de bases de données bibliographiques tel que PubMed qui recense plusieurs millions d'articles scientifiques.



Sur la fonction respiratoire

Une **tendance à l'amélioration de la fonction respiratoire** par le Spinraza® a été mise en évidence lors d'une revue systématique conduite jusqu'en janvier 2024 et incluant 13 études (résultats d'essais cliniques, d'études observationnelles, études de cas...). Cette amélioration est plus particulièrement observée chez les patients les plus jeunes ou traités le plus tôt.

[Aldukain M. J Clin Med. 2024](#)

Sur le plan nutritionnel

D'après une autre revue systématique menée jusqu'en mai 2023 et retenant 63 articles issus de 54 études sur les trois traitements autorisés (Spinraza®, Zolgensma® et Evrysdi®), le Spinraza® a de meilleurs résultats sur le plan nutritionnel chez les enfants traités avant l'apparition des symptômes (en présymptomatique) que chez ceux présentant déjà des symptômes. Chez ces derniers, les données suggèrent néanmoins que le traitement pourrait **prévenir la détérioration de certains aspects nutritionnels** (taille, poids, troubles de la déglutition...). Un soutien nutritionnel personnalisé, associé à une surveillance de la croissance et de la déglutition, reste toutefois préconisé.

[O'Brien K et al. Muscle Nerve. 2024](#)

Sur la fonction bulbaire

L'analyse exhaustive de 31 études évaluant l'impact du Spinraza® sur la fonction bulbaire met en évidence son efficacité chez les enfants traités en présymptomatiques : l'alimentation orale est préservée pour 84 % d'entre eux. En revanche, pour les patients traités **après l'apparition des symptômes de la maladie, les effets sont moins importants** (entre 6 à 50 % des patients sont capables de s'alimenter par la bouche).

[McGrattan K et al. J Neuromuscul Dis. 2025](#)

Chez les adolescents et les adultes

Quatorze publications parues entre décembre 2016 et juillet 2022, et regroupant 539 adolescents ou adultes sous Spinraza® suivis pendant plus de deux ans, montre que **le traitement améliore ou stabilise la fonction motrice** pour une grande partie d'entre eux.

Pour les patients atteints d'une SMA de type III ambulants, les effets sont visibles plus particulièrement avec l'échelle de la fonction motrice Hammersmith. Alors que pour les patients atteints d'une SMA de type II ou non ambulants, le Spinraza® montre des bénéfices plus spécifiquement sur le test d'évaluation des membres supérieurs (RULM).

[Hagenacker T et al. Neurol Ther. 2024](#)

Sur un suivi de quatre ans

Une revue systématique réalisée jusqu'en juillet 2023 et s'appuyant sur 15 études du Spinraza® confirme **son bénéfice sur la fonction motrice** des patients, quel que soit le type de SMA (de I à IV) sur une période de suivi allant jusqu'à quatre ans.

Cette efficacité est d'autant plus forte que le traitement a été débuté précocement ou que les fonctions à l'initiation du traitement sont préservées. Par ailleurs, elle s'avère nettement supérieure aux améliorations des fonctions respiratoire et nutritionnelle.

[Giess D. Eur J Paediatr Neurol. 2024](#)



Résultats avec un intervalle de traitement de 6 mois

Alors que le Spinraza® est administré en dose d'entretien tous les 4 mois dans la plupart des pays, il est pris tous les 6 mois au Japon.

Une nouvelle étude a comparé la fonction motrice de 14 adultes atteints d'amyotrophie spinale proximale traités par Spinraza® tous les 6 mois et suivis jusqu'à 39 mois, à un groupe d'adultes traités tous les 4 mois.

Les résultats suggèrent que la prise du traitement tous les 6 mois s'avère **bénéfique sur le long terme chez les adultes ambulants**. En revanche, pour les adultes non ambulants, l'intervalle de 6 mois semble moins efficace que celui de 4 mois.

[Takahashi K, et al. Interval. Brain Behav. 2025](#)

En France, des études observationnelles en cours d'analyse

Plusieurs études françaises ont été menées pour évaluer les effets du Spinraza® sur différents critères ou pour réduire l'anxiété liée au mode d'injection intrathécale, en utilisant un casque de « réalité virtuelle ». Ces études sont à présent terminées et les données sont en cours d'analyse.

- Une étude a suivi **l'évolution de la mesure de la fonction motrice-32** chez 20 adultes atteints de SMA de type II traités par Spinraza®. Elle s'est déroulée dans sept centres investigateurs français (à Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nice, Paris et Toulouse).

Étude de la fonction motrice dans la SMA de type II

				NCT04159987
France	20 (plus de 18 ans)	Analyse en cours	Fév. 2020 – Juil. 2024 27 mois de suivi	

- Les effets du Spinraza® **sur les capacités motrices fonctionnelles** ont été étudiés chez un petit groupe de patients atteints de SMA de type II et de type III au CHU d'Amiens.

Étude NUSI-AD-5qSM

				NCT04576494
France	4 (plus de 18 ans)	Analyse en cours	Janv. 2022 – Sept. 2023 19 mois de suivi	

- Une étude française, REALITY, a évalué 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®. Cette étude a eu lieu à Brest, Clermont-Ferrand, Garches, Lille, Montpellier, Nancy, Nice, Paris (2 centres), Strasbourg et Toulouse.

Étude REALITY

				NCT05354414
France	63 (plus de 7 ans)	Analyse en cours	Mai 2022 – Juil. 2024 1 an de suivi	



Un boîtier implantable pour administrer le Spinraza® à l'étude

Une étude pivot du premier dispositif implantable, appelé *ThecaFlex*, formé d'un boîtier placé sous la peau et relié par un tuyau très fin (cathéter) à l'espace qui entoure la moelle épinière, dans le liquide céphalo-rachidien, est en cours. Ce dispositif pourrait ainsi constituer **une alternative à l'injection intrathécale actuelle** réalisée par une ponction lombaire entre deux vertèbres.

Cette étude PIERRE se déroule donc en collaboration avec le laboratoire *Biogen* qui produit le Spinraza® et devrait inclure 90 participants aux États-Unis et en Europe.

- La société *Alcyone Therapeutics* qui propose le système *ThecaFlex*, a annoncé en juillet 2024 que 10 patients avaient reçu du Spinraza® par le biais de ce dispositif, sans effet indésirable particulier (notamment pas d'infections) au terme d'un suivi d'un mois après son implantation. Les autorités de santé (*Food and drug administration* ou FDA) ont donné leur accord pour poursuivre cette étude sur 80 autres patients.

[Alcyone Therapeutics. Communiqué de presse du 31 juillet 2024](#)

Étude PIERRE d'un dispositif d'administration du Spinraza®



Europe et
États-Unis



90
(plus de 3 ans)



Recrutement
en cours



Nov. 2023 – Mars 2027
1 an de suivi

NCT05866419

- Une deuxième étude est menée en parallèle à l'étude PIERRE afin de comprendre comment le Spinraza® est traité par l'organisme lors de son administration via le système *ThecaFlex*, en comparaison aux injections intrathécales. Cette étude PIERRE PK se déroule aux États-Unis.

Étude PIERRE PK



États-Unis



58
(plus de 3 ans)



Recrutement
en cours



Janv. 2025 – Mai 2025
4 mois de suivi

NCT06555419



Le Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)

Dans le monde



- Plus de 4 000 patients traités au 31/12/2024
- Dans plus de 51 pays
- Europe : AMM conditionnelle

En France



- Dispositif post-ATU
- Avis favorable au remboursement : SMA I et II, ou présymptomatique avec jusqu'à 3 copies de *SMN2*

Mode d'administration



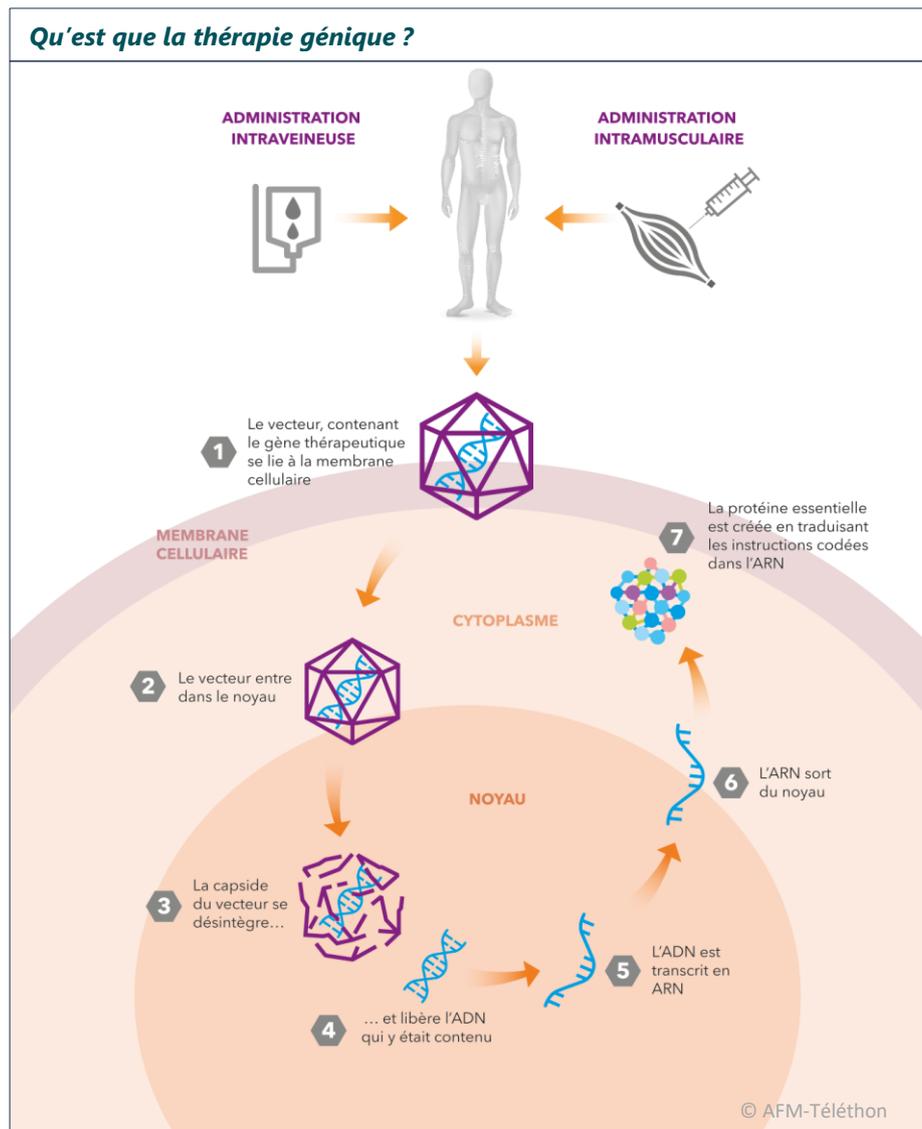
- Injection unique par perfusion intraveineuse, à l'hôpital

© AFM-Téléthon

Un produit de thérapie génique

Le Zolgensma® ou onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) est un traitement de thérapie génique de l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA) qui est administré **par une injection intraveineuse unique** commercialisé par Novartis. Il consiste à **introduire le gène *SMN1* fonctionnel** afin de remplacer le gène *SMN1* défectueux, à l'aide d'un moyen de transport, ou vecteur (un virus adéno-associé AAV).

Qu'est que la thérapie génique ?





- En permettant la production de protéine SMN, le Zolgensma® a montré **des bénéfices rapides et qui persistent dans le temps** : amélioration des performances motrices, respiration de façon autonome, allongement de l'espérance de vie... Ils varient toutefois d'une personne à l'autre, en fonction du type de SMA, des symptômes déjà présents...



Des travaux pionniers menés dans les laboratoires de l'AFM-Téléthon

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 (société rachetée depuis par Novartis) 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 »

En 2020, le Zolgensma® a obtenu une AMM « conditionnelle » européenne qui ne concerne que les bébés et les jeunes enfants pesant moins de 21 kg présentant une SMA de type I ou porteurs 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.

www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma

En France, un dispositif post-ATU

Le Zolgensma® est prescrit en France dans le cadre d'un dispositif post-ATU pour 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 réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) se font selon des critères précis et en fonction de la situation médicale de chaque patient.

www.afm-telethon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/mon-parcours-de-soins/les-medicaments/le-zolgensmar-dans-la-sma

Vers une injection intrathécale pour les enfants plus âgés ?



Une perfusion intraveineuse, chez les moins de 21 kg

Le produit de thérapie génique Zolgensma® est actuellement administré chez les plus jeunes lors d'une perfusion unique par voie intraveineuse (goutte-à-goutte) d'une durée d'une heure environ, à l'hôpital.

Des premiers résultats de **deux essais cliniques, STEER et STRENGTH**, ont mis en évidence des effets bénéfiques de l'injection du produit de thérapie génique **par voie intrathécale** chez des patients âgés de 2 à 18 ans.

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).



- **L'essai STEER** concerne plus de 100 patients atteints de SMA de type II, âgés entre 2 et 18 ans, capables de s'asseoir mais pas de marcher seuls, et n'ayant reçu aucun traitement innovant auparavant.

Essai STEER par voie intrathécale



Étranger



**127
(2 à 17 ans)**



**Recrutement
terminé**



**Fév. 2022 – Avr. 2025
1 an de suivi**

NCT05089656

Phase III
Efficacité

Dans cet essai de phase III, randomisé, en double aveugle, une partie des participants a reçu une procédure « factice » (*sham procedure*) qui imite l'injection à l'endroit où elle est normalement effectuée, mais qui est réalisée sans le produit actif (placebo). Après un an, tous les patients qui avaient reçu la procédure factice ont reçu le Zolgensma® en administration intrathécale (avec une période de suivi de 3 mois), et inversement.

Des résultats intermédiaires de l'essai STEER

- Bénéfices cliniques chez les enfants traités, en comparaison à ceux ayant reçu la procédure factice, avec une amélioration de la fonction motrice et un ralentissement de la progression de la maladie à un an.
- L'administration intrathécale du produit a par ailleurs été bien tolérée.

[Novartis. Communiqué de presse du 30 décembre 2024](#)

- Dans le cadre de **l'essai STRENGTH**, la tolérance, la sécurité d'utilisation et l'efficacité d'une injection intrathécale de Zolgensma® ont été évaluées chez 27 malades âgés de 2 à 18 ans qui ont interrompu leur traitement par Spinraza® ou Evrysdi®. Cet essai international s'est déroulé pour la France aux CHU de Lyon et de Toulouse sur une durée d'un an.

Des résultats intermédiaires de l'essai STRENGTH

- Stabilisation de la fonction motrice au terme d'un suivi d'un an.
- Bonne tolérance de l'administration intrathécale du produit.

[Novartis. Communiqué de presse du 19 mars 2025](#)

- Novartis envisage de déposer des demandes pour cette voie d'administration auprès des agences réglementaire au cours de l'année 2025.

Des essais en cours, sur le long terme

Trois autres essais cliniques menés par Novartis continuent d'évaluer à travers le monde les effets du Zolgensma® à plus long terme.

- **L'essai START** est le tout premier essai avec le Zolgensma®. Il s'est déroulé aux États-Unis de mai 2014 à décembre 2017 chez 15 nourrissons atteints de SMA de type I, âgés de moins de 6 mois et symptomatiques. En 2019, la publication des résultats de cet essai sur deux ans avait mis en évidence un pourcentage de survie de 100% pour le groupe traité par Zolgensma® (alors qu'il était de 38% pour le groupe non traité), ainsi qu'une amélioration de la fonction motrice et du développement moteur.



Cette étude américaine, maintenant intitulée « **Étude de suivi à long terme START** », se poursuit afin d'évaluer la tolérance et la durée de la réponse au traitement pendant 15 ans.

Phase III
Efficacité

Étude de suivi à long terme START



États-Unis



13



Recrutement
terminé



Sept. 2017 – Déc. 2030
15 ans de suivi

NCT03421977

- Une autre étude internationale évalue la sécurité d'utilisation et l'efficacité du **Zolgensma® au long cours** (jusqu'à 15 ans) chez 85 participants atteints de SMA de type I, II ou III, de tout âge. En France, cet essai se déroule à l'Institut I-Motion (Hôpital Trousseau, Paris).

Phase III
Efficacité

Étude de suivi à long terme



France et
étranger



85



Recrutement
terminé



Fév. 2020 – Déc. 2035
15 ans de suivi

NCT04042025

- Dans **l'essai SPECTRUM**, la sécurité d'utilisation et l'efficacité du Zolgensma® sont évaluées pendant 5 ans, qu'il ait été administré par voie intraveineuse ou intrathécale. Cet essai à grande échelle a lieu, pour la France, à Bron, Garches, Strasbourg et Toulouse.

Phase III
Efficacité

Essai SPECTRUM



France et
étranger



175



Recrutement
en cours



Déc. 2022 – Juin 2030
5 ans de suivi

NCT05335876

De nouveaux résultats à partir de revues systématiques

Quelques revues systématiques publiées récemment font une analyse précise et critique des effets du Zolgensma® sur différents critères ou types de SMA.

Dans la SMA de type I

Une revue systématique évaluant l'innocuité et l'efficacité du Zolgensma® dans la SMA de type I, conduite jusqu'en novembre 2022, a retenu 4 rapports concernant trois essais cliniques menés en ouvert, avec un total de 67 patients. L'analyse de ces données montre **un véritable changement de l'histoire naturelle de la SMA de type I** sous Zolgensma® avec une amélioration importante de la survie et de la fonction motrice.

[Fernandes BD. PLoS One. 2024](#)



Sur le plan nutritionnel

Dans une autre revue systématique menée jusqu'en mai 2023 et retenant 63 articles issus de 54 études sur les trois traitements disponibles, les nourrissons traités par Zolgensma® **avant l'apparition des symptômes** ont de meilleurs résultats nutritionnels que ceux traités après. Chez les patients déjà symptomatiques, le traitement pourrait avoir un potentiel bénéfique mais plus de données sont nécessaires pour confirmer ou non cette tendance.

[O'Brien K et al. Muscle Nerve. 2024](#)

Sur la fonction bulbaire

L'analyse exhaustive de 29 études évaluant l'impact du Zolgensma® sur la fonction bulbaire montre que **100% des enfants traités en présymptomatiques sont capables de s'alimenter par voie orale**. Lorsque le traitement est administré après l'apparition des symptômes, cela concerne 50 à 100% des patients.

[McGrattan K et al. J Neuromuscul Dis. 2025](#)

Sur un suivi de deux ans

Une autre revue systématique réalisée jusqu'en juillet 2023 et s'appuyant sur une seule étude du Zolgensma® met en évidence **l'amélioration de la fonction motrice** de 12 enfants atteints de SMA de type I sur une période de suivi allant jusqu'à deux ans. Comme pour le Spinraza®, les bénéfices sont plus grands s'il est initié tôt ou si les symptômes sont modérés lors du début du traitement. En revanche, les fonctions respiratoire et nutritionnelle ne semblent pas particulièrement améliorées sous traitement.

[Giess D. Eur J Paediatr Neurol. 2024](#)

D'autres résultats, d'essais cliniques ou « en vie réelle »

D'autres études continuent d'évaluer les effets du Zolgensma® sur différentes fonctions, administré à différents âges, dans le cadre d'essais cliniques ou en collectant des données « en vie réelle » de patients sous traitement.

Des études françaises

▪ Entre juin 2019 et juin 2022, **95 enfants atteints de SMA de type I encore naïfs de tout traitement** ont été identifiés dans l'un des 23 Centres de référence des maladies rares neuromusculaires. Une étude de données en « vie réelle » a été menée par un comité d'experts français auprès de 29 d'entre eux, âgés en moyenne de 7,5 mois et traités uniquement par **Zolgensma®**, au cours d'un suivi d'au moins un an.

La fonction motrice s'est améliorée chez tous les enfants. Sur les 17 qui ont pu être suivis pendant deux ans, tous pouvaient maintenir leur tête seuls, 15 étaient capables de rester assis pendant 30 secondes sans aide et 12 pouvaient se tenir debout pendant quelques secondes avec une assistance. La thérapie génique n'a toutefois pas toujours empêché l'apparition de déformations de la colonne vertébrale (comme une scoliose) au cours de la deuxième année de suivi.

En revanche, les fonctions respiratoire et alimentaire ont été très souvent préservées : seuls trois enfants ont eu besoin d'une assistance ventilatoire et deux d'une alimentation via une sonde dans l'estomac (gastrostomie).

[Desguerre I et al. Orphanet J Rare Dis. 2024](#)

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



Phase III
Efficacité

▪ Des cliniciens de l'Hôpital Necker-Enfants Malades (Paris) ont fait le point sur l'évolution respiratoire de 15 nourrissons atteints de SMA de type I ou II, âgés de 3,8 à 12,6 mois, traités par thérapie génique et suivis pendant au moins deux ans. **La plupart des paramètres respiratoires se sont avérés normaux** à l'inclusion et à l'issue de l'étude. Seuls trois enfants ont eu besoin d'une ventilation non-invasive. Ces cliniciens recommandent cependant de continuer à suivre ces enfants sur le plan respiratoire.

[Barrois R et al. Sleep Med. 2024](#)

Chez des enfants plus âgés et plus lourds

Lors de l'**essai SMART** de phase III, d'une durée d'un an, le Zolgensma® a été administré par voie intraveineuse à 24 enfants symptomatiques, pesant de 8,5 à 21 kg et qui pour certains avaient déjà bénéficié d'une autre thérapie innovante (Spinraza® ou Evrysdi®). Les résultats de cet essai ont mis en évidence, après un an de traitement, la bonne tolérance et l'efficacité du produit dans cette population pédiatrique. Les fonctions motrices de la plupart des participants sont restées stables ou se sont améliorées.

[McMillan HJ et al. Neurology. 2025](#)

Chez des jumelles nées prématurément

Nées avant terme, à 30 semaines de grossesse, des jumelles ont été dépistées à la naissance positives pour la SMA, avec une copie du gène SMN2 (et zéro de SMN1). Elles ont pu bénéficier d'un **traitement par thérapie génique à 24 jours de vie** alors qu'elles n'avaient pas encore de symptômes de la maladie. Deux ans plus tard, leur fonction motrice était normale. Elles présentaient un petit retard dans l'acquisition de la parole et du langage. D'autres analyses génétiques ont montré que, sans traitement, les jumelles auraient présenté un phénotype similaire à celui d'une SMA avec 2 copies de SMN2, ce qui pourrait expliquer en partie les résultats du traitement chez celles-ci.

[Brown SM et al Ann Clin Transl Neurol. 2024](#)

Chez des patients avec au moins 4 copies de SMN2

Une analyse a été réalisée à partir du registre RESTORE (un entrepôt de données de patients atteints de SMA) chez 19 patients présentant au moins 4 copies de SMN2 et traités par Zolgensma® (12 avec 4 copies et 7 avec plus de 4 copies). Ils avaient tous été identifiés lors d'un dépistage néonatal et étaient encore sans symptômes au moment du diagnostic. Traités à l'âge médian de trois mois, ils ont montré **une amélioration de la fonction motrice**.

[Tizzano EF et al. Eur J Paediatr Neurol. 2024](#)

Une actualisation des recommandations européennes

Un consortium d'experts européens s'est penché, à quatre ans d'intervalle, sur **l'usage du Zolgensma®**. Les données de vie réelle et le retour d'expérience du dépistage néonatal de la SMA mis en place dans de nombreux pays ont été pris en compte pour cette actualisation. Pour ce faire, 19 spécialistes de 17 pays européens, dont la France, ont participé au groupe de travail ; 12 propositions ont été discutées et approuvées, le plus souvent à l'unanimité, parmi lesquelles la possibilité d'élargir les indications à des enfants plus âgés et/ou avec un poids plus élevé. En revanche, le document ne prend pas position sur les cas de SMA dépistés à la naissance et portant 4 copies du gène SMN2 ou plus.

[Kirschner J et al. Eur J Paediatr Neurol. 2024](#)



L'Évrysdi® (risdiplam)

Dans le monde



- Plus de 18 000 patients traités au 04/06/2025
- Dans plus de 100 pays

© AFM-Téléthon

En France



- SMA présymptomatique, I, II et III ou 1 à 4 copies de SMN2
- Remboursé, prescrit à l'hôpital et dispensé en pharmacie

Mode d'administration



- Solution buvable par voie orale ou sonde d'alimentation, une fois par jour, à domicile
- Bientôt en comprimés

Un modificateur d'épissage

- Développé par le laboratoire *Hoffmann-La Roche*, l'Évrysdi® (risdiplam) est **un modificateur d'épissage du gène SMN2** qui augmente la production de protéine SMN, manquante dans la maladie.
- Le traitement améliore ou stabilise la fonction motrice avec des bénéfices variables selon le type de SMA, l'âge au début du traitement...
- C'est le seul des trois traitements autorisés qui se prend **par voie orale**.

www.afm-telethon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/mon-parcours-de-soins/les-medicaments/levrysdir-dans-la-sma

En France, un traitement remboursé et disponible en pharmacie

- La prescription de l'Évrysdi® est réservée en France aux neurologues ou aux neuropédiatres des Centres de référence ou de compétences des maladies neuromusculaires après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Il est prescrit à l'hôpital, mais disponible en pharmacie de ville.
- L'Évrysdi® est pour le moment commercialisé et remboursé pour les malades atteints de SMA de type I, II et III.
- En août 2023, la Commission Européenne a rendu un avis positif pour que l'Évrysdi® puisse aussi être pris dès la naissance (en présymptomatique) et non à partir de l'âge de deux mois comme c'était le cas auparavant. Il faudra toutefois encore compter quelques temps pour que cette nouvelle indication soit effective en France.

[Roche. Communiqué de presse du 29 août 2023](#)

Bientôt disponible en comprimé



Actuellement, une solution buvable à conserver au frais

À ce jour, l'Évrysdi® est disponible uniquement sous forme de poudre remise en suspension par un professionnel de santé (le pharmacien le plus souvent), qui se prend par voie orale ou par le biais d'une sonde d'alimentation, une fois par jour à domicile. Cette solution buvable se conserve au réfrigérateur, ou exceptionnellement à température ambiante pendant 5 jours maximum.

- En juin 2025, la Commission européenne a autorisé une alternative à la solution buvable : les personnes atteintes d'amyotrophie spinale proximale (SMA), âgées de plus de deux ans, pesant plus de 20 kg et capables d'avaler sans l'aide d'une sonde d'alimentation pourront bientôt prendre, si elles le préfèrent, le traitement **sous forme de comprimé dosé à 5 mg**. Celui-ci peut être avalé en entier ou dilué dans de l'eau, avec la même efficacité et innocuité que la solution buvable utilisée actuellement. Il



présente aussi l'avantage de pouvoir être **conservé à température ambiante**, offrant ainsi plus de liberté et d'indépendance aux malades. Suite à l'autorisation de cette nouvelle formulation au niveau européen, le dossier va maintenant être étudié par les autorités de santé françaises pour décider de son prix de remboursement.

[Roche. Communiqué de presse du 4 juin 2025](#)

Des essais en cours, en présymptomatique

Deux essais de l'Evrysdi®, menés par le promoteur Hoffmann-La Roche, sont en cours à travers le monde chez des nourrissons atteints de SMA qui sont traités avant le début des premiers symptômes de la maladie (en présymptomatique).

- Dans l'**essai RAINBOWFISH**, les effets de l'Evrysdi® sont évalués chez 26 nouveau-nés sans symptômes et traités avant l'âge de 6 semaines.

Phase II
Effet/Dose

Essai RAINBOWFISH



Étranger



26
(Moins de 6 semaines)



Recrutement
terminé



Août 2019 – Mars 2027
5 ans de suivi

NCT03779334

Cet essai ainsi que sa phase d'extension sont prévus sur une durée de cinq ans mais des résultats intermédiaires à deux ans ont été communiqués par le laboratoire Roche.



Des résultats intermédiaires de l'essai RAINBOWFISH

▪ Après deux ans de traitement, tous les nouveau-nés traités seraient en capacité de s'asseoir seul, de s'alimenter par la bouche et d'avaler, sans recours à une ventilation permanente.

▪ La majorité est capable de marcher seul.

[Roche. Communiqué de presse du 14 octobre 2024](#)

- L'**essai PUPFISH** concerne des participants encore plus jeunes puisque ceux-ci doivent avoir moins de 20 jours lorsqu'ils reçoivent la première dose d'Evrysdi® (en présymptomatique).

Phase II
Effet/Dose

Essai PUPFISH



Étranger



10
(Moins de 20 jours)



Recrutement
en cours



Avr. 2024 – Oct. 2025
2 mois de suivi

NCT05808764



De nouveaux résultats

Chez des personnes déjà traitées par une autre molécule

L'essai **JEWELFISH** a évalué pendant deux ans la sécurité d'utilisation, la tolérance et le devenir dans l'organisme (pharmacocinétique) de l'Evrysdi® chez 174 personnes atteintes de SMA, âgées de 6 mois à 60 ans, traitées auparavant soit par Spinraza®, Zolgensma®, olésoxime ou RG7800.

Après deux ans de traitement, les résultats publiés ont souligné la bonne tolérance du médicament ainsi que la présence de protéine SMN dans le sang. Une extension de cet essai est en cours pour suivre les effets du produit à plus long terme.

[Chiriboga CA et al. J Neurol. 2024](#)

Phase II
Effet/Dose

Chez des adultes

- Des cliniciens du Centre de référence des maladies neuromusculaires du CHU Henri-Mondor (Créteil) ont rapporté leur expérience en vie réelle du traitement par Evrysdi® chez six adultes atteints de SMA (quatre avec une SMA de type II et deux avec une SMA de type III). Deux avaient d'abord reçu du Spinraza® par voie intrathécale avant de changer pour l'Evrysdi®, sur une période d'observation variant entre 7 et 27 mois.

Le traitement par Evrysdi® s'est avéré **bien toléré et efficace chez les adultes**, avec un effet durable significatif.

[Severa G et al. Orphanet J Rare Dis. 2024](#)

- Une autre étude conduite chez 14 adultes atteints de SMA de type II ou III, âgés de plus de 16 ans et recevant de l'Evrysdi® a mis en évidence une amélioration clinique significative pour la plupart d'entre eux sur une période pouvant aller jusqu'à 2,5 ans (pour le moment).

[Gavrilaki M et al. Muscle Nerve. 2025](#)

Pendant la grossesse

Aux États-Unis, une femme enceinte a commencé à prendre de l'**Evrysdi® à son huitième mois de grossesse jusqu'à son accouchement**, pour traiter son bébé, atteint d'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1.

Le couple avait déjà eu un bébé atteint de SMA de type I, alors qu'aucun traitement de la maladie n'existait encore. Pour cette nouvelle grossesse, une amniocentèse a révélé que l'enfant à naître était également atteint d'une SMA de type I (aucune copie du gène SMN1 et deux copies de SMN2). Le bébé a débuté à son tour le traitement par Evrysdi® dès huit jours de vie. Aujourd'hui âgée de deux ans et demi, **la petite fille ne présente aucun symptôme de la maladie**.

D'autres examens ont toutefois décelé des anomalies congénitales cardiaques, visuelles et du tronc cérébral. Elles seraient survenues tôt dans le développement de la petite fille, avant que le traitement par l'Evrysdi® ne soit débuté, et n'ont à ce jour jamais été observées chez des modèles animaux de la maladie, lors des études précliniques du médicament.

Pour rappel, l'utilisation de ce médicament ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez le fœtus. Aucune étude de ses effets sur le développement embryonnaire précoce n'a été conduite. L'Evrysdi® n'est pas recommandé pendant la grossesse, de même que chez les femmes en âge d'avoir des enfants et qui n'utilisent pas une contraception hautement efficace.

[Finkel RS et al. N Engl J Med. 2025](#)

[Mallapaty S. Nature 2025](#)



À partir d'une revue de la littérature

Une revue systématique réalisée jusqu'en juillet 2023 et s'appuyant sur deux études de l'Evrysdi® révèle **une amélioration de la fonction motrice dans la SMA de type I, II et III** sur un suivi allant jusqu'à deux ans. Ces améliorations sont plus fortes si le traitement est débuté tôt ou s'il y a plus de fonctions préservées lors de l'initiation du traitement. Le traitement ne semble en revanche avoir aucun effet significatif sur les fonctions respiratoire et nutritionnelle.

[Giess D. Eur J Paediatr Neurol. 2024](#)

Sur la fertilité des hommes

Lors des évaluations de l'Evrysdi® en préclinique, chez l'animal, des effets sur la fertilité des mâles ont été observés. Ceux-ci n'ont cependant encore jamais été rapportés chez l'homme.

Pour la première fois, une étude retrace l'histoire de deux hommes atteints d'une SMA à début tardive, **devenus pères alors qu'ils étaient sous Evrysdi®**. Leurs bébés étaient en bonne santé. Une troisième conception, accidentelle cette fois, a aussi été rapportée par un troisième homme sous traitement et sa conjointe, mais le couple a décidé de mettre un terme à la grossesse. D'autres études seront toutefois nécessaires pour évaluer l'impact du médicament sur la fertilité masculine à plus grande échelle.

[Coskery S et al Adv Ther. 2025](#)



D'autres résultats avec les trois traitements

Sur la fonction motrice

Une revue systématique conduite jusqu'en mai 2024 sur les thérapies innovantes dans la SMA de type I et II a été réalisée à partir de 57 études, correspondant à un total de 3 418 patients âgés pour la plupart de moins de 18 ans. Elle révèle que **les trois traitements améliorent la fonction motrice et la survie des patients atteints de SMA de type I et II.**

[Chongmelaxme B et al. Gene Ther. 2024](#)

Sur la déglutition

▪ Une autre revue exhaustive menée jusqu'en mars 2024 et s'appuyant sur 23 études fait le point sur des difficultés à déglutir avant et après traitement. Si la déglutition est fréquemment impactée (difficulté pour mâcher, fausse route, fatigue...) avant traitement, surtout chez les patients atteints de SMA type I et II, **elle se stabilise, voire s'améliore** sous traitement (avec des effets variables selon les traitements), y compris chez des patients alimentés par sonde.

[Ruggiero M et al. Neurol Sci. 2025](#)

▪ Une étude conduite chez 75 enfants atteints de SMA de type I et traités par l'un des trois traitements entre l'âge de 0,1 à 5 ans montre que le besoin d'alimentation par sonde n'est pas systématique. Après un suivi d'au moins un an, près de la moitié des enfants n'avaient pas besoin de sonde, 9 enfants (12%) avaient une sonde mais pouvaient aussi manger par la bouche et un tiers dépendaient exclusivement de la sonde. L'importance des troubles de déglutition au moment du diagnostic s'avère être **un bon indicateur pronostique** sur l'évolution de l'alimentation.

[Pane M et al. Eur J Pediatr. 2024](#)

Sur la scoliose

Une étude allemande menée auprès de 75 patients atteints de SMA a montré que les trois traitements innovants améliorent la fonction motrice. En revanche, **50 patients ont développé une scoliose**, que les traitements aient été pris seuls ou en combinaison. Une scoliose précoce a été observée plus particulièrement chez ceux atteints de SMA de type I et II, soulignant la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire complémentaire aux traitements et d'interventions chirurgicales précoces.

[Vu-Han TL et al. Eur Spine J. 2025](#)

Sur la fonction cognitive

Des cliniciens allemands se sont intéressés à la fréquence des troubles cognitifs chez 20 enfants atteints de SMA de type I (19 symptomatiques et un présymptomatique), ayant bénéficié à un stade précoce d'une des trois thérapies innovantes disponibles. Parmi eux, 16 ont connu des changements de traitements. Il en est ressorti que **55 % des enfants présentaient des troubles cognitifs, surtout les garçons.** La sévérité de l'atteinte motrice ainsi que le recours à une ventilation et/ou une assistance nutritionnelle étaient corrélés à la fréquence de ces troubles. Ces résultats suggèrent que les tests cognitifs devraient être intégrés à la prise en charge des patients atteints de SMA.

[Steffens P et al. Eur J Paediatr Neurol. 2024](#)



Sur l'efficacité, comparaison entre Spinraza® et Evrysdi® en vie réelle

Dans la SMA de type II et III, une étude a comparé l'efficacité du Spinraza® avec celle de l'Evrysdi® à partir de données en vie réelle de 52 patients sous Spinraza® et 73 sous Evrysdi®. Elle conclut que les deux médicaments entraînent des améliorations significatives sur l'échelle de la fonction motrice (HFSME) et le test d'évaluation des membres supérieurs (RULM) au cours d'un suivi de 6 mois. D'après cette étude, il n'y a **aucune différence significative d'efficacité entre ces deux médicaments sur l'échelle de la fonction motrice HFSME** dans la SMA de type II et III sur 6 mois.

[*Ashrafi MR et al. J Neuromuscul Dis. 2024*](#)

Sur des changements de traitements

À partir du registre britannique SMA REACH UK, une étude s'est plus particulièrement intéressée aux données de 289 patients sous Spinraza® parmi lesquels 21 % sont passés à l'Evrysdi® et 16 % au Zolgensma®, et 86 patients sous Evrysdi® parmi lesquels 5 % ont changé pour Zolgensma®. À la suite de ces changements, **aucun patient n'a souhaité revenir au premier traitement.**

Les principales raisons du passage du Spinraza® à l'Evrysdi® sont liées à la complexité de la colonne vertébrale ou à d'autres difficultés d'administration du traitement. Pour le changement du Spinraza® au Zolgensma® ou de l'Evrysdi® au Zolgensma®, il s'agit principalement d'une préférence des parents. À noter que l'aggravation de la maladie sous un traitement n'a pas été évoquée comme facteur de changement.

[*O'Reilly E et al. Muscle Nerve. 2025*](#)



Des essais associant plusieurs traitements

Il existe **deux grands types d'essais** associant plusieurs traitements. Certains évaluent ensemble les médicaments disponibles sur le marché (Spinraza®, Zolgensma®, Evrysdi®) lesquels agissent directement sur la production de protéine SMN. D'autres les combinent avec des traitements développés pour cibler le muscle, à l'image des anti-myostatines, qui visent à augmenter la masse musculaire en bloquant la myostatine, un inhibiteur naturel de la croissance musculaire. Ensemble, ils pourraient améliorer la fonction et la force des muscles.

Essai	Spinraza®	Zolgensma®	Evrysdi®	Anti-myostatine
RESPOND	X	X		
ASCEND	X		X	
Salanarsen	X	X		
RISE	X		X	
STRENGTH	X	X	X	
HINALEA 1		X	X	
HINALEA 2		X	X	
MANATEE			X	X
RESILIENT	X	X	X	X
TOPAZ	X			X
SAPPHIRE	X		X	X
ONYX	X		X	X

Étude RESPOND

Démarrée en janvier 2021, avec comme promoteur *Biogen*, l'étude RESPOND évalue sur deux ans les effets du **Spinraza®** chez de très jeunes enfants atteints de SMA et déjà traités par **Zolgensma®** 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.

- Des résultats à six mois auprès de 29 participants ont montré que la fonction motrice de la plupart des participants a été améliorée. Ces données suggèrent que le Spinraza® apporterait des bénéfices supplémentaires après la thérapie génique. Ils devront être confirmés dans la durée et sur l'ensemble des participants.

Biogen. Communiqué de presse du 30 juin 2023

Étude RESPOND



Étranger



46
(2 à 36 mois)



Recrutement
terminé



Janv. 2021 – Oct. 2025
2 ans de suivi

NCT04488133

Phase IV
Pharmacovigilance



Essai ASCEND

Un essai est en cours chez 45 participants afin d'évaluer les effets d'**une plus forte dose de Spinraza®** que celle utilisée actuellement (dose évaluée dans l'essai DEVOTE) chez des personnes atteintes d'une SMA à début tardif et traitées par **Evrysdi®**. Cet essai mené par *Biogen* se déroule dans plusieurs pays du monde, mais pas en France.

Phase III
Efficacité

Essai ASCEND



Étranger



45
(15 à 50 ans)



Recrutement
terminé



Janv. 2022 – Juin 2027
2,5 ans de suivi

NCT05067790

Essai du salanarsen

Le laboratoire *Biogen* conduit un autre essai pour évaluer la sécurité d'utilisation et la tolérance du **salanarsen (BIIB115)**, un oligonucléotide antisens **qui ressemble au Spinraza®** et qui pourrait être administré, par voie intrathécale de façon moins fréquente que le Spinraza®. Il s'adresse à 62 enfants atteints de SMA, âgés de 6 mois à 12 ans, pesant plus de 7 kg et ayant déjà été traités par **Zolgensma®**.

Une première partie concerne des volontaires indemnes de SMA, âgés de 18 à 55 ans qui reçoivent une dose de salanarsen en intrathécale et une deuxième partie, des participants atteints de SMA ayant déjà été traités par Zolgensma®, qui reçoivent plusieurs doses de salanarsen en intrathécale. Cet essai international se déroule à l'Institut I-Motion (Hôpital Trousseau, Paris) pour la partie française.

Phase I
Tolérance

Essai du salanarsen



France et
étranger



62
(Moins de 12 ans)



Recrutement
terminé



Oct. 2022 – Nov. 2026
2 ans

NCT05575011

Étude RISE

Une étude américaine promu par la *Clinic for Special Children* est en cours pour évaluer pendant trois ans les effets d'un changement de traitement chez 10 participants possédant 3 ou 4 copies de *SMN2* : ils vont recevoir de l'**Evrysdi®** après avoir été traités pendant au moins deux ans par **Spinraza®**.

Phase IV
Pharmacovigilance

Étude RISE



Étranger



10
(2 à 35 ans)



Recrutement
terminé



Nov. 2022 – Juin 2026
3 ans de suivi

NCT05522361



Essai STRENGTH

Le laboratoire Novartis a mené un essai à présent terminé, lequel a évalué les effets d'une **injection intrathécale du Zolgensma®** chez des malades qui ont interrompu leur traitement par **Spinraza®** ou **Evrysdi®**. En France, il s'est déroulé à Bron et à Toulouse. Les résultats sont en cours d'analyse.

Essai STRENGTH



France et étranger



27
(2 à 17 ans)



Analyse en cours



Janv. 2023 – Nov. 2024
1 an de suivi

NCT05386680

Phase III
Efficacité

Essais HINALEA 1 et HINALEA 2

Ces deux études en ouvert, promues par *Hoffmann-La Roche*, évaluent les effets de l'**Evrysdi®** chez des enfants âgés de moins de deux ans, avec 2 copies du gène *SMN2*, déjà traités par **Zolgensma®**.

- La première va inclure 28 enfants qui ont reçu l'injection de Zolgensma® entre trois et sept mois avant l'inclusion dans cette étude et qui ne présenteraient pas de déclin clinique fonctionnel après cette injection.

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

Essai HINALEA 1



Étranger



28
(moins de 2 ans)



Recrutement en cours



Avr. 2024 – Mars. 2028
2,5 ans de suivi

NCT05861986

Phase IV
Pharmacovigilance

- La deuxième va concerner 28 enfants qui ont reçu l'injection de Zolgensma® au plus tôt trois mois avant l'inclusion à cette étude et qui ont rencontré un déclin fonctionnel ou un plateau après cette injection.

Essai HINALEA 2



Étranger



28
(moins de 2 ans)



Recrutement en cours



Août 2024 – Mars. 2028
2,5 ans de suivi

NCT05861999

Phase IV
Pharmacovigilance

Essai MANATEE

L'essai MANATEE, lancé par *Hoffmann-La Roche*, est en cours pour tester les effets de l'**anti-myostatine GYM329 (RO7204239)** associé à l'**Evrysdi®** dans la SMA. La deuxième partie de l'essai devrait avoir lieu aussi en France.

Essai MANATEE



Étranger



259
(2 à 25 ans)



Recrutement terminé



Juin 2022 – Fév. 2029
4,5 ans de suivi

NCT05115110

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité



Essai RESILIENT

Conduit par *Biohaven Pharmaceuticals*, un essai avec **un autre anti-myostatine, le taldefgrobep alfa**, a démarré en juillet 2022 chez 269 personnes atteintes de SMA déjà sous **Spinraza®**, **Zolgensma®** ou **Evrysdi®**.

Le laboratoire a cependant partagé des nouvelles données indiquant que le taldefgrobep alfa n'a pas réussi à démontrer son efficacité en comparaison d'un placebo sur la mesure de la fonction motrice (MFM-32), critère principal de l'essai. D'autres analyses des résultats sont en cours.

[Biohaven. Communiqué de presse du 25 novembre 2024](#)

Phase III
Efficacité

Essai RESILIENT



Étranger



269
(4 à 21 ans)



Analyse
en cours



Juil. 2022 – Janv. 2025
1 an de suivi

NCT05337553

Essais TOPAZ, SAPPHIRE et ONYX, avec l'apitegromab

- **L'apitegromab (SRK-015)** est lui aussi **un anti-myostatine**, développé par la société *Scholar Rock*.

Phase I
Tolérance

- *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.

Essai TOPAZ

Phase II
Effet/Dose

- L'essai TOPAZ, de phase II, s'est déroulé 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. Elles ont reçu une dose **d'apitegromab** (soit faible de 2 mg/kg, soit forte de 20 mg/kg) en intraveineux toutes les 4 semaines pendant un an, associée ou non au **Spinraza®**. La sécurité d'utilisation et l'efficacité ont été étudiées au travers de 3 cohortes.

- Les résultats à un an de traitement ont mis en évidence des effets positifs sur la fonction motrice, plus particulièrement dans la cohorte 3 qui comprend des participants plus jeunes. D'autres résultats communiqués par le laboratoire *Scholar Rock* suggèrent que ces effets bénéfiques semblent perdurer, dans le cadre d'une phase d'extension, après trois ans de traitement.

[Crawford TO et al. Neurology. 2024](#)

Essai SAPPHIRE

- L'objectif de cet essai à présent terminé était d'évaluer les effets d'un double traitement associant **l'apitegromab** avec **le Spinraza®** ou **l'Evrysdi®**. En France, il s'est déroulé à Lille, Paris et Toulouse. Il a concerné deux groupes de participants qui se distinguent par leur âge :

- 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.



Ils ont reçu l'apitegromab ou le placebo toutes les 4 semaines en intraveineux pendant un an, en plus de leur traitement par Spinraza® ou Evrysdi®.

- Des premiers résultats communiqués par *Scholar Rock* sont positifs : il a atteint le critère principal après un an de traitement, à savoir améliorer la fonction motrice des malades en comparaison avec le placebo.

[Scholar Rock. Communiqué de presse du 16 mars 2025](#)

- Le laboratoire a déposé auprès des agences réglementaires américaine (*Food and drug administration* ou FDA) et européenne (EMA) une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'apitegromab. La FDA a qualifié de prioritaire l'examen de ce dossier et pourrait rendre son avis à l'automne prochain.

[Scholar Rock. Communiqué de presse du 25 mars 2025](#)

Étude ONYX

- L'étude ONYX est une phase d'extension des essais TOPAZ et SAPPHIRE, qui évalue les effets de l'apitegromab sur le long terme.

Phase d'extension ONYX



France et étranger



**238
(2 ans et plus)**



**Recrutement
terminé**



**Avr. 2023 – Mai 2029
Jusqu'à 6 ans de suivi**

NCT05626855

Phase III
Efficacité

Un essai clinique avec un nouveau candidat-médicament

L'essai **SYNAPSE-SMA** vise à déterminer la sécurité d'utilisation, la tolérance et l'efficacité d'un inhibiteur du canal chlore CIC-1, le **NMD670**, contre placebo, chez des patients ambulants atteints de SMA de type III. Le produit est pris deux fois par jour par voie orale pendant 21 jours.

Essai SYNAPSE-SMA



Étranger



**54
(18 à 75 ans)**



**Recrutement
en cours**



**Sept. 2023 – Janv. 2026
21 jours de suivi**

NCT05794139

Phase II
Effet/Dose

Également en cours d'évaluation dans la myasthénie auto-immune et dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT), il a pour but d'améliorer la transmission neuromusculaire.

La jonction neuromusculaire est la zone de communication entre le nerf par qui le signal de contraction (influx nerveux) arrive et le muscle qui se contracte sous l'impulsion de l'influx nerveux.



En France, des études cliniques en cours

Plusieurs études se déroulent en France pour évaluer la qualité de vie, mettre en évidence des marqueurs prédictifs de l'évolution de la maladie, évaluer la fonction motrice ou la fatigue, suivre l'évolution des phénotypes émergents depuis l'arrivée des traitements innovants...

- À Bron, une étude a évalué **la qualité de vie d'adultes** atteints de SMA en recueillant des données démographiques et sociales, sur les activités, la participation... à l'aide d'un questionnaire à remplir en ligne.

Étude QOLSMA

				NCT05366465
France	149 (18 à 85 ans)	Analyse en cours	Oct. 2022 – Fév. 2024 1 visite	

- Afin d'identifier **des marqueurs prédictifs de la progression de la maladie** et de disposer d'outils de mesure pertinents et sensibles à utiliser comme critères d'évaluation dans de futurs essais cliniques, une étude est en cours chez des adultes atteints de SMA de type III ou IV. Les centres investigateurs sont à Garches, Lille, Lyon, Montpellier, Nantes, Nice, Paris, Saint-Étienne, Saint-Pierre (La Réunion), Strasbourg et Toulouse.

Étude SMOB

				NCT04690998
France	104 (18 à 70 ans)	Recrutement terminé	Juil. 2021 – Oct. 2025 2 ans de suivi	

- Une autre étude est en cours pour **quantifier la fonction motrice de nourrissons** atteints de SMA traités par une des thérapies innovantes et dont les symptômes sont apparus avant l'âge d'un an, sans insuffisance respiratoire sévère ou atteinte bulbaire. Elle se déroule à l'Hôpital Necker-Enfants Malades (Paris).

Étude IMUSMA

				NCT04833348
France	35 (moins de 2 ans)	Recrutement terminé	Mars 2021 – Mars 2027 2 ans de suivi	



- Un **test de fatigabilité (le test QIF)** est en cours d'investigation à Lyon, Paris, Saint-Étienne auprès de 80 enfants ou adultes atteints de SMA, âgés de plus de 6 ans.

Étude FANTASI-SMART



France



35
(moins de 2 ans)



**Recrutement
terminé**



Déc. 2024 – Oct. 2026
1 visite

NCT06562283

- L'étude PHENO-SMART a pour objectif de **décrire les nouveaux phénotypes qui émergent depuis l'arrivée des traitements innovants**. Elle recrute 60 enfants atteints de tous types de SMA et âgés de moins de 16 ans. Elle va ainsi évaluer des marqueurs de progression de la maladie et de description des différents phénotypes notamment au niveau musculaire et fonctionnel, orthopédique, de la fatigue... Elle a lieu à Brest, Bron, Garches, Lille, Marseille, Paris, Strasbourg, Toulouse.

Étude PHENO-SMART



France



60
(moins de 16 ans)



**Recrutement
en cours**



Juil. 2024 – Janv. 2028
2 ans de suivi

NCT06321965

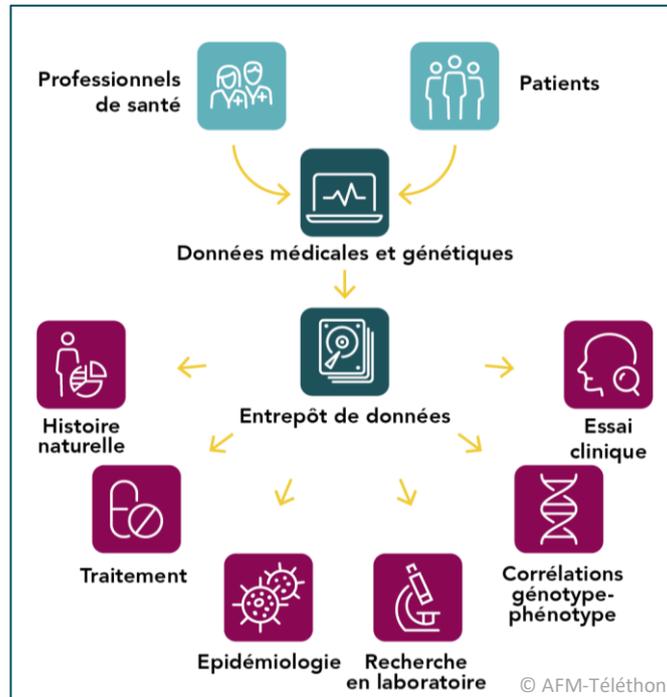


Des bases de données

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.

Les bases de données et registres collectent les données médicales et génétiques de personnes atteintes d'une même maladie. L'analyse de ces données, qui sont anonymisées, permet de préciser l'histoire naturelle de la maladie, d'établir des corrélations génotype/phénotype, 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.

Registre français de patients atteints de SMA



France



**Objectif
1 000 patients**



**Recrutement
en cours**



**Créé en
Janvier 2020**

NCT04177134



Résultats en mars 2025

- Le registre inclut les données de **1415 patients** : 651 enfants et 764 adultes.
- Au total, **62 centres** ont donné leur accord pour participer à ce registre.

Type de SMA :	Nombre de copies du gène SMN2 :	Traitements :
<ul style="list-style-type: none"> - 23 % de SMA I, - 38 % de SMA II, - 36 % de SMA III, - 2% de SMA IV, - 1 % présymptomatique. 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 copie pour 1 %, - 2 copies pour 19 %, - 3 copies pour 51 %, - 4 copies pour 16 %, - 5 copies pour 0%, - 13% informations non disponibles. 	<ul style="list-style-type: none"> - 42 % sous Spinraza[®], - 30 % sous Evrysdi[®], - 8% sous Zolgensma[®], - 20% sans traitement.

[Registre français des patients avec une amyotrophie spinale \(Registre SMA France\). Newsletter Mars 2025](#)

Focus sur les patients avec 4 copies du gène SMN2

Une étude s'est plus particulièrement intéressée aux données du Registre SMA France concernant 140 patients présentant 4 copies du gène SMN2, une forme souvent considérée comme modérée de la maladie. Elle montre cependant **une grande diversité de profils, qui s'avèrent plus graves qu'attendus dans cette population.**

Les premiers symptômes sont survenus le plus souvent pendant l'enfance, avec un âge médian d'apparition de la maladie de 3,5 ans. Deux tiers des patients ont besoin d'un fauteuil roulant pour se déplacer, mais peu ont eu besoin d'une chirurgie de la scoliose ou d'une assistance ventilatoire. Ils sont également peu nombreux à rapporter des troubles de la mastication ou de la déglutition.

D'autres études plus approfondies seront toutefois nécessaires, notamment pour évaluer l'intérêt d'un traitement présymptomatique dans cette population présentant 4 copies de SMN2 et, parfois, des symptômes plus sévères que prévus.

[Gerin L et al. Neurol Genet. 2025](#)

Une revue de la littérature sur les registres

Une revue fait un point complet sur les registres existant dans la SMA. Elle dénombre **en 2024 plus de 35 registres nationaux** regroupant plus de 8 000 personnes atteintes de SMA. D'autres registres, coordonnés notamment par des laboratoires pharmaceutiques, compilent les données de plus de 10 000 patients.

Elle rappelle **les fonctions essentielles de ces registres** : mieux connaître l'histoire naturelle de la maladie et fournir des données épidémiologiques, faciliter le recrutement de patients dans les essais cliniques, contribuer à la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché et suivre l'évolution des nouveaux phénotypes à l'ère des nouveaux traitements, évaluer l'incidence et la prévalence de la SMA avec le déploiement progressif du dépistage néonatal notamment, collecter des données cliniques, en vie réelle ou rapportées par les patients...

[Balaji L et al. J Neuromuscul Dis. 2025](#)



Des données d'un registre germanophone

Un registre contenant les données en vie réelle de patients atteints de SMA a été mis en place en Allemagne, en Autriche et en Suisse. Les données de **343 patients ayant bénéficié d'un traitement par Zolgensma®**, à l'âge de 14 mois en moyenne, ont été analysées. Parmi eux, 79 étaient présymptomatiques. Un bénéfice clinique est rapporté pour la très grande majorité, les enfants ayant été traités très tôt présentant de meilleurs résultats.

[Weiß C et al. Lancet Reg Health Eur 2024](#)

Des données du registre suisse

Une étude des données du registre suisse sur les maladies neuromusculaires a concerné 141 personnes atteintes de SMA : 28 SMA de type I, 59 SMA de type II, 51 SMA de type III et trois de type non déterminé car elles ont été traitées alors qu'elles étaient asymptomatiques.

Parmi elles, **55 ont déjà ressenti des douleurs chroniques**, installées depuis au moins trois mois, avec une fréquence plus importante chez les adolescents que dans les autres tranches d'âges. Les douleurs concernent le plus souvent les jambes, le dos ou les hanches. Les facteurs associés à ces douleurs chroniques sont d'être de sexe féminin, d'avoir une scoliose opérée, des rétractions ou de ne pas être en capacité de marcher. Les adolescents prennent en grande majorité des médicaments contre la douleur (81,8% contre 44,8 % pour les adultes).

[Steiner L et al. J Clin Med. 2024](#)



Le dépistage néonatal

En France

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^{er} janvier 2023, le dépistage de 7 erreurs innées du métabolisme a été ajouté.



Extension du dépistage néonatal au 1^{er} septembre 2025

À l'automne prochain, trois nouvelles maladies vont être également dépistées en France chez tous les nouveau-nés : **l'amyotrophie spinale proximale**, les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) et le déficit en acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue (VLCAD), faisant passer à 16 le nombre de maladies rares recherchées à la naissance.

[Ministère de la Santé. Communiqué de presse du 9 mai 2025](#)

Le projet DEPISMA

Le dépistage systématique de la SMA chez tous les nouveau-nés qui démarrera en septembre prochain en France est une avancée majeure issue du projet pilote DEPISMA déployé depuis janvier 2023 sous l'impulsion de l'AFM-Téléthon en Nouvelle-Aquitaine et en région Grand Est.

Prévu sur une durée de deux ans, il a démontré la faisabilité technique, l'efficacité clinique et l'acceptabilité du dépistage de la SMA à grande échelle : sur 160 000 nouveau-nés dépistés, **18 ont été diagnostiqués positivement** à 7 jours de vie en moyenne, parmi lesquels **13 ont pu être traités par thérapie génique** à 21 jours de vie en moyenne.

Grâce à ce traitement très précoce, **la plupart d'entre eux ont un développement moteur favorable** (avec un recul de quelques années).



Traiter le plus tôt possible

Dans la SMA, les trois traitements disponibles (le Spinraza[®], le Zolgensma[®] et l'Evrysdi[®]) ont montré une meilleure efficacité (notamment des progrès moteurs plus rapides et plus importants, voire même une absence de symptômes) **s'ils sont initiés avant le début des symptômes de la maladie (en phase présymptomatique)** qu'après (en phase symptomatique).

D'où l'importance de diagnostiquer précocement la maladie, avec le dépistage néonatal (ou dépistage à la naissance), pour permettre aux nouveau-nés de bénéficier d'un traitement et d'une prise en charge adaptée immédiate.



Dans le monde, le dépistage néonatal se poursuit

Depuis plusieurs années, la faisabilité et l'efficacité du dépistage néonatal de la SMA a été démontrée au travers de différents programmes pilotes menés dans plusieurs régions ou pays du monde. Un tel programme est désormais réalisé à l'échelle nationale dans un nombre croissant de pays.

Petit tour d'horizon

- Début 2024, on comptait **33 pays** menant un programme de dépistage néonatal de la SMA, correspondant à **7 % des nouveau-nés dépistés dans le monde**. En 2028, ce dépistage pourrait concerner 18 % des naissances dans le monde.

www.smanewstoday.com/news/sma-newborn-screening-covers-7-percent-babies-worldwide-study/

- À ce jour, **aux États-Unis**, 100 % des nouveau-nés sont testés à la naissance pour la SMA dans tous les états.

www.curesma.org/wp-content/uploads/2024/01/NBS_Maps_Screening_States_2024.pdf

- **Au Canada**, le dépistage néonatal de la SMA concerne 72% des nourrissons.

- **En Europe** (incluant aussi les trois pays du Caucase du sud et l'ensemble de la Russie et de la Turquie), ce sont 72% des bébés qui sont dépistés pour la SMA à la naissance.

www.sma-screening-alliance.org/map

L'expérience américaine

Aux États-Unis, le dépistage néonatal de la SMA a été intégré au panel de dépistage recommandé en 2018. À présent, les 50 États réalisent ce dépistage mais leurs pratiques varient.

Les résultats d'un questionnaire auquel 30 États (41 professionnels de santé) ont répondu, confirment cette grande disparité. Si tous les professionnels évaluent les nouveau-nés dans leur première semaine de vie (souvent avant 72 heures), plus d'un tiers ne commencent le traitement qu'après 3 semaines de vie du nourrisson (un délai souvent lié aux assurances américaines). **Le choix du traitement se porte principalement sur la thérapie génique Zolgensma®**, notamment pour son efficacité perçue et son mode d'injection (perfusion unique). Cette enquête révèle une prévalence de la SMA à la naissance dans le pays de 1 sur 13 862 naissances.

[Zaidman CM et al. Int J Neonatal Screen. 2024](#)

Deux revues systématiques

- Une revue systématique retenant 37 études publiées sur le dépistage néonatal de la SMA jusqu'en novembre 2023 dans 17 pays a permis de faire le point sur **la faisabilité de ce test et la méthodologie employée**. Dans toutes les études, le dépistage à la naissance est réalisé en mettant en évidence une absence du gène *SMN1*. En cas de dépistage positif, un nouveau test est réalisé pour confirmer le diagnostic. Il en ressort une prévalence de la maladie à la naissance variant entre 1/4 000 et 1/20 000. Le délai de dépistage et de traitement est variable d'une étude à l'autre.



▪ Une autre revue systématique, conduite par les mêmes auteurs, fait une synthèse des résultats du traitement en présymptomatique (avant l'apparition des premiers symptômes). Elle inclut les trois essais cliniques de **traitement en présymptomatique, à savoir les essais NURTURE (Spinraza®), RAINBOWFISH (Evrysdi®) et SPR1NT (Zolgensma®)** ainsi que d'autres études observationnelles.

Cette analyse montre que les bébés présentant 3 copies du gène *SMN2* ont atteint la plupart des étapes motrices dans le cadre des études NURTURE (Spinraza®) et SPR1NT (Zolgensma®). Ceux avec 2 copies de *SMN2* ont atteint la plupart des étapes motrices dans ces deux essais cliniques mais avec quelques retards et, pour certains, la nécessité d'avoir une assistance ventilatoire ou pour l'alimentation. L'essai RAINBOWFISH (Evrysdi®) était toujours en cours. L'ensemble de ces données confirme l'importance d'un traitement très rapidement après le dépistage de la maladie.

[*Cooper K et al. Int J Neonatal Screen. 2024*](#)

Chez des prématurés

Il n'existe **pas encore de recommandations internationales** concernant le dépistage néonatal des bébés prématurés, c'est-à-dire nés avant 37 semaines de gestation, qu'ils soient symptomatiques ou encore présymptomatiques.

Des cliniciens allemands ont rapporté leur expérience auprès de 12 enfants nés prématurément et dépistés entre 2021 et 2024. Ils étaient tous porteurs de maximum 3 copies du gène *SMN2*, et asymptomatiques à la naissance à l'exception de l'un d'entre eux qui a vu son état neurologique se dégrader à cinq semaines de vie. Ils ont tous bénéficié d'une thérapie innovante, le plus souvent la thérapie génique Zolgensma®. Un consensus semble se dessiner parmi les praticiens allemands pour attendre la date du terme avant de commencer à prescrire une thérapie innovante chez ces nouveau-nés.

[*Trollmann R et al. Orphanet J Rare Dis. 2024*](#)



D'autres avancées médico-scientifiques

D'autres pistes thérapeutiques à l'étude

Différentes pistes de traitement sont évaluées, tant pour améliorer un des traitements déjà disponibles, que pour agir en synergie avec eux. Elles peuvent avoir des cibles différentes, comme le muscle, le motoneurone... Elles sont d'abord testées en préclinique, dans des modèles cellulaires ou animaux, avant d'être évaluées chez l'homme dans le cadre d'essais cliniques.



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.

Agir sur les motoneurones

- Une équipe française, soutenue par l'AFM-Téléthon, avait démontré que **la flunarizine**, un médicament un temps utilisé pour traiter la migraine, améliore le poids et le déficit moteur des souris modèles de SMA. Elle allonge également leur durée de vie. En s'intéressant de plus près à son mécanisme d'action, elle a observé que la flunarizine cible des voies indépendantes de SMN (en agissant sur des protéines comme GEMIN5 et KDM6B) et favorise la croissance et la survie des motoneurones.

[Salman B et al. Int J Mol Sci. 2024](#)

- Une équipe italienne a étudié plus en détail le rôle de **Stathmine 2** (STMN2), une protéine présente dans les motoneurones et impliquée notamment dans une autre maladie des motoneurones, la maladie de Charcot (ou sclérose latérale amyotrophique). Elle a mis en évidence dans des souris modèles de SMA qu'une surexpression de cette protéine exerce un effet neuroprotecteur, en favorisant la croissance des motoneurones. Apportée par le biais d'un vecteur viral AAV (pour virus adéno-associé) lors d'une administration dans le cerveau, elle améliore la fonction motrice, les jonctions neuromusculaires et la survie des souris.

[Pagliari E et al. Cell Mol Life Sci. 2024](#)

Cibler le foie

Pour corriger les atteintes hépatiques qui peuvent se manifester dans la SMA, une équipe canadienne a utilisé un vecteur viral AAV9 avec un promoteur spécifique du foie (l'albumine) pour délivrer le gène *SMN1* dans le foie de souris modèles de la maladie. Elle a montré que **ce produit de thérapie génique** parvient à restaurer l'expression de protéine SMN uniquement dans le foie (et pas dans la moelle épinière ou les muscles). Il

Dans les maladies neuromusculaires, le **vecteur viral** principalement utilisé en thérapie génique comme « moyen de transport » pour apporter du matériel génétique dans les cellules cibles est un **virus adéno-associé (AAV)**. Rendu inoffensif, il est facile à produire et permet une expression de longue durée du matériel génétique transporté...



permet également d'améliorer les anomalies hépatiques et la survie des souris.

[Sutton ER et al. EBioMedicine. 2024](#)

Des premiers « organoïdes » de moelle épinière

À l'aide de cellules souches pluripotentes induites iPS provenant de patients atteints d'amyotrophie spinale proximale (SMA), des chercheurs ont mis au point des petits organes appelées « organoïdes » de moelle épinière. L'étude de ces petites structures tridimensionnelles **ressemblant à la moelle épinière d'un malade** a mis en évidence des défauts de développement qui apparaissent tôt, avant même la perte des motoneurons caractéristiques de la maladie. Ce nouveau modèle va ainsi permettre de mieux comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à la maladie et de tester les effets de traitements.

[Grass T et al. Cell Rep Med. 2024](#)

La méthylation de SMN2 n'est pas un facteur prédictif

Dans la SMA, le nombre de copies du gène SMN2 est un indicateur potentiel de la sévérité de la maladie : plus le nombre de copies de SMN2 est élevé, moins la maladie est supposée sévère. Mais certaines exceptions existent, suggérant la présence d'autres facteurs prédictifs.



L'épigénétique

Elle correspond à l'étude des facteurs non génétiques (alimentation, médicament, stress...) qui agissent sur l'organisation de l'ADN dans le noyau (le degré de compaction, **le taux de méthylation...**), et peuvent modifier l'expression des gènes sans en changer la séquence.

Des chercheurs néerlandais ont analysé le profil de méthylation du gène SMN2 de plusieurs patients atteints de SMA. Leur étude n'a mis en évidence **aucune association** entre la méthylation de SMN2 et la sévérité de la maladie d'une part et la réponse au traitement d'autre part.

[Zwartkruis MM et al. iScience. 2025](#)

De possibles troubles de la fertilité chez les hommes

Compte tenu d'un possible effet de l'Evrysdi® sur la fertilité des hommes atteints de SMA, des cliniciens français des Centres de Référence Maladies neuromusculaires ont étudié pour la première fois celle de 68 hommes (36 SMA de type II et 32 SMA de type III) avant la prise de ce médicament.

Des problèmes de fertilité (baisse voire absence de spermatozoïdes...) ont été rapportés chez **40% de cette population SMA masculine** alors qu'ils sont estimés à 7,5 % dans la population générale européenne. Par ailleurs, ils sont associés à la sévérité de la SMA, avec une fréquence plus élevée dans la SMA de type II que dans la SMA de type III.

[Magot A et al. Orphanet J Rare Dis. 2024](#)

Une stimulation de la moelle épinière efficace

Des chercheurs américains ont testé pour la première fois une nouvelle approche, basée sur la stimulation des nerfs de la moelle épinière, chez trois patients atteints de SMA de type III. Tous présentaient une faiblesse des membres inférieurs et étaient capables de se tenir debout et de marcher. Pour ce faire, des électrodes ont été implantées dans le bas du dos des patients, de chaque côté de la moelle épinière. Après un mois de séances

Les **cellules souches** sont des cellules indifférenciées capables de s'auto-renouveler et de se différencier afin de donner naissance à n'importe quelles cellules spécialisées de notre organisme (cellules du sang, du muscle, neurones...).

Contrairement aux cellules souches embryonnaires qui proviennent d'un embryon surnuméraire non utilisé après une fécondation in vitro, les **cellules souches pluripotentes induites iPS** sont issues de cellules prélevées chez un adulte qui ont été « rajeunies » pour leur faire retrouver leur capacité à se transformer en tout type de cellules.



régulières, la stimulation électrique de la moelle épinière a permis **d'améliorer la marche et la force musculaire** de ces trois patients.

Prat-Ortega G et al. Nat Med. 2025

Retour sur 28 ans de recherche dans la SMA

Une analyse bibliométrique a été réalisée depuis 1995, année de la découverte du gène *SMN*, jusque 2023, pour explorer les tendances en termes de recherche et de traitement dans la maladie à travers le monde.



Plus de 4 500 publications en 28 ans

- Pendant cette période, 3 812 articles et 694 revues sont parus.
- La recherche a connu une forte croissance au cours du temps, et plus particulièrement à partir de 2017 (moment où le Spinraza® a été autorisé comme premier traitement de la SMA), avec un pic de publications en 2021 (416 articles).
- Les États-Unis sont en tête de peloton en nombre de publications (1 690 articles), suivis du Royaume-Uni (581 articles) et de l'Allemagne (538 articles). Après l'Italie (478 articles), **la France** détient la 5^{ème} place (359 articles).
- L'article le plus cité reste celui de **la chercheuse française Suzie Lefebvre et son équipe dirigée par le Pr Judith Melki**, à l'origine de l'identification du gène *SMN* en 1995, avec 2 908 citations.

Les principaux domaines de recherche comprennent la compréhension des mécanismes génétiques et moléculaires, la thérapie génique, les oligonucléotides antisens, les facteurs favorisant la force musculaire...

Yu Het al. Medicine (Baltimore). 2025



Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1*

sur le site de l'AFM-Téléthon :



www.afm-telethon.fr > actualités dans l'amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1*