



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

L'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* est une forme d'amyotrophies spinales proximales, des maladies rares d'origine génétique entraînant 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.

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2022, présente les actualités de la recherche de l'année écoulée concernant l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* : 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



Sommaire

Rédaction

■ Dr Marion Masingue,
Neurologue à l'Hôpital Pitié-
Salpêtrière, Paris
et Myoinfo, Département
d'information sur les maladies
neuromusculaires de l'AFM-
Téléthon, Évry

Validation

■ Dr. Suzie Lefebvre
T3S – UMR 1124 INSERM
Université de Paris - Paris
Descartes, Paris
■ Carole André
Direction Scientifique de
l'AFM-Téléthon, Évry

À quoi l'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1 est-elle due ?

Des recommandations de prise en charge	8
Un protocole national de diagnostic et de soins	8
Des recommandations sur la trachéotomie	8

2022, une troisième année marquée par la pandémie de Covid-19

.....	10
Les chercheurs sur le pont	10
Des recommandations sur la vaccination	10
Moins de contamination par la Covid-19	10
Une réponse au vaccin similaire	11

Des essais cliniques

De multiples stratégies thérapeutiques	12
Les essais cliniques en France	13

Le nusinersen (Spinraza®)

Un oligonucléotide antisens	14
En France, un traitement remboursé dans la SMA de type I, II et III	15
Des essais en cours	15
Essai SHINE	15
Essai NURTURE	15
Essai DEVOTE	16
De nouveaux résultats avec le nusinersen	17
Des études observationnelles en cours	18
Des recommandations pour reprendre le nusinersen en cas d'interruption	20

Le Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec ou AVXS-101)

Un produit de thérapie génique	21
En Europe, une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle »	21
En France, un dispositif Post-ATU	22
... et l'avis de la Haute Autorité de Santé sur le remboursement	22
Protocole d'accès élargi au Zolgensma® aux États-Unis	22
Des essais en cours	23
Étude de suivi à long terme START	23
Essai STRIVE	24
Essai STRIVE-EU	24
Essai STEER, avec une administration intrathécale	24
Essai SPR1NT	25
Essai SMART	25
Étude de suivi à long terme	25
Profil de sécurité	26

Le risdiplam (Evrysdi® ou RO7034067)

Une petite molécule administrée par voie orale	27
Quatre essais en cours	27
En Europe, une autorisation de mise sur le marché	27
En France, le risdiplam remboursé et en pharmacie	27
Protocole d'accès élargi au risdiplam aux États-Unis	28
Essai SUNFISH	28
Essai FIREFISH	29
Essai JEWELFISH	30



Essai RAINBOWFISH	30
Des essais associant deux traitements	32
Étude RESPOND	32
Essai MANATEE.....	32
Essai RESILIENT, en préparation.....	32
Essai ASCEND, en préparation.....	32
D'autres essais cliniques	33
Clap de fin pour le branaplam (ou LMI070)	33
Améliorer le fonctionnement de la jonction neuromusculaire	33
La pyridostigmine	33
Améliorer les performances musculaires.....	34
L'apitegromab (ou SRK-015)	34
L'entraînement physique	35
Des études cliniques dans l'amyotrophie spinale proximale liée au gène <i>SMN1</i>	36
Des études longitudinales à long terme.....	36
Une étude transversale.....	37
Des études sur les manifestations de la maladie	37
Des bases de données.....	39
Le Registre SMA France.....	40
Une base de données aux États-Unis	40
Une base de données de patients sous traitement.....	40
Un registre britannique	41
L'observatoire allemand <i>SMArtCARE</i>	41
Le Registre européen de patients atteints de SMA.....	42
Le dépistage néonatal.....	43
Traiter au plus tôt	43
Le projet DEPISMA en France	43
Des expériences de dépistage néonatal dans le monde.....	44
Des résultats ces derniers mois.....	44
D'autres avancées médico-scientifiques.....	46
De nouvelles pistes thérapeutiques	46
Des marqueurs biologiques.....	46
Des outils pour suivre l'évolution de la maladie.....	47
Des bracelets connectés dans les maladies neuromusculaires.....	48
Le hockey-fauteuil, un sport bénéfique dans la SMA et la DMD.....	48





Trois traitements disponibles dans la SMA		
Le Spinraza®  • Un oligonucléotide antisens qui agit sur la maturation du gène <i>SMN2</i>. • Administration régulière par voie intrathécale	Le Zolgensma®  • Un produit de thérapie génique qui apporte, à l'aide d'un vecteur viral, le gène <i>SMN1</i> • Administration unique par voie intraveineuse	L'Evrysdi®  • Une petite molécule qui agit sur la maturation du gène <i>SMN2</i>. • Administration quotidienne par voie orale

Un champ de recherche actif

563 articles scientifiques

publiés entre mai 2021 et mai 2022

(Source : PubMed)

79 essais cliniques

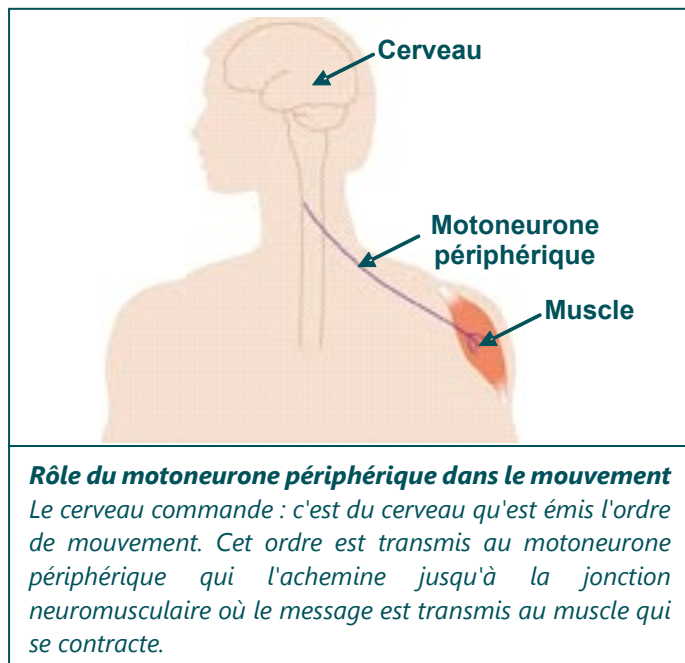
en cours ou en préparation dans le monde au 31 mai 2022

(Source : ClinicalTrials.gov)



À quoi l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* est-elle due ?

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.

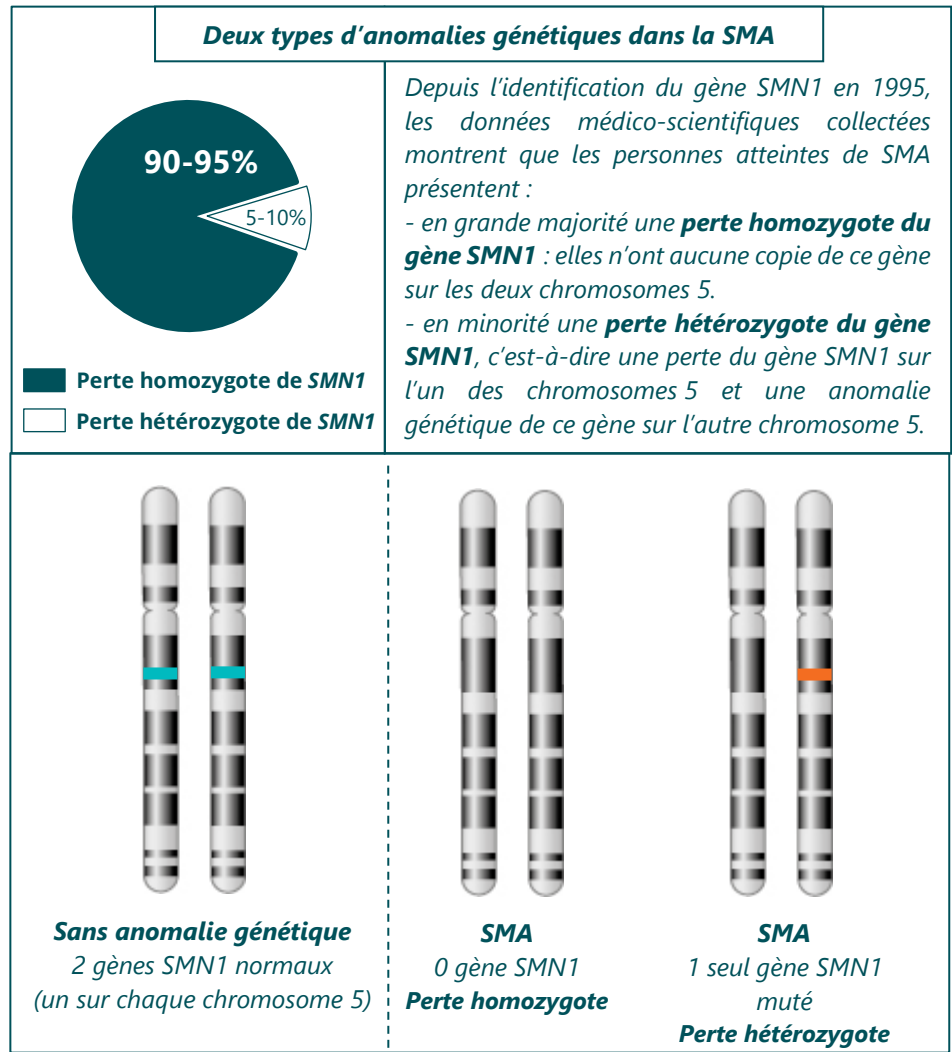
Un défaut du gène *SMN1* en cause

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.

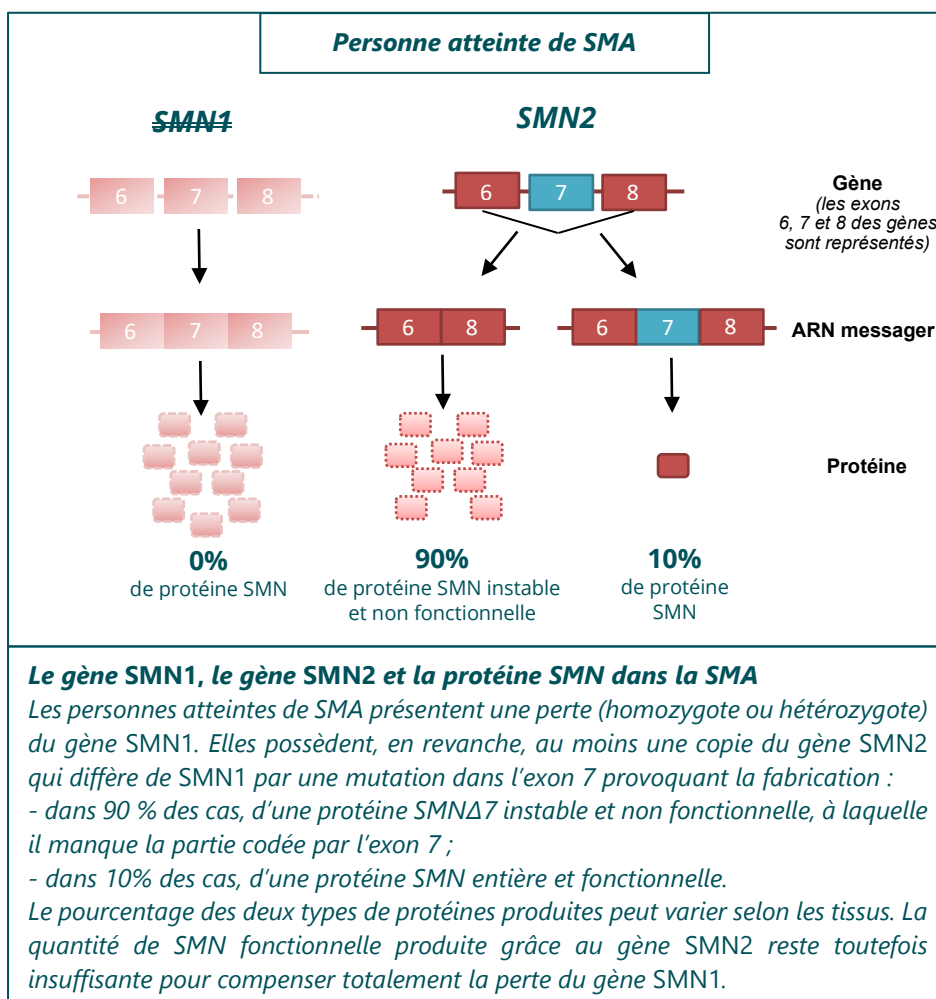
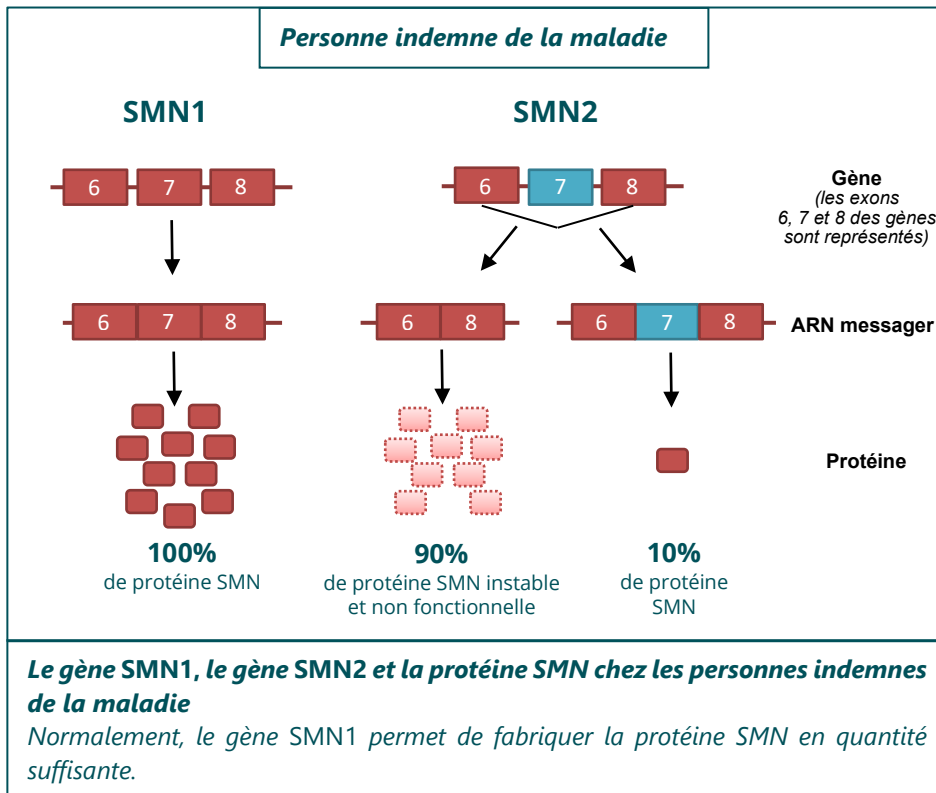
Un gène *SMN2* en une ou plusieurs copies

- 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*.





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 parue en 2018 concernant plus de 3 000 personnes atteintes de SMA de tous types a permis de décrire le nombre de copie du gène SMN2 en fonction le 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 et plus	< 1%	5%	46%

Calucho M et al. Neuromuscul Disord. 2018 March.

Des recommandations de prise en charge

Un protocole national de diagnostic et de soins



Les protocoles nationaux de diagnostic et de soins

L'objectif des Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée. Ils permettent ainsi d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Accompagnés d'un argumentaire scientifique et d'une synthèse à destination du médecin traitant, les PNDS sont tous consultables sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS) :

WEB www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds

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

➤ Organisation des soins et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

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

Des recommandations sur la trachéotomie

Des recommandations sur la trachéotomie dans les maladies neuromusculaires lentement évolutives ont été publiées par la Haute autorité de Santé (HAS) début décembre 2020.

Ce travail réalisé à la demande de l'AFM-Téléthon, avec le soutien de la Société de pneumologie de langue française (SPLF), la Société de réanimation de langue française (SRLF), la Filière nationale de santé des maladies neuromusculaires (FILNEMUS) et l'Association nationale pour les traitements à domicile, les innovations et la recherche (ANTADIR) **précise les indications et les conditions de réalisation d'une trachéotomie** pour



les personnes atteintes de maladies neuromusculaires lentement évolutives et ayant besoin d'une ventilation assistée.

La finalité de ces recommandations est d'améliorer la prise en charge des patients, la qualité et la sécurité des soins qui leur sont apportés, ainsi que leur qualité de vie.

Une trachéotomie ne doit être envisagée qu'après échec de la ventilation non invasive (VNI) et des techniques d'assistance à la toux. Elle est réalisée avec le consentement écrit du patient ayant reçu une information éclairée et à la suite d'une réunion de concertation pluridisciplinaire de spécialistes des maladies neuromusculaires.

[HAS, Décembre 2020](#)



2022, une troisième année marquée par la pandémie de Covid-19

La Covid-19 a continué d'impacter la recherche en 2022. Certains essais cliniques, qui auraient dû démarrer, ont été reportés. Plusieurs équipes ont par ailleurs mené des études spécifiques sur la Covid-19 et son vaccin en cas de maladie neuromusculaire.

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

Les chercheurs sur le pont

Les experts de la filière des maladies rares neuromusculaires FILNEMUS mènent, avec le concours de l'AFM-Téléthon :

- depuis le début de la pandémie, un **suivi national** des cas de Covid-19 parmi les personnes atteintes de maladies neuromusculaires et notamment de myopathie facio-scapulo-humérale ;
- des enquêtes pour mesurer **l'impact de la pandémie** dans cette population ;
- une étude nommée CANNEMUSS sur **l'efficacité de la vaccination** contre la Covid-19 en cas d'atrophie musculaire importante.

▪ Depuis mars 2021, le CHU de Bordeaux conduit l'étude nationale Va-C-NEMUS afin de **mieux connaître les effets de la Covid-19 et de ses vaccins** chez les malades neuromusculaires.

Le saviez-vous ?

Vaccinée ou non, **toute personne majeure atteinte de maladie neuromusculaire** peut participer à l'observatoire Va-C-NEMUS. Après un questionnaire initial, chaque participant reçoit tous les mois, pendant une année, un SMS l'invitant à répondre en ligne à un questionnaire de suivi.

Étude observationnelle Va-C-NEMUS



En France



5 000 participants
(18 ans et plus)



Recrutement en cours



1 an de suivi (en ligne)



Mars 2021

Va-C-NEMUS

Des recommandations sur la vaccination

- L'ensemble des connaissances et les résultats de ces études ont montré que la vaccination est recommandée chez les personnes atteintes de maladie neuromusculaire et en particulier de SMA. Elle est particulièrement importante en cas d'insuffisance ventilatoire avec ou sans ventilation.

[Recommandations FILNEMUS sur la vaccination, Décembre 2021](#)

Moins de contamination par la Covid-19

- Les résultats d'une étude réalisée par FILNEMUS, avec l'AFM-Téléthon, ont montré que les personnes atteintes de maladies neuromusculaires en France ont été en proportion moins nombreuses que les autres à contracter la Covid-19 durant le premier confinement (25 mars 2020 - 11 mai 2020) : 17/10 000, contre 26/10 000 dans la population générale. Sur les 84 personnes ayant développé des symptômes de Covid-19 et/ou eu un test



positif, aucune n'est atteinte d'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA).

Cette différence serait due à « *une attention particulière des patients aux mesures d'auto-isollement et d'hygiène* », ainsi qu'aux « *actions menées par les associations de patients neuromusculaires et FILNEMUS* », selon les conclusions de cette étude nationale.

[*Pisella LI et al. Orphanet J Rare Dis. 2021 Oct.*](#)

Une réponse au vaccin similaire

- Une étude américaine portant sur des personnes atteintes de maladies neuromusculaires non ambulantes a montré que, malgré une faible masse musculaire, le taux d'anticorps produits en réponse au vaccin anti-Covid-19 est similaire à celui d'un groupe de personnes indemnes de la maladie et vaccinées.

[*Demonbreun AR et al. Neuromuscul Disord. 2022 Jan.*](#)



Des 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 ?

Les 4 phases d'un essai clinique

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

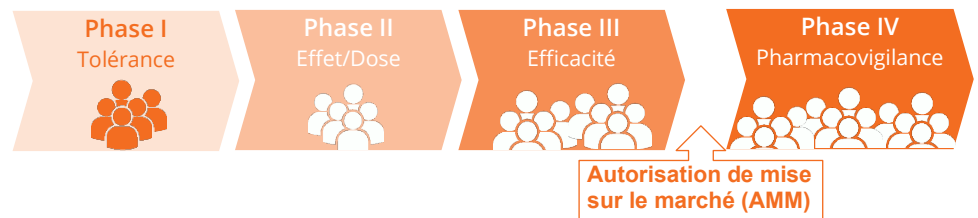
Menée sur un groupe homogène de volontaires atteints de la maladie, la phase II étudie l'innocuité et l'efficacité du produit et va déterminer la dose optimale à utiliser.

• 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.



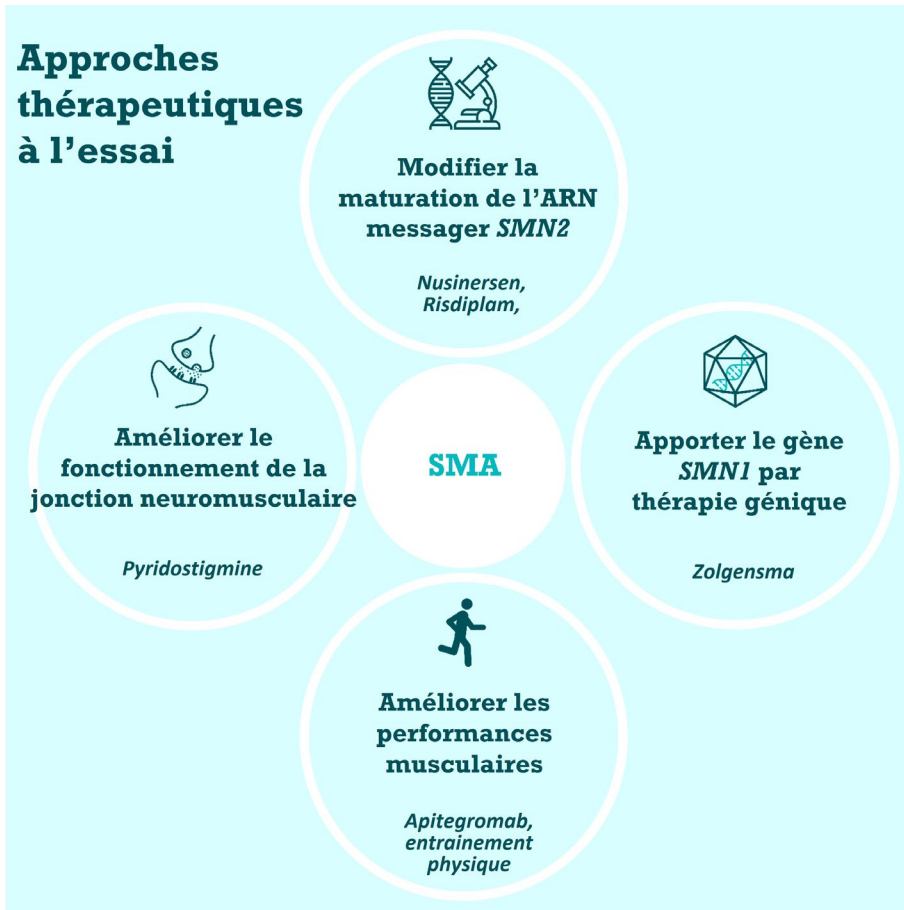
De multiples stratégies thérapeutiques

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

- Certaines stratégies thérapeutiques 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...



Approches thérapeutiques à l'essai



Les essais cliniques 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 <i>SMN2</i>	Nusinersen (Spinraza®) (Recrutement terminé)				• AMM européenne Juin 2017 • Remboursé Avril 2019
Essai DEVOTE et phase d'extention	Thérapie du gène : Oligonucléotide ciblant <i>SMN2</i>	Nusinersen (Spinraza®) (Recrutement en cours)				
Essai SMART	Thérapie génique : AAV9-SMN1	Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®) (Recrutement en cours)				• AMM européenne Mai 2020 • ATU de cohorte Mai 2020 • Post-ATU 2021
Essai de suivi à long terme	Thérapie génique : AAV9-SMN1	Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®) (Recrutement terminé)				
Essai SUNFISH	Pharmacologie : Petite molécule ciblant <i>SMN2</i>	Risdiplam (Recrutement terminé)				• AMM européenne Mars 2021 • Remboursé Avril 2022
Essai FIREFISH	Pharmacologie : Petite molécule ciblant <i>SMN2</i>	Risdiplam (Recrutement terminé)				
Essai JEWELFISH	Pharmacologie : Petite molécule ciblant <i>SMN2</i>	Risdiplam (Recrutement terminé)				



Le nusinersen (Spinraza®)

Le nusinersen (Spinraza®)		
Dans le monde  • Plus de 11 000 patients traités au 31 décembre 2020 • Disponible dans plus de 50 pays, y compris en Europe	En France  • Prescrit dans les consultations spécialisées Maladies neuromusculaires • Remboursé dans la SMA I, II et III	Mode d'administration  Vertèbres lombaires • Injections régulières par voie intrathécale entre 2 vertèbres lombaires dans le liquide céphalo-rachidien (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) 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.

Premier traitement autorisé dans la SMA, le nusinersen (Spinraza®) est un oligonucléotide antisens développé 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 nusinersen est injecté directement dans le liquide céphalo-rachidien entre deux vertèbres lombaires par voie intrathécale (c'est-à-dire par 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.

▪ Utilisé dans le traitement de la SMA, le nusinersen permet une réexpression de la protéine SMN dans les motoneurones avec un bénéfice clinique réel mais d'importance variable selon le type de SMA et l'âge de début du traitement.



Rythme d'administration du nusinersen

Le traitement par nusinersen comporte : 4 doses de charge aux jours 0, 14, 28 et 63. Une dose d'entretien doit ensuite être administrée tous les 4 mois.



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

Développé par les laboratoires *Ionis Pharmaceuticals* et *Biogen*, le nusinersen (*Spinraza*®) a obtenu une **autorisation de mise sur le marché (AMM)** aux États-Unis en décembre 2016 et en Europe en juin 2017 suite aux résultats positifs des premiers essais cliniques (phase II en ouvert puis essais ENDEAR et CHERISH de phase III).

- En France, le nusinersen est prescrit au sein des consultations spécialisées dans les Maladies neuromusculaires après avis d'une RCP (réunion nationale 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

Des essais en cours

Parallèlement, plusieurs essais cliniques avec le nusinersen se poursuivent pour continuer à évaluer ses effets selon le type de SMA, l'âge au début du traitement, la durée du traitement... avec comme promoteur le laboratoire *Biogen*.

Essai SHINE

L'essai SHINE est la phase d'extension en ouvert des essais ENDEAR (chez des **nourrissons** atteints de SMA) et CHERISH (chez des **enfants** atteints de SMA). Il a pour but d'évaluer la tolérance et la sécurité d'utilisation du nusinersen à long terme.

- Les derniers résultats communiqués sur l'essai SHINE ont indiqué que le nusinersen améliore la fonction motrice, voire entraîne une stabilisation de la maladie, aussi bien chez les tout-petits et les enfants que chez les jeunes adultes traités en continu (certains sur une période allant jusqu'à six ans et demi).

Biogen, Communiqué de presse du 18 mai 2020

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) permet la commercialisation d'un nouveau médicament. Elle est délivrée en France par l'Agence nationale de sécurité des produits de Santé (ANSM) ou, à l'échelle de l'Europe, par la Commission européenne, après avis de l'Agence européenne du médicament. Pour l'obtenir, le laboratoire pharmaceutique doit fournir des données scientifiques issues des phases de développement, et notamment des essais cliniques. La décision est prise sur des critères de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Essai SHINE



292 participants



Recrutement terminé



5 ans de suivi



Nov. 2015 – Août 2023

NCT02594124

Phase III
Efficacité

Essai NURTURE

L'essai NURTURE a pour but d'évaluer si une administration de nusinersen dès les premières semaines de vie peut prévenir ou atténuer la sévérité de la maladie chez **25 nouveau-nés atteints de SMA** confirmée génétiquement mais qui n'en présentent pas encore de symptômes (**présymptomatiques**) âgés de moins de 6 semaines et susceptibles de développer une SMA de type I ou II.

C'est à ce jour l'essai le plus long pour étudier les effets d'un traitement chez des nouveau-nés présymptomatiques atteints de SMA.

- Des résultats intermédiaires obtenus chez les enfants traités jusqu'à 5,7 ans par nusinersen ont montré que leur fonction motrice continue de s'améliorer. Une très grande majorité est capable de marcher avec aide. Fort



de ces résultats, cet essai international (mais pas en France) initialement prévu sur 5 ans est prolongé jusqu'à une durée totale de 8 ans

[Biogen, Communiqué de presse du 14 mars 2022](#)

Phase II
Effet/Dose

Essai NURTURE : essai de phase II chez les nourrissons présymptomatiques



À l'étranger



25 participants
(moins de 6 semaines)



Recrutement terminé



8 ans de suivi



Mai 2015 – Janv. 2025

NCT02386553

Essai DEVOTE

L'essai DEVOTE a pour objectif d'évaluer si **une plus forte dose de nusinersen** que celle utilisée actuellement serait bien tolérée et plus efficace. Actuellement, le nusinersen est administré à raison de 12 mg à chaque injection intrathécale. Si cela permet d'améliorer les capacités motrices et d'augmenter la durée de vie des patients, cette dose ne permet cependant pas toujours une amélioration importante.

- L'essai DEVOTE comporte trois phases de 10 mois chacune :
 - la première évalue en ouvert la sécurité de 28 mg de nusinersen, soit un peu plus de 2 fois la dose utilisée jusqu'à présent ;
 - la deuxième, en double aveugle, compare deux groupes recevant le nusinersen : l'un à forte dose (50 mg puis 28 mg) et l'autre à la dose actuellement autorisée (12 mg) ;
 - la troisième en ouvert teste la plus forte dose (50 mg puis 28 mg) chez des participants ayant reçu pendant au moins un an la dose de 12 mg.

Essai DEVOTE		
1 ^{ère} phase	2 ^{ème} phase	3 ^{ème} phase
 • Nusinersen (28mg) • En ouvert • Tolérance et sécurité	 • Comparaison forte dose (50 mg puis 28 mg) <i>versus</i> dose actuelle (12 mg) • Double aveugle, randomisé • Efficacité	 • Forte dose (50 mg puis 28 mg) • En ouvert • Après au moins 1 an de traitement à la dose actuelle (12 mg)

- Pour cet essai, 172 participants atteints de SMA de tous types sont en cours de recrutement dans plusieurs pays (Allemagne, Canada, Colombie, Corée, Espagne, Estonie, États-Unis, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Japon, Lettonie, Pologne, Russie, Taiwan), y compris en France.

- Des résultats de la première phase ont été présentés au congrès annuel de l'Académie américaine de neurologie (AAN), qui s'est déroulé en ligne du 17 au 22 avril 2021 : le traitement est bien toléré à la dose de 28 mg au cours d'un suivi allant jusqu'à 5 mois.

[Biogen, Communiqué de presse du 19 avril 2021](#)



Essai DEVOTE : essai de phase II/III avec une forte dose de nusinersen



En France
et à l'étranger



172 participants (tout âge)



Recrutement en cours



10 mois de suivi



Mars 2020 – Juil. 2023

NCT04089566

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

- Une phase d'extension va permettre d'évaluer les effets des plus fortes doses de nusinersen à plus long terme.

Phase d'extension de l'essai DEVOTE



En France
et à l'étranger



172 participants (tout âge)



Recrutement en cours



3 ans de suivi



Avr. 2021 – Mai 2026

NCT04729907

Phase III
Efficacité

De nouveaux résultats avec le nusinersen

- Différentes études menées sur l'évolution des malades traités par nusinersen montrent une tendance à l'amélioration par rapport à l'évolution naturelle de la maladie (sans traitement).

Une revue portant sur 400 articles publiés rapporte que dans tous les groupes, les patients s'amélioraient sur au moins une fonction motrice. Néanmoins ces résultats restent à prendre avec précaution car très peu de travaux ont comparé objectivement l'évolution de patients traités à celle de patients non-traités.

[Coratti G et al. Orphanet J Rare Dis. 2021 Oct](#)

- L'évaluation de l'atteinte bulbaire, telle que les troubles de la déglutition ou de la parole, n'a pas encore été bien décrite chez les patients sous nusinersen. Une étude allemande a récemment étudié l'effet du nusinersen sur ces symptômes, sans montrer ni amélioration ni dégradation après 6 et 14 mois de traitement, chez 23 patients.

[Brakemeier S et al. Brain Sci. 2021 Sep.](#)

- Une étude britannique chez 24 enfants atteints de SMA de type I a mis en évidence le peu d'impact du nusinersen sur les difficultés à manger, en utilisant une échelle fonctionnelle adaptée à l'enfant, explorant l'impact de difficulté à déglutir sur l'alimentation par la bouche (la *Paediatric Functional Oral Intake Scale*).

[Weststrate H et al. Dev Med Child Neurol. 2022 Feb.](#)



- Une revue des différentes études réalisées chez 428 personnes atteintes de SMA âgées de plus de 12 ans a montré une amélioration significative, après 10 et 14 mois de traitement, de la fonction motrice. Le test de marche de 6 minutes et la fonction respiratoire n'ont en revanche pas été améliorés.

[*Gavrilaki M et al. Neurotherapeutics. 2022 Feb.*](#)

- Une étude portant sur l'efficacité du nusinersen pendant 12 et 24 mois de traitement chez les patients atteints de SMA de type II et III a mis en évidence une amélioration modérée de la fonction motrice après 2 ans de traitement.

[*Pane M et al. Ann Clin Transl Neurol. 2022 Mar.*](#)

- L'évaluation de 144 enfants et adultes atteints de SMA type III sous nusinersen a montré que sur les 100 patients pour lesquels une évaluation était disponible après 12 mois de traitement, la fonction motrice a été améliorée de manière significative seulement dans la population pédiatrique. Le test de marche de 6 minutes n'a en revanche pas été modifié.

[*Pera MC et al. Ann Clin Transl Neurol. 2021 Aug.*](#)

- Une étude évaluant la qualité de vie par un auto-questionnaire validé chez 78 patients (7 atteints de SMA de type II, 69 SMA de type III et 2 SMA de type IV) a montré une amélioration significative de 7 items sur 9 après 14 mois de traitement.

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

Des études observationnelles en cours

Des études observationnelles avec le nusinersen sont conduites chez des enfants ou adolescents ou chez des adultes atteints de SMA.

- Une étude observationnelle prospective des effets du nusinersen en soins de routine, et dont le promoteur est la *Washington University School of Medicine*, est en cours de recrutement d'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 évaluant les effets de nusinersen sur la fonction motrice d'adultes ambulants et non ambulants est en cours aux États-Unis, avec pour promoteur *Northwell Health*.



Étude du nusinersen chez des adultes atteints de SMA de type II et III



Aux États-Unis



12 participants (18 à 60 ans)



Recrutement terminé



2 ans de suivi



Avril 2019 – Janv. 2023

NCT03878030

- Une autre étude américaine du nusinersen chez des adultes ambulants, dont le promoteur est l'*Ohio State University*, est en cours.

Étude du nusinersen chez des adultes atteints de SMA ambulants



Aux États-Unis



15 participants (18 à 60 ans)



Essai terminé, données en cours d'analyse



22 mois de suivi



Oct. 2018 – Juin 2021

NCT04591678

- En France, l'étude NusiMFM, menée par les Hospices Civils de Lyon, va utiliser 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 nusinersen.

Étude NusiMFM



En France



60 participants (2 à 6 ans)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Janv. 2021 – Mars 2023

NCT04602195

- Dans une étude allemande, la tomographie opto-acoustique multispectrale (MSOT) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont utilisées pour caractériser la composition moléculaire du tissu musculaire de manière non invasive et évaluer la réponse au nusinersen dans la SMA de type III. Le promoteur est l'*University of Erlangen-Nürnberg Medical School*.



Des recommandations pour reprendre le nusinersen en cas d'interruption

- Des recommandations internationales ont récemment été publiées concernant la reprise de nusinersen lors d'une interruption du traitement. Le nombre de doses de nusinersen injectées de façon rapprochée lors de la reprise du traitement dépend de la durée de son interruption.

[MacCannell D et al. CNS Drugs. 2022 Feb.](#)



Le Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec ou AVXS-101)

L'onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®)		
Dans le monde  • Plus de 1 800 patients traités au 14 mars 2022 • Disponible dans plus de 40 pays • En Europe : AMM conditionnelle	En France  • ATU de cohorte • Avis favorable au remboursement : SMA I et II, ou pré-symptomatique avec jusqu'à 3 copies de <i>SMN2</i>	Mode d'administration  • Une injection unique par perfusion intraveineuse (à l'hôpital)

Un produit de thérapie génique

Le Zolgensma® ou onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) est un traitement de thérapie génique pour 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.

Le saviez-vous ?

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, les tissus conjonctifs), 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, 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.

Les autorités de santé de chaque pays d'Europe vont désormais évaluer 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

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

En France, un dispositif Post-ATU...

- En France, le Zolgensma® est prescrit depuis le 25 mai 2020 dans le cadre d'une **autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte puis du dispositif Post-ATU**. Selon ce qui est indiqué dans le Protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations qui l'accompagne, cette ATU de cohorte 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 ».
- Le Zolgensma® est réservé à l'usage hospitalier et est prescrit après avis d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) au sein de la filière de soins FILNEMUS.

... 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 :
 - 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 pré-symptomatiques 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 2 copies du gène SMN2.
A contrario, elle a attribué une **ASMR de niveau V (absence de progrès thérapeutique)** pour les patients atteints de SMA de type II, ou présymptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA (mutation bi-allélique du gène SMN1) et 3 copies du gène SMN2.
- 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 18 déc. 2020

Protocole d'accès élargi au Zolgensma® aux États-Unis

Un protocole d'accès élargi au Zolgensma® pour les personnes atteintes de SMA qui ne rentrent pas dans les critères d'inclusion des essais en cours existe depuis mai 2019 aux États-Unis.



Protocole d'accès élargi au Zolgensma® pour les personnes atteintes de SMA possédant 1,2 ou 3 copies de *SMN2*



Aux États-Unis



Tous âges



Recrutement en cours



Suivi non précisé



Démarrage en Mai 2019

NCT03955679

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*.

Étude de suivi à long terme START

Le **tout premier essai de thérapie génique avec le Zolgensma®**, appelé « Essai START », 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, 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. Des premiers résultats, après un suivi de 5 ans, viennent d'être publiés chez 13 participants parmi lesquels trois avaient reçu une faible dose de Zolgensma® et 10 la dose thérapeutique. Huit participants (un sous faible dose et sept sous dose thérapeutique) ont rapporté avoir rencontré des événements indésirables graves (insuffisance respiratoire aiguë, pneumonie, déshydratation, détresse respiratoire, bronchiolite). Cependant, ces événements ont tous été considérés sans lien avec le Zolgensma®.

Tous les participants sont vivants et une grande majorité (12 sur 13) n'a pas besoin de ventilation permanente. Deux des participants ayant reçu la dose thérapeutique sont capables de tenir debout sans assistance.

[Mendell JR et al. JAMA Neurol. 2021 May.](#)

Étude START



Aux États-Unis



13 participants



Recrutement terminé



Jusqu'à 15 ans de suivi



Sept. 2017 – Déc. 2033

NCT03421977

Phase I
Tolérance



Essai STR1VE

L'essai STR1VE, un essai de phase III en ouvert (sans groupe placebo), s'est déroulé dans 12 centres des États-Unis entre octobre 2017 et novembre 2019. Il a concerné 22 nourrissons atteints de **SMA de type I, présentant une ou deux copies du gène SMN2 et âgés de moins de 6 mois** au moment où ils ont reçu une injection unique du Zolgensma® **par voie intraveineuse** et suivis jusqu'à l'âge de 18 mois.

Cet essai a été conçu pour confirmer sur un plus grand nombre de participants les résultats positifs du tout premier essai du Zolgensma®, l'essai START, qui avait eu lieu chez 15 participants atteints de SMA de type I, âgés de moins de 6 mois à l'injection du produit, et sur lesquels se sont appuyées les autorités réglementaires américaines pour autoriser la commercialisation du médicament aux États-Unis.

- Les résultats de l'essai STR1VE publiés en avril 2021 ont montré que le Zolgensma® a été bien toléré. À l'âge de 14 mois, 91% des participants n'ont pas besoin de ventilation en continu et 59% sont capables de tenir assis seul au moins 30 secondes à l'âge de 18 mois.

[*Day JW et al. Lancet Neurol. 2021 \(Avr\).20\(4\):284-293.*](#)

Essai STR1VE-EU

L'essai STR1VE-EU est un essai européen qui, en France, a démarré en mars 2019 au sein d'un unique centre : l'Institut I-Motion à l'hôpital Trousseau (Paris). Il concerne des nourrissons atteints de **SMA de type I**, avec l'objectif d'évaluer les effets (tolérance et efficacité) d'une **perfusion intraveineuse** unique du Zolgensma®.

Il a été mené en parallèle de l'essai STR1VE, lequel évalue aux États-Unis le Zolgensma selon le même protocole.

Comme dans l'essai américain STR1VE, dont les résultats ont été publiés en avril 2021, le Zolgensma a été bien toléré au cours de l'essai européen STR1VE-EU et confirme ses effets bénéfiques dans la SMA de type I : à l'âge de 18 mois, 44% des nourrissons étaient capables de tenir assis seul au moins 10 secondes. Presque tous les participants (97%) n'avaient pas besoin de ventilation en continu à 14 mois.

[*Mercuri E et al. Lancet Neurol. 2021 Oct.*](#)

Essai STEER, avec une administration intrathécale

Dans cet essai, 125 participants atteints de SMA de type II, âgés de 2 à 18 ans, capables de s'asseoir mais n'ayant jamais marché, et naïfs de tout traitement vont être inclus. Randomisé, contre une procédure factice (l'équivalent d'un placebo), il va évaluer la tolérance, la sécurité et l'efficacité d'une injection intrathécale, au niveau du bas du dos comme pour une ponction lombaire, du Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec). Jusqu'à présent, ce produit n'est administré que par voie intraveineuse.

[*Novartis, Communiqué de presse du 3 août 2021.*](#)

Phase III
Efficacité

Essai STEER



Aux États-Unis et
à Singapour

 125 participants
(2 à 17 ans)

 Recrutement en cours

 1 an de suivi

 Fév. 2022 – Oct. 2024

NCT05089656



Essai SPR1NT

L'essai SPR1NT, un essai de phase III, s'adresse à des nourrissons atteints de SMA âgés de **moins de 6 semaines n'ayant pas encore de symptômes de la maladie**. Il se déroule à l'étranger (Australie, Allemagne, Belgique, Canada, Corée, Espagne, États-Unis, Israël, Italie, Japon, Royaume-Uni, Taïwan), mais pas en France.

- Des résultats préliminaires ont montré que les nourrissons atteints de SMA et présymptomatiques traités par Zolgensma® peu de temps après la naissance montrent un développement moteur adapté à leur âge, y compris tenir assis, se mettre debout et marcher. Aucun n'a eu besoin d'une assistance ventilatoire.

[Novartis, Communiqué de presse du 15 mars 2021](#)

Essai *SPR1NT* de phase III en ouvert chez des nourrissons présymptomatiques avec 2 ou 3 copies de *SMN2*



À l'étranger



30 participants (moins de 6 semaines)

Essai terminé, données en cours d'analyse

Suivi jusqu'à l'âge de 3 ans

Avril 2018 – Juin 2021

NCT03505099

Phase III
Efficacité

Essai SMART

L'essai SMART, de phase III, en ouvert, a démarré en septembre 2021. L'objectif de cet essai d'une durée d'un an est d'évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance et l'efficacité d'une perfusion intraveineuse unique de Zolgensma chez 24 participants atteints de SMA pesant plus de 8,5 kg et moins de 21 kg.

En France, l'inclusion de participants est validée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale de la Filière de soins des maladies neuromusculaires rares, FILNEMUS.

Essai *SMART* de phase III en ouvert chez des nourrissons de plus de 8,5 kg et moins de 21 kg



En France et à l'étranger



24 participants (moins de 17 ans)

Recrutement en cours

1 an de suivi

Sept. 2021 – Août 2023

NCT04851873

Phase III
Efficacité

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) a démarré en février 2020. 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



308 participants (tout âge)



Recrutement en cours



Jusqu'à 15 ans de suivi



Fév.2020 – Déc. 2035

NCT04042025

Profil de sécurité

Une première analyse exhaustive des résultats du Zolgensma® a montré que les risques liés à ce produit de thérapie génique, s'il y en a, peuvent être anticipés ou pris en charge, parfois par le biais d'une intervention médicale. Ces conclusions ont été publiées par des cliniciens américains qui ont passé en revue toutes les données précliniques, cliniques et de post-commercialisation obtenus jusqu'au 12 novembre 2020 : de la souris en passant par le singe, jusque chez l'homme avec plus de 760 personnes atteintes de SMA traitées.

- Des effets secondaires graves transitoires sont toutefois apparus dans de très rares cas : insuffisance hépatique, microangiopathie thrombotique, problèmes cardiaques... Une surveillance accrue et des mesures préventives systématiques, comme la prise transitoire de corticoïdes pour prévenir l'atteinte hépatique, sont maintenant mises en place pour les limiter. Si besoin, des traitements spécifiques sont instaurés.

[Day JW et al. Drug Saf. 2021 Oct.](#)



Le risdiplam (Evrysdi® ou RO7034067)

Le risdiplam (Evrysdi®)		
Dans le monde  • Plus de 5 000 patients traités au 31 mai 2022 • Disponible dans plus de 81 pays, y compris en Europe	En France  • SMA I, II et III à un âge supérieur à 2 mois • Remboursé, prescrit à l'hôpital et dispensé en pharmacie	Mode d'administration  • Prise par voie orale ou par sonde d'alimentation une fois par jour (à domicile)

Une petite molécule administrée par voie orale

Développé par les laboratoires *Hoffmann-La Roche* et *PTC Therapeutics* en collaboration avec la *SMA Foundation*, le risdiplam (Evrysdi® ou RO7034067) 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.

Quatre essais en cours

- Quatre essais, menés par les promoteurs *Hoffmann-La Roche* avec le risdiplam sont actuellement conduits à travers le monde dans la SMA :
 - l'**essai SUNFISH** dans la SMA de type II ou III,
 - l'**essai FIREFISH** dans la SMA de type I,
 - l'**essai JEWELFISH** chez des patients âgés de 6 mois à 60 ans et ayant déjà été traités par nusinersen (*Spinraza*®), olésoxime ou onasemnogene abeparvovec (*Zolgensma*®)
 - et l'**essai RAINBOWFISH** chez des nourrissons présymptomatiques âgés de moins de 6 semaines et diagnostiqués SMA par un test génétique.

En Europe, une autorisation de mise sur le marché

- En mars 2021, le risdiplam (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 en pharmacie

- Depuis avril 2022, le risdiplam est commercialisé en France pour les patients atteints de SMA de type I, II et III et âgés de plus de 2 mois.
- Le risdiplam fait désormais officiellement partie des médicaments remboursables dans la SMA et devient disponible hors les murs de l'hôpital, en pharmacie de ville (même si la prescription reste hospitalière). Une parution au Journal Officiel (JO) du 12 avril 2022 ajoute le risdiplam à la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables dans le traitement de certaines formes d'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1*.
- La surveillance de ses éventuels effets indésirables se poursuit, tandis que des essais cliniques continuent d'affiner l'évaluation de son efficacité. À ce

*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.*

*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).*



jour, la seule indication thérapeutique ouvrant droit à la prise en charge du risdiplam 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®.

La prescription du risdiplam reste réservée aux neurologues ou neuropédiatres des Centres de référence ou de compétences des maladies neuromusculaires de la filière Filnemus.

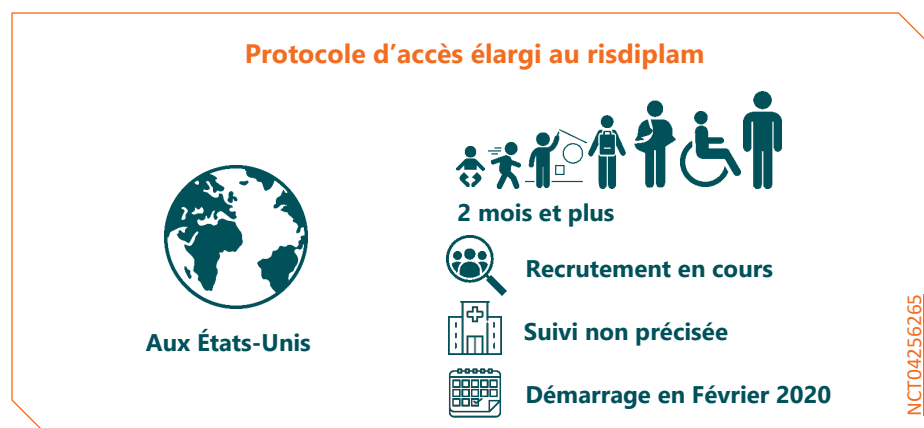
[Arrêté du 6 avril 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux, JORF n°0086 du 12 avril 2022](#)

[Arrêté du 6 avril 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, JORF n°0086 du 12 avril 2022](#)

[Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques, JORF n°0086 du 12 avril 2022](#)

Protocole d'accès élargi au risdiplam aux États-Unis

- Un protocole d'accès élargi au risdiplam est en cours aux États-Unis pour permettre aux enfants atteints de SMA de type I et II de bénéficier du traitement. Le promoteur est *Genentech, Inc.*



Essai SUNFISH

L'essai SUNFISH évalue les effets du risdiplam chez 231 personnes atteintes de **SMA de type II et III, âgées de 2 à 25 ans**.

- Cet essai de phase II, contrôlé, en double aveugle, se déroule dans plusieurs pays à travers le monde, y compris en France. Il comporte deux parties :

- une première d'une durée de 3 mois a permis de tester la tolérance et d'identifier la dose optimale chez des participants ambulants ou non ;
- une deuxième d'une durée de 2 ans a pour but d'évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de cette dose optimale (comparée à un placebo) chez des participants non-ambulants.

- Des résultats obtenus à l'issue de la première partie ont mis en évidence **la bonne tolérance du risdiplam**, lequel a amélioré significativement, après 2 ans de traitement, les fonctions motrices des participants.

- Des résultats de la deuxième partie de l'essai ont montré **une amélioration ou une stabilisation de la fonction motrice** des personnes



atteintes de SMA de type II et III après deux ans sous risdiplam par rapport à ceux ayant reçu le placebo.

[Roche, Communiqué de presse du 16 mars 2021](#)

[PTC Therapeutics, Communiqué de presse du 16 mars 2021](#)

Essai SUNFISH : essai de phase II/III dans la SMA de type II ou III



Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

Essai FIREFISH

L'essai FIREFISH évalue la sécurité d'utilisation, la tolérance, le devenir dans l'organisme (pharmacocinétique) et l'efficacité de différentes doses de risdiplam chez 62 nourrissons atteints de **SMA de type I** et **âgés de 1 à 7 mois**. C'est un essai en ouvert international qui se déroule aussi en France, en deux parties : la première d'une durée d'un mois qui a montré que le risdiplam est bien toléré, et la seconde sur deux ans qui en évalue l'efficacité.

- Des premiers résultats portant sur 41 nourrissons ont montré que 29% des patients étaient capables de s'asseoir sans aide pendant au moins 5 secondes (une capacité jamais acquise sans traitement). Par ailleurs, les patients ont présenté des scores moteurs et une progression de ces scores moteurs en un an significativement plus élevés que les cohortes historiques de patients atteints de SMA de type I non traités. Enfin, 85% des patients vivants à un an n'ont pas eu besoin de ventilation (contre 42% dans les cohortes d'histoire naturelle). Les effets indésirables décrits les plus fréquemment sont essentiellement respiratoires (bronchiolite, pneumonie, insuffisance respiratoire).

- Des résultats préliminaires annoncés par le laboratoire ont indiqué que ces améliorations se confirment **après deux ans de traitement** :

- la durée de vie des participants augmente,
- les besoins de ventilation permanente diminuent,
- 61% des nourrissons sont capables de s'asseoir sans aide pendant 5 secondes,
- 63% peuvent maintenir la tête droite,
- 15% tiennent debout avec un appui.

[Darras BT et al. N Engl J Med. 2021 Jul 29;385\(5\):427-435.](#)

[PTC Therapeutics. Communiqué de presse du 15 avril 2021](#)



Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

Essai FIREFISH : essai de phase II/III dans la SMA de type I



En France
et à l'étranger



62 participants (1 à 7 mois)



Recrutement terminé



2 ans de suivi



Déc. 2016 – Nov. 2023

NCT02913482

Essai JEWELFISH

L'essai JEWELFISH est un essai en ouvert d'une durée de deux ans chez des enfants ou adultes atteints de **SMA âgés de 6 mois à 60 ans et ayant déjà été traités par nusinersen (Spinraza®), olésoxime ou onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®)**. Après les 2 années, les participants pourront recevoir le risdiplam lors de l'extension de l'essai en ouvert (essai OLE).

- Des premiers résultats ont mis en évidence une augmentation rapide et soutenue de la quantité de protéine SMN chez les participants après un an de traitement.

[Roche, Communiqué de presse du 12 juin 2020](#)

Phase II
Effet/Dose

Essai JEWELFISH



En France
et à l'étranger



174 participants (6 mois à 60 ans)



Recrutement terminé



2 ans de suivi



Mars 2017 – Déc. 2024

NCT03032172

Essai RAINBOWFISH

L'essai RAINBOWFISH est une étude clinique multicentrique en ouvert, chez **des nouveau-nés et des nourrissons présymptomatiques, âgés de moins de 6 semaines**.

Son objectif consiste à évaluer la sécurité d'utilisation, l'efficacité et le devenir dans l'organisme du risdiplam chez des nouveau-nés et des nourrissons diagnostiqués comme atteints de SMA (test génétique) mais asymptomatiques.

- Des premiers résultats à un an ont montré que la majorité des bébés présymptomatiques traités avec risdiplam ont atteint des étapes clés du développement comme se tenir assis ou debout.

[Roche, Communiqué de presse du 31 mai 2022](#)



Essai RAINBOWFISH



À l'étranger



25 participants
(jusqu'à 6 semaines)



Recrutement en cours



5 ans de suivi



Avril 2019 – Janv. 2029

NCT03779334

Phase II
Effet/Dose



Des essais associant deux traitements

Étude RESPOND

L'étude RESPOND évalue les effets du nusinersen (Spinraza®) chez de très jeunes enfants (3 à 36 mois) atteints de SMA déjà traités par onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) avec des effets insuffisamment satisfaisants. Démarrée en janvier 2021, elle se déroule en Allemagne, en Espagne, aux États-Unis et en Italie mais pas en France.

- Ensemble, les deux traitements pourraient mieux cibler la totalité des motoneurons de l'organisme en vue d'augmenter la production de protéine SMN.

Phase IV
Pharmacovigilance

Essai RESPOND



À l'étranger



60 participants
(2 à 36 mois)



Recrutement en cours



2 ans de suivi



Janv. 2021– Sept. 2024

NCT04488133

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, devrait démarrer en 2022. 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. Ensemble, ces deux traitements pourraient améliorer la fonction et la force musculaires.

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

Essai MANATEE



En Belgique et
Pologne



180 participants
(2 à 10 ans)



Recrutement en cours



4,5 ans de suivi



Juin 2022 – Déc. 2026

NCT05115110

Essai RESILIENT, en préparation

Phase III
Efficacité

Un autre essai avec un anti-myostatine, le taldefgrobep alfa, est en préparation chez 225 personnes atteintes de SMA déjà sous Spinraza®, Zolgensma® ou Evrysdi® aux États-Unis.

[Clinicaltrials.gov : NCT05337553](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05337553)

Essai ASCEND, en préparation

Phase III
Efficacité

Un essai de phase III est en préparation afin d'évaluer les effets d'une plus forte dose de Spinraza® (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 Évrysdi® (risdiplam). Cet essai d'une durée prévue de 2,5 ans devrait concerner 135 personnes non ambulantes.

[Biogen, Communiqué de presse du 15 septembre 2021](#)

D'autres essais cliniques

Clap de fin pour le branaplam (ou LMI070)

Le branaplam (ou LMI070) est, comme le risdiplam, une petite molécule qui agit sur la maturation (l'épissage) du gène *SMN2*.

- Un essai mené par le laboratoire pharmaceutique Novartis avait démarré chez des nourrissons atteints de SMA de type I.
- Au cours de ces dernières années, trois traitements innovants (Spinraza®, Zolgensma® et Evrysdi®) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans la SMA. C'est dans ce contexte thérapeutique encourageant que Novartis a annoncé, en juillet 2021, **l'arrêt du développement du branaplam**.

[SMA Europe. Communiqué de presse du 23 juillet 2021](#)

Améliorer le fonctionnement de la jonction neuromusculaire

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

Le saviez-vous ?

La jonction neuromusculaire

La jonction neuromusculaire est la zone de communication (synapse) 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.

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 par un essai de phase II (promoteur : *UMC Utrecht*) dans la **SMA de type II, III ou IV** pendant deux mois. L'essai est terminé, les données sont en cours d'analyse.

Essai SPACE : essai de phase II dans la SMA de type II, III ou IV



Au Pays-Bas



39 participants
(12 ans et plus)



Essai terminé, données en cours d'analyse



2 mois de suivi



Déc. 2015 – Janv. 2018

NCT02941328

Phase II
Effet/Dose



Améliorer les performances musculaires

L'apitegromab (ou SRK-015)

Contrairement à la majorité des traitements développés dans la SMA qui agissent sur la production de protéine SMN, le SRK-015 cible directement le muscle : il bloque l'activité de la myostatine, une protéine qui inhibe naturellement la croissance musculaire. Il pourrait ainsi constituer un traitement complémentaire des médicaments augmentant l'expression de la protéine SMN (comme le Spinraza®) pour améliorer le développement et la force musculaires.

- Développé par la société *Scholar Rock*, le SRK-015 a reçu la désignation de médicament orphelin par les autorités de santé américaine (*Food and drug administration* ou FDA).
- Des travaux réalisés dans des souris modèles de SMA ont montré que le SRK-015 améliore leur force musculaire. Il augmente aussi considérablement la masse corporelle chez le singe.
- Une autre étude chez des rats et des singes a mis en évidence une faible toxicité du produit.

[*Welsh BT et al. Int J Toxicol. 2021 Jul-Aug.*](#)

Phase I Tolérance

- La société *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.*](#)

- 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 (nusinersen) 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 nusinersen 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 nusinersen 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 6 mois ont été annoncé par communiqué de presse : **la fonction motrice est améliorée dans les trois cohortes**. Dans la 3^{ème}, c'est la forte dose qui est la plus efficace. De plus, le traitement a été bien toléré par tous les participants. Cet essai devrait se terminer en avril 2023.

[*Scholar Rock, Communiqué de presse du 27 octobre 2020*](#)



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 II
Effet/Dose

L'entraînement physique

L'entraînement physique pourrait améliorer la fonction motrice dans l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA) en luttant contre le déconditionnement musculaire et cardiovasculaire à l'effort et en renforçant les unités motrices fonctionnelles non touchées par la maladie.

- Un essai français, dont le promoteur est l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, a évalué les effets de l'entraînement en piscine dans la SMA de type II et III. Les données de cet essai à présent terminé sont en cours d'analyse.

ExerASI : l'entraînement physique dans la SMA de type II et III



En France



19 participants (5 à 10 ans)



Essai terminé, données en cours d'analyse



18 à 36 mois de suivi



Mars 2014 – Avril 2020

NCT02061189

- Un essai se déroule aux États-Unis pour évaluer les effets de l'entraînement physique sur la capacité oxydative et la tolérance à l'exercice. Le promoteur est la Columbia University.

Essai de l'entraînement physique dans la SMA de type III



Aux États-Unis



42 participants (8 à 55 ans)



Essai terminé, données en cours d'analyse



6 mois de suivi



Nov. 2016 – Janv. 2021

NCT02895789



Des études cliniques dans l'amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1*



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

- 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,

Des études longitudinales à long terme

Trois études longitudinales sont en cours aux États-Unis ou en Chine dans la SMA de type I, II et III.

- L'étude SPOT SMA, une étude observationnelle longitudinale américaine, est en cours de recrutement de nourrissons ou d'enfants présymptomatiques ou récemment diagnostiqués avec une SMA de type I, II ou III ainsi que des parents ou frère/sœur non atteints.

Étude SPOT SMA dans la SMA de type I, II et III



Aux États-Unis



1000 participants (tout âge)



Recrutement en cours



10 ans de suivi



Fév. 2016 – Mars 2022

NCT02831296

- 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

- Une étude observationnelle prospective préalable à de futurs essais cliniques de la SMA type I, II ou III, ayant débuté avant l'âge de 17 ans est en cours aux États-Unis.



Étude prospective sur 3 ans dans la SMA de type I, II et III



Aux États-Unis



120 participants (tout âge)



Recrutement terminé



3 ans de suivi



Mai 2005 – Déc. 2022

NCT00443066

Une étude transversale

Une étude rétrospective transversale qui s'est déroulée au Brésil auprès de personnes atteintes de SMA de type II ou III pour caractériser leur profil clinique et épidémiologique vient de se terminer. Les données sont en cours d'analyse.

Étude rétrospective transversale dans la SMA de type II et III



Au Brésil



155 participants (6 mois et plus)



Étude terminée, données en cours d'analyse



1 jour



Mai 2020 – Avril 2021

NCT04404764

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...

- 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 de recrutement 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 en cours



Jusqu'à 15 ans de suivi



Août 2018 – Déc. 2022

NCT04139343



Des bases de données

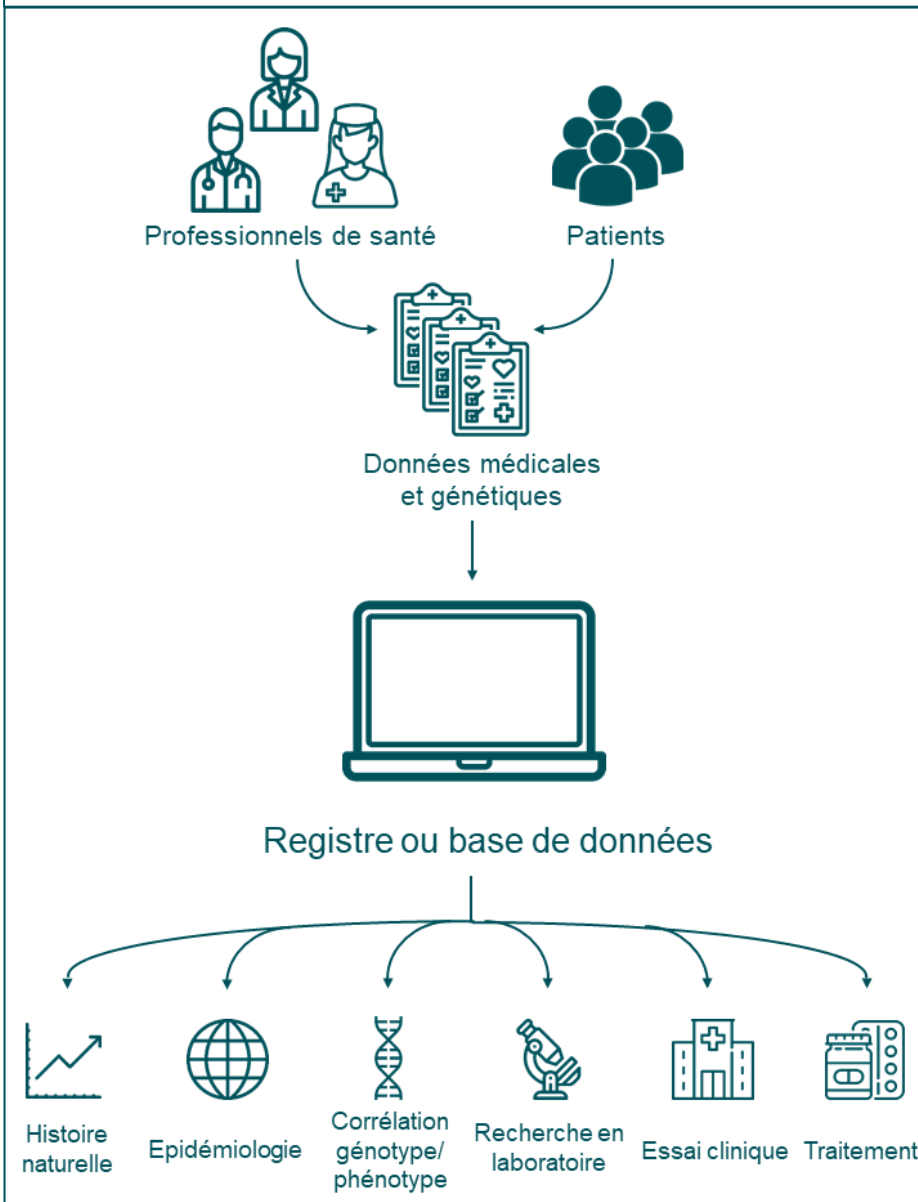


Les bases de données

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.

Registre, base de données

Un registre de patients ou base de données sont des recueils de données moléculaires et médicales de personnes atteintes d'une même maladie (avec leur autorisation).



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.



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 (APHP), le Registre SMA France est prévu pour durer 10 ans. Il a pour objectif de collecter les données d'au moins 1 000 enfants ou adultes atteints de SMA.
- En mai 2022, 846 patients ont été inclus dans ce registre dont 438 enfants et 408 adultes.

Lemoine M et al. Med Sci (Paris). 2021 Nov.

Registre français de patients atteints de SMA



En France



Créée en janvier 2020



Recrutement en cours



Objectif 1000 patients

NCT04177134

À terme, il devrait aussi contribuer, en lien avec des registres similaires provenant d'autres sources et/ou d'autres pays (registre *Cure-SMA*, *Treat-NMD Universal Registry Platform*, registre *SMartCARE*, registre *RESTORE...*) à optimiser la prise en charge des patients et y compris par les thérapies innovantes.

Finkel RS et al. J Neuromuscul Dis. 2020.

Une base de données aux États-Unis

La base de données américaine, soutenue par l'association *Cure SMA*, est l'une des plus grandes 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

Une base de données de patients sous traitement

- Une autre base de données, coordonnée par AveXis, la firme qui a développé le Zolgensma®, 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 américaine de patients sous traitement



Aux États-Unis
Et en Israël



Créée en 2018



Recrutement en cours



Objectif-500 participants

NCT04174157

Un registre britannique

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

Registre britannique de patients atteints de SMA



Au Royaume-Uni



Créée en juillet 2008



Recrutement en cours



Objectif-700 participants

NCT04292574

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 du nusinersen (ou d'autres thérapies innovantes à venir) 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 Jan.

Base de données *SMArtCARE*



À l'étranger



Créée en août 2018



Recrutement en cours

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



Le Registre européen de patients atteints de SMA

Un registre européen est en cours de recrutement afin de décrire l'évolution sur 5 ans de la SMA de type I, II et III ayant débuté avant l'âge de 18 mois, avec ou sans traitement.

Registre européen IO-SMA



En France
et à l'étranger



100 participants (tout âge)



Recrutement terminé



5 ans de suivi



Oct. 2017 – Déc. 2022

NCT0339830



Le dépistage néonatal

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

En France, un tel dépistage est instauré à ce jour 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).

Le troisième Plan national maladies rares, qui couvre la période 2018-2022, prévoit d'augmenter le nombre de maladies dépistées et d'accélérer la mise en œuvre de nouveaux dépistages néonataux.

Traiter au plus tôt

Dans la SMA, ce sujet est devenu central depuis la mise sur le marché récent des trois traitements de fond, le Spinraza[®], le Zolgensma[®] et l'Evrysdi[®], 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 moléculaire de la SMA ?

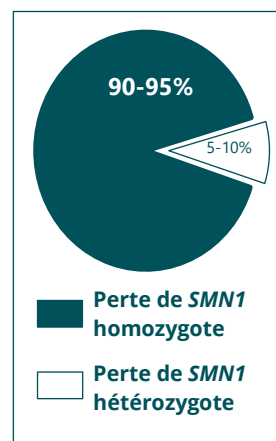
Dans 90 à 95% des cas, l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA) est due à une perte complète du gène *SMN1* (perte homozygote avec aucune copie du gène *SMN1*). À partir d'une prise de sang, la technique de diagnostic la plus utilisée dans la SMA va mettre en évidence l'absence de copies du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

- Un article publié au sujet de deux cas néonataux de SMA aux États-Unis suggère que la précocité de la mise en place d'un traitement chez des nourrissons est capitale dans la réponse au traitement et le développement moteur.

Le premier enfant, diagnostiqué à 5 jours de vie (avec zéro copie de *SMN1*, 2 copies de *SMN2*), asymptomatique à 23 jours, a pu débuter un traitement par Zolgensma[®] à 24 jours. Il a pu marcher à 11 mois et à un an, son développement moteur était normal.

Le deuxième enfant, diagnostiqué à 5 jours (avec zéro copie de *SMN1*, 2 copies de *SMN2*), a commencé à montrer des signes d'atteinte motrice et respiratoire à 19 jours. Un traitement par Spinraza[®] a été débuté à 20 jours (4 injections au total) puis par Zolgensma[®] à 4 mois. À l'âge d'un an, bien que présentant une amélioration clinique, il conservait un important retard de développement moteur et des troubles de la déglutition.

[Butterfield RJ et al. Semin Pediatr Neurol. 2021 Jul.](#)





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, un projet pilote préfigurateur d'une durée de deux ans ayant pour but de démontrer la faisabilité du dépistage néonatal de la SMA dans deux régions de France, Grand Est et Nouvelle-Aquitaine, a obtenu l'autorisation du CPP (comité de protection des personnes) en mai 2022 et doit débuter dans le courant de l'année. L'objectif étant par la suite un déploiement au niveau national.

Le test génétique sera réalisé par le prélèvement d'une goutte de sang sur papier buvard pour y rechercher l'absence des deux copies du gène SMN1. Si le nourrisson 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

Plusieurs pays ont déjà déployé des programmes pilotes de dépistage néonatal (à la naissance) dans la SMA à l'exemple de l'Allemagne, de la Belgique, de l'Australie, de Taïwan... 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 juin 2022 ce sont ainsi 44 États des États-Unis qui réalisent ce dépistage, ce qui correspond à 95% des nouveau-nés américains.

Le saviez-vous ?

Une Alliance Européenne pour le dépistage néonatal de la SMA

Cette Alliance, dont l'AFM-Téléthon fait partie, a été lancée le 31 août 2020 par SMA Europe afin de plaider en faveur du dépistage néonatal de la maladie en Europe. Elle demande à ce que d'ici 2025, les programmes de dépistage néonatal de tous les pays européens incluent un test systématique de la SMA.

Les membres de l'Alliance rédigeront un livre blanc sur ce dépistage néonatal qui réunira l'ensemble des preuves scientifiques et des études justifiant l'inclusion de la SMA dans ces programmes nationaux de dépistage néonatal. [SMA Newborn Screening Alliance](https://www.sma-newborn-screening-alliance.eu/)

SMA Europe est une organisation regroupant 20 associations représentatives des personnes atteintes d'amyotrophie spinale en Europe dont l'AFM-Téléthon. Elle a pour but d'améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients, d'accélérer la recherche, de favoriser l'accès aux traitements.

WEB www.sma-europe.eu/

Des résultats ces derniers mois

La mise en place de programmes de dépistage génétique de la SMA à la naissance se poursuit à travers le monde avec de nouveaux résultats publiés.

- Au Canada, dans l'état de l'Ontario, la SMA a été incluse dans le diagnostic néonatal, d'abord en étude pilote à partir de janvier 2020, puis de façon permanente en juillet 2020. Sur 139 800 nourrissons, 5 ont été diagnostiqués avec une SMA et ont pu être référés à un centre expert à 9 jours d'âge médian. Trois d'entre eux ont été traités, à un âge médian de 24 jours, alors qu'ils étaient encore asymptomatiques.

Kernohan KD et al. Can J Neurol Sci. 2021 Oct.

- En Belgique, un programme pilote de dépistage néonatal intitulé « *Sun May Rise on SMA* » s'est déroulé entre mars 2018 et février 2021. Il a d'abord concerné la région de Liège puis s'est très vite étendu à tout le sud de la Belgique.



Sur les 136 339 nouveau-nés testés, ce programme a permis de faire le diagnostic de SMA chez 9 d'entre eux. Un dixième nourrisson a toutefois été identifié en dehors du dépistage, après l'apparition de premiers symptômes. Ces 10 bébés ont ainsi pu recevoir un traitement.

Désormais ce programme de dépistage néonatal de la SMA est devenu officiel dans le sud de la Belgique, ce qui devrait également être le cas en 2022 dans le nord du pays.

[Boemer F et al. Sci Rep. 2021 Oct.](#)

- L'association américaine *Cure SMA* a également mis en place un registre pour le dépistage néonatal dans la SMA aux États-Unis afin d'améliorer la prise en charge et développer de nouveaux traitements.

WEB www.curesma-enrollment.rexdb.net/caregiver

*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/



D'autres avancées médico-scientifiques

De nouvelles pistes thérapeutiques

- Plusieurs travaux scientifiques ont permis d'avancer l'hypothèse que la préservation ou l'activation de **certaines molécules de la jonction neuromusculaire** pouvait constituer une cible thérapeutique supplémentaire dans le traitement de la SMA.

[*Feng Z et al. Int J Mol Sci. 2021 Jul.*](#)

- Une étude chinoise a analysé, dans des cellules dérivées de personnes atteintes de SMA et chez des souris modèles de la maladie, les effets de l'administration de **deux oligonucléotides anti-sens ciblant des sites clefs de méthylation de SMN2**.

Une augmentation significative de la production de protéine SMN a été observée dans les lignées cellulaires suite à l'ajout des oligonucléotides. Les auteurs ont obtenu des résultats similaires dans les cellules SMA traitées avec du nusinersen (Spinraza®), un autre oligonucléotide anti-sens qui agit cette fois sur l'épissage de *SMN2*.

L'administration intrathécale de l'un des deux oligonucléotides anti-sens (ASO-P1) chez les souris a augmenté le taux de protéine SMN dans différents organes (muscles, cerveau, moelle épinière, foie) et leur durée de vie. Dans cette étude, un traitement combiné par nusinersen et ASO-P1 augmente davantage le niveau de SMN fonctionnelle dans les cellules que l'ASO-P1 seul ou le nusinersen seul.

[*Wang J et al. Hum Mol Genet. 2021 Dec.*](#)

- Plusieurs travaux ont étudié l'influence de certaines molécules ou de certains facteurs environnementaux sur le motoneurone périphérique, qui pourraient être des cibles thérapeutiques futures dans la SMA. Parmi eux, la modulation de **la protéine GATA6 ou un traitement intermittent à haute température** ont démontré, *in vitro*, leur rôle bénéfique sur la fonction du motoneurone.

[*Allison RL et al. Glia. 2022 May.*](#)

[*Dominguez CE et al. Hum Genet. 2022 Feb.*](#)

Des marqueurs biologiques

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

- Plusieurs travaux sont menés actuellement pour tenter de mesurer l'impact d'un traitement sur le plan biologique et d'en évaluer la possible corrélation avec la fonction motrice du patient. En particulier, l'étude des produits ARN liés au motoneurone dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients, des microARNs, des neurofilaments, pourraient s'avérer prometteuse.



Le saviez-vous ?

Les neurofilaments

Les neurofilaments (NF) sont les principales protéines structurales des neurones. La détection de concentrations élevées de NF dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien témoigne de lésions neuronales, quelle qu'en soit la cause. Les nouveau-nés atteints d'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1 (SMA) présentent ainsi des taux particulièrement élevés de NF circulants, pouvant atteindre 45 à 50 fois la concentration observée chez les personnes non touchées par la SMA.

- Une étude américaine a examiné **les taux de neurofilaments sériques** chez 90 enfants de moins de trois ans atteints de SMA, non traités ou traités par nusinersen (Spinraza®) et/ou onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®), comparés avec 13 enfants indemnes de SMA.

Selon ses résultats, l'augmentation des taux des NF dans le sang, lors des premiers mois de la vie, est inversement proportionnelle au nombre de copies de SMN2 et au potentiel d'action musculaire (CMAP), qui permet de suivre l'atteinte des motoneurones.

[Alves CRR et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2021 Oct.](#) [Welby E et al. Hum Mol Genet. 2021 Dec.](#) [Nitz E et al. Ann Clin Transl Neurol. 2021 Oct.](#) [Pino MG et al. Biomark Insights. 2021 Aug.](#)

- Des chercheurs italiens ont étudié l'expression de micro-ARN dans des échantillons de muscles et de sang de personnes atteintes de SMA ou indemnes de la maladie. Plus de 100 micro-ARN ont une expression modifiée, parmi lesquels 3 micro-ARN, **les miR-181a-5p, miR-324-5p et miR-451a**, ont une expression qui est significativement augmentée dans les échantillons de personnes atteintes de SMA.

[Abiusi E et al. Elife. 2021 Sep.](#)

- En étudiant des prises de sang de nourrissons atteints de SMA de type I, âgés de moins d'un an et comparés à ceux de nourrissons indemnes de la maladie, une équipe américaine a identifié **la protéine HSP70** comme marqueur biologique qui pourrait être utile pour suivre l'évolution de la SMA au cours de la première année de vie.

[Eichelberger EJ et al. Ann Clin Transl Neurol. 2021 Jul.](#)

Des outils pour suivre l'évolution de la maladie

La **mesure de la fonction motrice (ou MFM)** est une échelle développée par une équipe lyonnaise et qui s'est progressivement imposée au niveau international. Composée de 32 items cotés de 0 à 3 (MFM32), cette échelle explore trois dimensions : D1 pour la position debout et les transferts, D2 pour la motricité axiale et proximale, D3 pour la motricité distale.

- Un consortium international comprenant des cliniciens, des représentants d'associations de patients et des membres du laboratoire Roche, a conduit une étude visant à apprécier le point de vue des malades quant à la pertinence et la significativité de **la MFM**. En analysant l'évolution clinique des patients et son impact sur eux et leurs aidants, elle montre que le changement de score sur la MFM doit être égal ou supérieur à 3 points pour être ressenti significativement.

[Duong T et al. Front Neurol. 2022 Jan.](#)

- Une étude menée sur plusieurs groupes d'adolescents et adultes atteints de SMA a mis en évidence **des critères cliniques/fonctionnels** (tels que la *SMA functional rating scale*, le MoviPlate, le *pinch strength*...) comme outils permettant d'évaluer la sévérité de la maladie.



[*Gavrilaki M et al. Neuromuscul Disord. 2022 Mar.*](#)

- La fatigue est un symptôme très difficile à évaluer en pratique clinique, car d'origine multifactorielle, et néanmoins au centre de la plainte fonctionnelle des personnes atteintes de SMA. Elle est donc capitale à suivre dans les essais thérapeutiques. **Certaines échelles comme la *Multidimensional Fatigue Inventory*** semblent être des outils fiables pour l'évaluer.

[*Binz C et al. Ann Clin Transl Neurol. 2022 Mar.*](#)

- Des chercheurs allemands ont étudié la faisabilité et la rentabilité, chez 10 enfants atteints de SMA type I et II, âgés entre 2 et 46 mois, **d'un outil d'analyse des mouvements**. Cette technique a l'avantage de pouvoir étudier la mobilité dans les trois dimensions de l'espace mais sans avoir à poser des capteurs sur le corps de l'enfant. Elle semble avoir une bonne corrélation avec le score CHOP-INTEND, validé et classiquement utilisé dans les études.

[*Blaschek A et al. J Neuromuscul Dis. 2022.*](#)

- La **tomographie photoacoustique multispectrale (MSOT)** est une technique non-invasive nécessitant une sonde que l'on déplace en regard des différentes masses musculaires. Évaluée chez 10 patients SMA et chez 10 personnes indemnes de la maladie, elle permettait notamment de quantifier le degré d'amyotrophie et d'établir des corrélations entre cette mesure et d'autres scores fonctionnels utilisés dans la SMA, chez les sujets traités ou non traités.

[*Regensburger AP et al. 2021 Nov.*](#)

Des bracelets connectés dans les maladies neuromusculaires

- Une étude britannique a montré que des **montres connectées Fitbit®** sont pratiques et utiles pour évaluer l'activité physique des malades au quotidien. Les participants disent par exemple qu'ils sont plus attentifs à leur activité au quotidien, qu'il est facile de suivre les données. Ces objets connectés restent toutefois moins précis que des dispositifs médicaux, en particulier pour mesurer la fréquence cardiaque ou le nombre de pas.

[*Sarah F Roberts-Lewis et al. Disabil Rehabil. 2021 Oct*](#)

Le hockey-fauteuil, un sport bénéfique dans la SMA et la DMD

Pratiquer le hockey-fauteuil améliore la qualité de vie et le bien-être, selon une étude italienne menée chez des hommes, dans deux maladies neuromusculaires. L'étude a inclus 11 hommes atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et 14 atteints d'amyotrophie spinale proximale liée au gène SMN1 (SMA), âgés de 18 à 40 ans. Quinze d'entre eux pratiquaient le hockey-fauteuil, les autres ne faisant pas de sport.

La comparaison des deux groupes montre que la pratique de ce sport adapté améliore de façon significative **le score de qualité de vie**, de 4,4 points.

[*Carraro E et al. PM R. 2021 Nov*](#)

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

WEB www.afm-telethon.fr