

JUIN 2024

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE



Avancées 2024 dans l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1*



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2024, présente les actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR





Sommaire

Rédaction

▪ Lisa Cukierman - 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
▪ Carole André
Direction des Opérations et de
l'Innovation Scientifiques de
l'AFM-Téléthon, Évry

Remerciements

▪ Nous remercions toutes les
personnes concernées par
cette maladie qui ont pris le
temps de relire et d'amender
ce document.

| | |
|--|-----------|
| L'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1 | 4 |
| 3 faits marquants de ces 12 derniers mois | 6 |
| Les essais cliniques | 7 |
| Les essais cliniques des médicaments en France | 7 |
| Le Spinraza® (nusinersen) | 8 |
| Un oligonucléotide antisens | 8 |
| En France, un traitement remboursé dans la SMA de type I, II et III | 8 |
| Des essais en cours | 8 |
| De nouveaux résultats avec le Spinraza® | 9 |
| Avant l'apparition des symptômes | 9 |
| Avec une plus forte dose | 9 |
| Chez les enfants, l'expérience française | 9 |
| Chez les adultes | 9 |
| Sur l'atteinte diaphragmatique | 10 |
| Avec une scoliose | 10 |
| Sur le long terme | 10 |
| L'imagerie musculaire quantitative | 10 |
| En France, des études observationnelles en cours | 10 |
| Le Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) | 12 |
| Un produit de thérapie génique | 12 |
| En Europe, une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » | 13 |
| En France, un dispositif post-ATU | 13 |
| Des essais en cours | 13 |
| De nouveaux résultats avec le Zolgensma® | 14 |
| Avant l'apparition des symptômes | 14 |
| Chez des enfants plus âgés et plus lourds | 14 |
| Sur la fonction bulbaire | 15 |
| En fonction du taux d'anticorps contre les AAV | 15 |
| À partir d'une enquête de l'association Cure SMA | 15 |
| À partir du registre RESTORE | 15 |
| L'Evrysdi® (risdiplam) | 16 |
| Une petite molécule administrée par voie orale | 16 |
| En France, un traitement remboursé et disponible en pharmacie | 16 |
| Des essais en cours | 16 |
| De nouveaux résultats avec l'Evrysdi® | 17 |
| Avant l'apparition des symptômes | 17 |
| Dans la SMA de type I | 17 |
| Chez les adultes | 17 |
| À partir d'une revue de la littérature | 17 |
| Des essais associant deux traitements | 18 |
| Étude RESPOND | 18 |
| Essai ASCEND | 18 |
| Étude RISE | 19 |
| Essai STRENGTH | 19 |
| Essais HINALEA 1 et HINALEA 2 | 19 |
| Essai MANATEE | 20 |
| Essai RESILIENT | 20 |
| Essais TOPAZ, SAPPHIRE et ONYX, avec l'apitegromab | 20 |
| Essai TOPAZ | 21 |



| | |
|--|-----------|
| Essai SAPPHIRE | 21 |
| Étude ONYX..... | 22 |
| Un essai clinique avec un nouveau candidat-médicament | 22 |
| En France, des études cliniques en cours | 23 |
| Des bases de données | 24 |
| Le registre SMA France..... | 24 |
| L'observatoire allemand <i>SMARtCARE</i> | 25 |
| Le dépistage néonatal..... | 26 |
| Traiter au plus tôt | 26 |
| Dans le monde, le déploiement du dépistage néonatal se poursuit..... | 26 |
| En France, le projet DEPISMA | 27 |
| De premières études de comparaison avec ou sans dépistage néonatal | 27 |
| D'autres avancées médico-scientifiques..... | 28 |
| D'autres pistes thérapeutiques à l'étude | 28 |
| Améliorer la thérapie génique | 28 |
| En complément des traitements actuels | 28 |
| Un nouveau rôle pour la protéine SMN | 29 |
| Un modèle pour évaluer le passage de la barrière hémato-encéphalique | 29 |
| Des études en fonction du nombre de copies du gène <i>SMN2</i> | 29 |
| Avec 2 copies de <i>SMN2</i> | 29 |
| Avec 3 copies de <i>SMN2</i> | 30 |
| Avec 4 copies de <i>SMN2</i> | 30 |
| Des symptômes très précoces peuvent impacter le développement moteur | 31 |
| Un lien entre fatigue et sévérité ? | 31 |
| Un nouvel outil pour évaluer les troubles de déglutition..... | 31 |





L'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1 SMA

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

Principaux symptômes

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

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

Plusieurs types

➔ Classification clinique classique sans traitement.



➔ Depuis l'**arrivée des traitements**, cette classification est amenée à évoluer, notamment pour les malades traités avant l'apparition des symptômes (présymptomatiques ou asymptomatiques).

3 traitements disponibles en France

Spinraza®

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

Zolgensma®

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

Evrysdi®

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

* Avis positif de l'EMA mais en attente de commercialisation en France

En chiffres



3 personnes atteintes de SMA sur 100 000



675 articles scientifiques publiés entre mai 2023 et mai 2024 (PubMed)



93 essais cliniques dont 20 en France (ClinicalTrials.gov au 31/05/24)



À quoi est-elle due ?

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

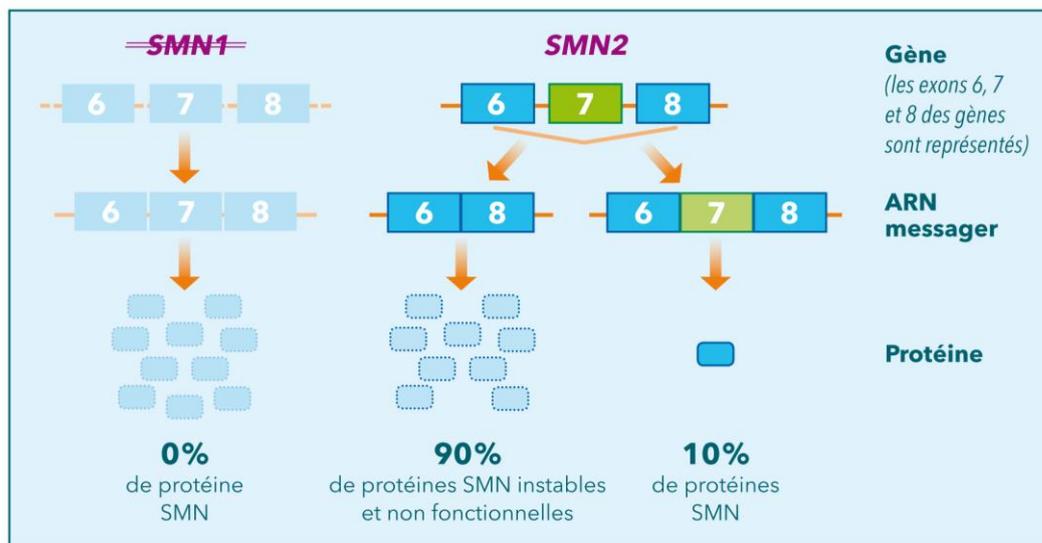
Deux types d'anomalies génétiques



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

© AFM-Téléthon

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



© AFM-Téléthon

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

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

Pour en savoir plus sur la SMA

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



3

Faits marquants de ces 12 derniers mois

Un intérêt croissant pour les anti-myostatines



Ils bloquent la myostatine, un inhibiteur naturel de la croissance musculaire, dans le but d'**augmenter la masse musculaire**.



À l'étude **en complément aux trois traitements autorisés** pour renforcer les effets de ces derniers en ciblant le muscle.



Plusieurs essais cliniques en cours dont **un en France, l'essai SAPHIRE**.

Le dépistage néonatal se déploie dans de plus en plus de pays pour traiter le plus rapidement possible



Aux **États-Unis**, 100 % des bébés testés.
En **Europe**, 65% des bébés testés.



En **France**, le projet DEPISMA

- Programme préfigurateur
- Sur 2 ans
- Région Grand Est et Nouvelle Aquitaine
- 81 maternités
- 7 bébés dépistés sur 81 000 testés
- Dont 5 traités

Le Registre SMA France, la collecte des données se poursuit



Nombre de patients

- 1285 patients
- dont 610 enfants

Nombre de copies SMN2

- 1 % 1 copie
- 18 % 2 copies
- 50 % 3 copies
- 16 % 4 copies
- 0 % 5 copies
- 15 % infos indisponibles

Type de SMA

- 23 % SMA I
- 38 % SMA II
- 36 % SMA III
- 2 % SMA IV
- 1 % présymptomatique

Traitement

- 44 % sous Spinraza®
- 26 % sous Evrysdi®
- 8 % sous Zolgensma®
- 22 % sans traitement



Les essais cliniques

Les essais cliniques consistent à évaluer un traitement potentiel (candidat-médicament, dispositif médical...) afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans une maladie. Il est alors testé au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases (I, II, III, IV) qui vont donner des réponses spécifiques sur le produit : est-il bien toléré ? Quelle est la dose optimale ? Est-il efficace et sur quels critères (marche, fonctions motrices, respiration...). Après la mise sur le marché, le produit désormais utilisé en vie réelle continue d'être surveillé afin d'affiner les connaissances et d'identifier tout effet secondaire inattendu ou grave qui pourrait survenir.

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

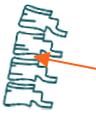


Les essais cliniques des médicaments en France

| TITRE DE L'ESSAI Participants | APPROCHE THÉRAPEUTIQUE | RECHERCHE PRÉCLINIQUE | DÉVELOPPEMENT CLINIQUE | | | ASPECT RÉGLEMENTAIRE |
|-----------------------------------|--|--------------------------|---|----------|-----------|--|
| | | | PHASE I | PHASE II | PHASE III | |
| Essai DEVOTE et phase d'extention | Thérapie du gène : Oligonucléotide ciblant SMN2 | | Spinraza® (Recrutement terminé) | | | <ul style="list-style-type: none"> • AMM européenne Juin 2017 • Remboursé Avril 2019 |
| Essai de suivi à long terme | Thérapie génique : AAV9-SMN1 | | Zolgensma® (Recrutement terminé) | | | <ul style="list-style-type: none"> • AMM européenne Mai 2020 • Post-ATU 2021 |
| Essai SPECTRUM à long terme | Thérapie génique : AAV9-SMN1 | | Zolgensma® (Recrutement en cours) | | | |
| Essai JEWELFISH | Pharmacologie : Petite molécule ciblant SMN2 | | Evrysdi® (Recrutement terminé) | | | <ul style="list-style-type: none"> • AMM européenne Mars 2021 • Remboursé Avril 2022 |
| Essai STRENGTH | Thérapie génique (AAV9-SMN1) + Petite molécule ciblant SMN2 | | Zolgensma® + Evrysdi® (Recrutement terminé) | | | |
| Essai SAPPHERE | Anti-myostatine + molécule ciblant SMN2 | | Apitegromab + Spinraza® ou Evrysdi® (Recrutement terminé) | | | |



Le Spinraza® (nusinersen)

| Dans le monde | En France | Mode d'administration |
|---|--|---|
|  <ul style="list-style-type: none"> Plus de 14 000 patients traités au 31/12/2023 Dans plus de 71 pays <p>© AFM-Téléthon</p> |  <ul style="list-style-type: none"> Prescrit en consultations Maladies neuromusculaires après avis d'une RCP Remboursé SMA I, II et III |  <ul style="list-style-type: none"> Injections régulières par voie intrathécale entre deux vertèbres lombaires, à l'hôpital |

Un oligonucléotide antisens

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

Premier traitement autorisé dans la SMA, depuis 2017 en France, le Spinraza® (nusinersen) est un oligonucléotide antisens développé par le laboratoire *Biogen* qui agit sur **la maturation (l'épissage) du gène SMN2**. Il permet une réexpression de la protéine SMN dans les motoneurons avec un bénéfice clinique réel mais d'importance variable selon le type de SMA et l'âge de début du traitement.

Il est injecté directement dans le liquide céphalo-rachidien entre deux vertèbres lombaires, par voie intrathécale (comme pour une ponction lombaire) afin de pouvoir atteindre la moelle épinière et le cerveau.

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

En France, le Spinraza® est prescrit au sein des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au cours de laquelle plusieurs professionnels de santé experts de la SMA partagent leurs points de vue pour choisir la meilleure prise en charge du patient. Il est remboursé pour les personnes atteintes de SMA de type I, II et III.

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

Des essais en cours

Plusieurs essais cliniques avec comme promoteur le laboratoire *Biogen* se poursuivent pour continuer à évaluer les effets du Spinraza® selon l'âge au début du traitement, à de plus fortes doses que celle utilisée actuellement...

Les principaux essais du Spinraza® en cours

| | | |
|---|--|---|
| <p>NURTURE</p> <p>SMA présymptomatique</p> <p>25 participants (< de 6 semaines)</p> <p>Étranger</p> <p>8 ans de suivi Mai 2015-Déc. 2024</p> <p>NCT02386553</p> | <p>DEVOTE</p> <p>SMA Fortes doses</p> <p>145 participants</p> <p>France et étranger</p> <p>1 an de suivi Mars 2020-Juin 2024</p> <p>NCT04089566</p> | <p>Extension DEVOTE</p> <p>5 ans de suivi Avr. 2021-Juil. 2026</p> <p>NCT04729907</p> |
|---|--|---|



De nouveaux résultats avec le Spinraza®

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

Avant l'apparition des symptômes

De nouveaux résultats préliminaires de l'**essai NURTURE** confirment dans la SMA présymptomatique, c'est-à-dire avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie, les bénéfices du Spinraza® dans le temps : tous les enfants participants, âgés de 4,9 ans en moyenne, sont vivants et aucun n'a besoin d'une assistance respiratoire permanente.

[Crawford TO et al. Muscle Nerve. 2023](#)

Avec une plus forte dose

Composée de trois parties, l'**essai DEVOTE** évalue la tolérance et l'efficacité du Spinraza® à des plus fortes doses de que celle utilisée actuellement (12 mg) avec un triple objectif : améliorer l'efficacité du traitement, espacer les injections et pouvoir adapter la dose au poids du malade, alors qu'elle est actuellement identique pour les nourrissons, les enfants et les adultes.

Après 10 mois de traitement, les six participants de la première partie de l'essai, âgés de 6 à 12 ans, ont bien toléré la dose de 28 mg de Spinraza®. Par ailleurs, même s'il n'était pas prévu d'évaluer l'efficacité du produit dans cette partie de l'essai, la fonction motrice de ces participants s'est améliorée ou stabilisée.

Cet essai, qui se déroule notamment en France, à Garches et à Toulouse, continue d'évaluer de plus fortes doses de Spinraza® au travers des deux autres parties prévues.

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

Chez les enfants, l'expérience française

Des médecins des Centres de Référence des Maladies Neuromusculaires français ont réalisé un suivi sur trois ans de 37 enfants atteints de SMA, traités par Spinraza® avant l'âge de 3 ans. La très grande majorité (93%) d'entre eux a vu ses capacités motrices s'améliorer. Cependant, seuls les patients avec trois copies de gènes SMN2 étaient capables de tenir debout et de marcher avec une aide au terme du suivi ; aucun de ceux avec deux copies n'en était capable. Les améliorations sur le plan bulbaire, respiratoire ou orthopédique sont également plus importantes si l'enfant présente trois copies plutôt que deux. Tous les patients avec deux copies et deux tiers de ceux avec trois copies ont développé une scoliose.

[Audic F et al. Arch Pediatr. 2024](#)

Chez les adultes

- Le suivi du traitement par Spinraza® de 237 adultes atteints de SMA, âgés de 16 à 71 ans, sur plus de trois ans, a mis en évidence une stabilisation ou une amélioration des scores évaluant leurs fonctions motrices. Il s'agit à ce jour de la plus longue étude de suivi du Spinraza® sur un grand groupe de malades adultes.

[Günther R et al. Lancet Reg Health Eur. 2024](#)

- Le traitement de 105 adultes (d'un âge médian de 32 ans) et de 15 enfants « âgés » (d'un âge médian de 9,3 ans) atteints de SMA de type I, II et III a

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



conduit à une amélioration fonctionnelle continue au cours d'un suivi allant jusque 2,5 ans.

[Łusakowska A et al. Orphanet J Rare Dis. 2023](#)

Sur l'atteinte diaphragmatique

L'étude du diaphragme de 24 adultes atteints de SMA de type II ou III indique qu'il peut être atteint chez 20 à 30 % d'entre eux sans traitement. En revanche, après plus de deux ans de traitement, la fonction diaphragmatique s'est améliorée.

[Freigang M et al. Muscle Nerve. 2023](#)

Avec une scoliose

Une analyse du traitement par Spinraza[®] pendant 2,5 ans chez 95 enfants atteints d'une SMA à début tardif montre qu'il stabilise ou améliore leurs fonctions motrices quelle que soit la sévérité de leur scoliose au début du traitement (modérée, moyenne ou absente).

[Dunaway Young S et al. J Clin Med. 2023](#)

Sur le long terme

Au Japon, une étude en vie réelle menée sur un grand groupe de 524 patients atteints de SMA confirme l'efficacité du Spinraza[®] sur leurs fonctions motrices sur une durée médiane de deux ans.

[Tachibana Y et al. Int J Neurosci. 2023](#)

L'imagerie musculaire quantitative

Des chercheurs néerlandais ont testé l'imagerie musculaire par résonance magnétique (IRM) comme possible outil de mesure de l'efficacité du Spinraza[®] chez huit enfants atteints de SMA, âgés de 9 ans en moyenne. L'analyse des images acquises pendant un an d'observation montre que la microstructure du muscle semble s'être améliorée, au niveau des cuisses notamment, mais la progression de la masse grasseuse persiste dans les autres muscles.

[Otto LAM et al. J Neuromuscul Dis. 2024](#)

En France, des études observationnelles en cours

- Une étude suit l'évolution de la mesure de la fonction motrice-32 chez des adultes atteints de SMA de type II traités par Spinraza[®]. Elle se déroule dans sept centres investigateurs français (à Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nice, Paris et Toulouse).

Étude de la fonction motrice dans la SMA de type II



France



20
(plus de 18 ans)



Recrutement
terminé



Fév. 2020 – Août 2025
27 mois de suivi

NCT04159987

- Une autre étude française, REALITY, évalue l'intérêt de l'utilisation d'un casque de « réalité virtuelle » dans le but de réduire l'anxiété et la douleur qui peuvent être liées à l'injection intrathécale, entre deux vertèbres lombaires, du Spinraza[®]. Cette étude a lieu à Angers, Brest, Clermont-Ferrand, Garches, Lille, Nancy, Nice, Paris, Strasbourg et Toulouse.



Étude REALITY



France



62
(plus de 7 ans)



Recrutement
en cours



Mai 2022 – Oct. 2024
1 an de suivi

NCT05354414

- Les effets du Spinraza® sur les capacités motrices fonctionnelles sont en cours d'évaluation dans la SMA de type II et de type III au CHU d'Amiens.

Étude NUSI-AD-5qSM



France



24
(plus de 18 ans)



Recrutement
en cours



Janv. 2023 – Juin 2025
1 an de suivi

NCT04576494

- Afin d'évaluer le rôle de la ventilation non invasive sur la survenue d'infections bactériennes respiratoires ou de surinfections, une étude est en cours de recrutement d'enfants atteints de SMA, âgés de moins de 12 ans, sous Spinraza® et ventilation non invasive. Elle se déroule au CHU d'Amiens.

Étude AVNIR



France



8
(moins de 12 ans)



Recrutement
en cours



Janv. 2023 – Sept. 2024
1 an de suivi

NCT05712330

Un nouveau dispositif pour administrer le Spinraza® à l'étude

Une étude pivot du premier dispositif implantable, appelé *ThecaFlex*, formé d'un boîtier placé sous la peau et relié par un tuyau très fin (cathéter) à l'espace qui entoure la moelle épinière, dans le liquide céphalo-rachidien, a inclus son premier patient en janvier 2024. Ce dispositif permettrait l'administration répétée du Spinraza®, comme alternative à l'actuelle injection intrathécale réalisée comme une ponction lombaire entre deux vertèbres. Cette étude PIERRE se déroule donc en collaboration avec le laboratoire *Biogen* qui produit le Spinraza® et devrait inclure 90 participants aux États-Unis et en Europe.

[Alcyone Therapeutics. Communiqué de presse du 3 janvier 2024](#)

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



Europe et
étranger



90
(plus de 3 ans)



Recrutement
en cours



Nov. 2023 – Mars 2027
1 an de suivi

NCT05866419



Le Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)

Dans le monde



- Plus de 3 700 patients traités au 31/12/2023
- Dans plus de 51 pays
- Europe : AMM conditionnelle

En France



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

Mode d'administration



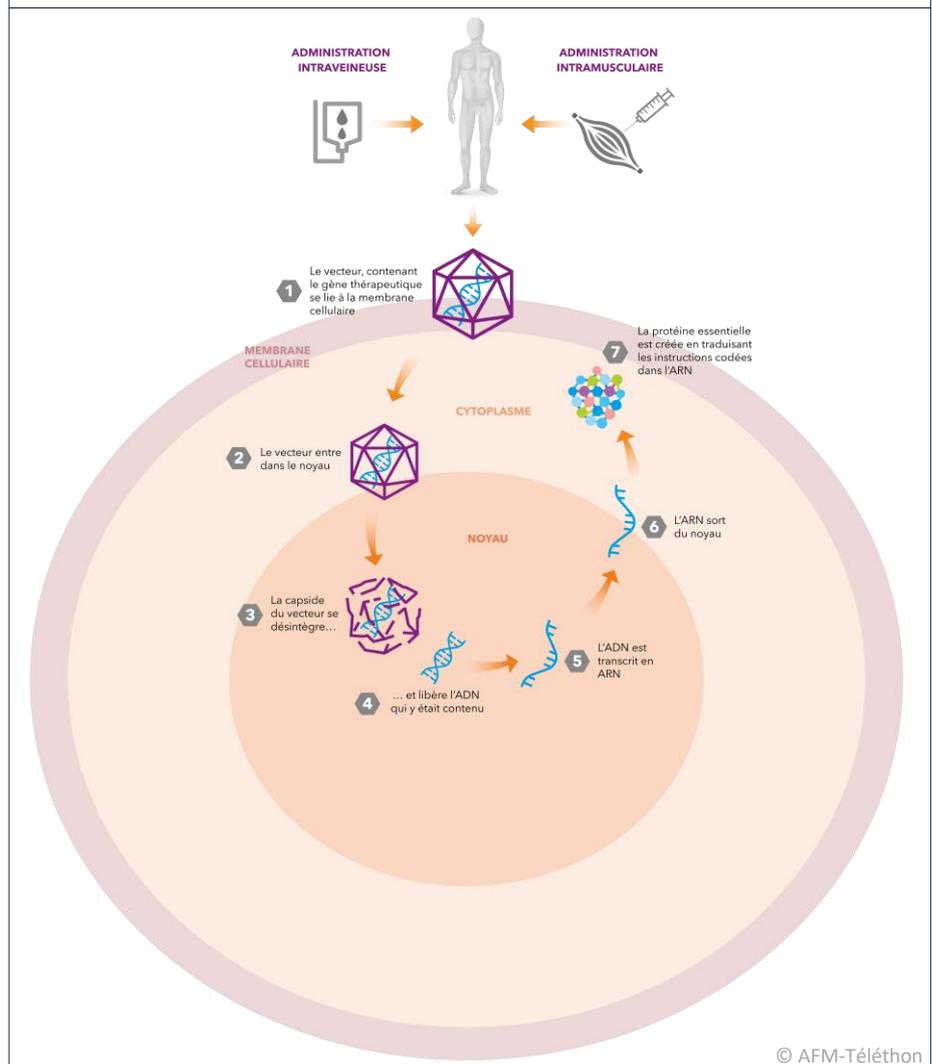
- Injection unique par perfusion intraveineuse, à l'hôpital

© AFM-Téléthon

Un produit de thérapie génique

Le Zolgensma® ou onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) est un traitement de thérapie génique de l'amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1* (SMA). Ce traitement consiste à **introduire le gène *SMN1* fonctionnel** afin de remplacer le gène *SMN1* défectueux, à l'aide d'un moyen de transport, ou vecteur (un virus adéno-associé AAV).

Qu'est que la thérapie génique ?





En permettant la production de protéine SMN, il a montré des bénéfices rapides et qui persistent dans le temps : amélioration des performances motrices, respiration de façon autonome, allongement de l'espérance de vie... Ils varient cependant selon les malades, en fonction du type de SMA, de l'âge de début du traitement, des symptômes présents au moment de la mise en route du traitement...



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

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

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

En 2020, le Zolgensma® a obtenu une AMM « conditionnelle » européenne qui ne concerne que les bébés et les jeunes enfants pesant moins de 21 kg présentant une SMA de type I ou porteurs d'une mutation bi-allélique du gène *SMN1* et de 3 copies du gène *SMN2* maximum.

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

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

En France, un dispositif post-ATU

Le Zolgensma® est prescrit en France dans le cadre d'un **dispositif post-ATU** pour les enfants pesant moins de 21 kg « avec diagnostic clinique d'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA) de type I ou atteints de SMA avec une mutation bi-allélique du gène *SMN1* et jusqu'à trois copies du gène *SMN2* ».

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

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

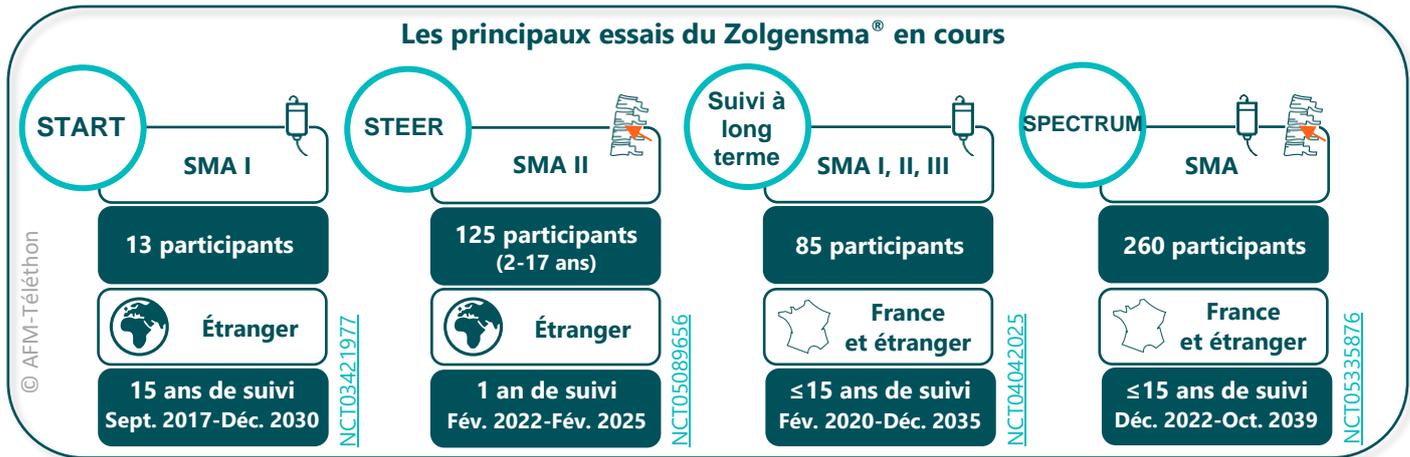
Des essais en cours

D'autres essais cliniques menés par *Novartis Gene Therapies* continuent d'évaluer à travers le monde les effets du Zolgensma® dans différents types de SMA, avec différentes voies d'injection du produit (intraveineuse ou intrathécale), à plus ou moins long terme...

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).



Les principaux essais du Zolgensma® en cours



De nouveaux résultats avec le Zolgensma®

Avant l'apparition des symptômes

Une sous-analyse des résultats de l'**essai SP1NT** a mis en évidence, dans la SMA présymptomatique, c'est-à-dire avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie, des effets positifs du produit de thérapie génique Zolgensma® sur la fonction bulbaire : les 29 participants sont capables d'avaler normalement, de s'alimenter par voie orale, avec maintien d'une stabilité respiratoire.

[Shell RD et al. Neuromuscul Disord. 2023](#)

Chez des enfants plus âgés et plus lourds

- Évalué principalement chez des enfants pesant moins de 13,5 kg et âgés de moins de deux ans, le produit de thérapie génique a fait également ces preuves dans une étude britannique chez des enfants atteints de SMA de type I un peu plus âgés (jusqu'à 7 ans) et plus lourds (jusqu'à 20 kg) : il est bien toléré et améliore leur fonction motrice. En revanche, plus le poids augmente, plus la durée de la prise de corticoïdes qui doit accompagner le traitement par Zolgensma® augmente également, tout comme le risque de dommages transitoires du foie, d'où l'importance d'un suivi attentif pré et post-traitement.

[Gowda V et al. Lancet Reg Health Eur. 2023](#)

- Dans le cadre de l'**essai SMART** d'une durée d'un an, le Zolgensma® a été administré par voie intraveineuse à 24 enfants symptomatiques, âgés entre 1,5 et 9 ans, d'un poids allant de 8,5 à 21 kg et qui pour certains (87,5% des participants) avaient bénéficié avant d'une autre thérapie innovante (Spinraza® ou Evrysdi®). De nouveaux résultats de cet essai, publiés en mars 2024 par un communiqué de presse de Novartis et présentés à l'occasion du congrès annuel de la *Muscular Dystrophy Association* (MDA), ont mis en évidence après un an de traitement la bonne tolérance et l'efficacité du produit dans cette population pédiatrique. Les fonctions motrices de la plupart des participants sont restées stables ou se sont améliorées. Trois participants ont acquis la capacité à se mettre debout avec une aide et un autre, à marcher avec une aide. Les six participants capables de marcher au début de l'essai ont gardé cette faculté jusqu'à la fin de l'étude.

[Novartis. Communiqué de presse du 4 mars 2024.](#)



Sur la fonction bulbaire

Une équipe américaine a réalisé des sous-analyses des résultats des essais START (phase I), STR1VE-EU et STR1VE-US (phase III) du Zolgensma®. Elles ont concerné un total de 65 nourrissons atteints de SMA de type I, suivis entre 18 et 24 mois. Les résultats ont mis en évidence un bénéfice additionnel du traitement sur les muscles bulbaires (gorge, langue, joues, lèvres...), avec une amélioration des capacités à s'alimenter suffisamment, à déglutir et à communiquer. Elles ont également retrouvé une stabilisation de la fonction respiratoire.

[McGrattan KE et al. J Neuromuscul Dis. 2023](#)

En fonction du taux d'anticorps contre les AAV

Une étude conduite chez 882 enfants âgés en moyenne de 6,5 mois a mis en évidence un taux élevé d'anticorps contre l'AAV9 (le vecteur viral utilisé dans le Zolgensma®) chez 13 % d'entre eux. Cependant, ce taux important a concerné seulement 1,1 % des enfants après l'âge de 21 mois, suggérant un transfert d'anticorps maternel par le placenta. Un nouveau test des anticorps contre l'AAV9 pourrait être envisagé chez les enfants dont le taux était élevé à un très jeune âge afin qu'ils puissent bénéficier du traitement.

[Day JW et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2023](#)

À partir d'une enquête de l'association Cure SMA

Publiés en 2023, les résultats d'une enquête menée par l'association américaine Cure SMA ont concerné 614 de ses membres parmi lesquels 64 avaient reçu un traitement par Zolgensma® entre l'âge de 6 et 23 mois. Chez ces derniers, tous étaient capables de s'asseoir sans assistance et plus de la moitié (58,8%) de marcher avec une aide. Le taux d'hospitalisation ou de chirurgie était plus faible et les troubles de déglutition moins fréquents que chez les patients n'ayant pas reçu de traitement. Aucun n'a eu besoin d'une trachéotomie avec ventilateur. La qualité de vie des patients était également améliorée.

[Toro W et al. Adv Ther. 2023](#)

À partir du registre RESTORE

L'analyse des données de 168 patients traités par Zolgensma® et provenant du registre RESTORE - un entrepôt de données de patients atteints de SMA - a fourni de nouveaux résultats d'efficacité « en vie réelle ». Tous les enfants, traités entre l'âge d'un à 10 mois, ont amélioré ou maintenu leurs performances motrices au cours d'un suivi de 14 mois en moyenne. Plus de la moitié (58,3%) ont pu être identifiés avant d'avoir de symptômes de la SMA grâce au dépistage néonatal et ont obtenu un meilleur score de la fonction motrice (CHOP INTEND) que ceux identifiés à l'occasion de manifestations cliniques de la maladie.

[Servais L et al. J Neuromuscul Dis. 2024](#)



L'Évryssi® (risdiplam)

Dans le monde



- Plus de 11 000 patients traités au 04/10/2023
- Dans plus de 100 pays

En France



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

Mode d'administration



- Voie orale ou sonde d'alimentation, une fois par jour, à domicile

© AFM-Téléthon

Une petite molécule administrée par voie orale

Développé par le laboratoire *Hoffmann-La Roche*, l'Évryssi® (risdiplam) est un **modificateur d'épissage du gène SMN2**. Il induit la réintégration de l'exon 7 afin d'augmenter la synthèse de protéine SMN.

Le traitement améliore ou stabilise la fonction motrice avec des effets qui sont toutefois variables selon le type de SMA et l'âge au début du traitement.

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

En France, un traitement remboursé et disponible en pharmacie

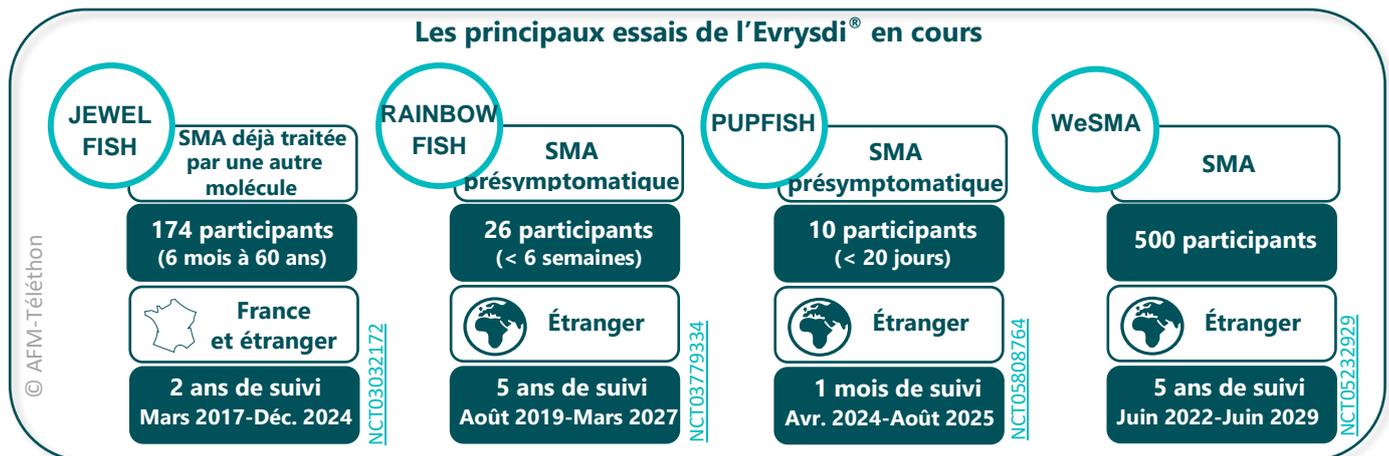
- La prescription de l'Évryssi® est réservée en France aux neurologues ou aux neuropédiatres des Centres de référence ou de compétences des maladies neuromusculaires après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Il est prescrit à l'hôpital, mais disponible en pharmacie de ville.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

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

Des essais en cours

Plusieurs essais de l'Évryssi® dans la SMA, menés par le promoteur *Hoffmann-La Roche*, sont en cours à travers le monde, dans différents types de SMA, à plus ou moins long terme...

*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.*



De nouveaux résultats avec l'Evrysdi®

Avant l'apparition des symptômes

Après un an de traitement, une grande majorité (80%) des jeunes enfants de l'**essai RAINBOWFISH** traités par l'Evrysdi® avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie (SMA présymptomatique) sont capables de s'asseoir seuls pendant au moins 30 secondes. Par ailleurs, les 26 nourrissons participants à cet essai peuvent avaler et se nourrir par voie orale ; aucun n'a besoin d'une ventilation permanente.

[Roche. Communiqué de presse du 4 octobre 2023](#)

Dans la SMA de type I

De nouveaux résultats après quatre ans de traitement par Evrysdi® dans la SMA de type I et provenant de l'**essai FIREFISH** confirment l'efficacité du produit sur le long terme : 91% des enfants, traités entre l'âge d'un et sept mois, sont en vie, avec une fonction motrice maintenue ou améliorée. La très grande majorité sont capables de se nourrir par la bouche.

[Roche. Communiqué de presse du 30 juin 2023](#)

Chez les adultes

Deux études menées chez des adultes atteints de SMA de type II et III, principalement non marchants, ont montré que le produit a été bien toléré. Par ailleurs, il a amélioré ou stabilisé la fonction motrice pour la moitié des patients et a amélioré leur capacité à déglutir.

[Bjelica B et al. BMC Neurol. 2024](#)

[Brakemeier S et al. J Neurol. 2024](#)

À partir d'une revue de la littérature

Une revue systématique associée à une méta-analyse sur 11 études ont mis en évidence l'efficacité de l'Evrysdi® sur la fonction motrice après un an de traitement chez 57 % des patients avec une SMA de type I. Plus de la moitié était capable de s'alimenter par voie orale et de contrôler leur tête. Les scores de la fonction motrice sont également améliorés pour les patients atteints de SMA de type II et III. En revanche, le produit ne semble pas avoir d'effet significatif sur la fonction respiratoire.

[Pascual-Morena C et al. Pharmacotherapy. 2024](#)



Des essais associant deux traitements

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

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

Étude RESPOND

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

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

Biogen. Communiqué de presse du 30 juin 2023

Phase IV
Pharmacovigilance

Étude RESPOND



Étranger



46
(2 à 36 mois)



Recrutement
terminé



Janv. 2021 – Oct. 2025
2 ans de suivi

NCT04488133

Essai ASCEND

Un essai de phase III est en cours de recrutement de 45 participants 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 tardif et traitées par



Evrysdi® (risdiplam). Cet essai mené par *Biogen* se déroule dans plusieurs pays du monde, mais pas en France.

Essai ASCEND

| | | | |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
| Étranger | 45 (15 à 50 ans) | Recrutement en cours | Janv. 2022 – Juin 2027 2,5 ans de suivi |

NCT05067790

Phase III
Efficacité

Étude RISE

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

Étude RISE

| | | | |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
| Étranger | 10 (2 à 35 ans) | Recrutement terminé | Nov. 2022 – Juin 2026 3 ans de suivi |

NCT05522361

Phase IV
Pharmacovigilance

Essai STRENGTH

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

Essai STRENGTH

| | | | |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
| France et étranger | 27 (2 à 12 ans) | Recrutement terminé | Janv. 2023 – Déc. 2024 1 an de suivi |

NCT05386680

Phase III
Efficacité

Essais HINALEA 1 et HINALEA 2

Ces deux études en ouvert évaluent la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'**Evrysdi®** chez des enfants âgés de moins de deux ans et avec 2 copies du gène *SMN2*, déjà traités par **Zolgensma®**. Elles se déroulent toutes deux aux États-Unis, avec pour promoteur *Hoffmann-La Roche*.

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

- La première va inclure 28 enfants qui ont reçu l'injection de **Zolgensma®** entre 3 et 7 mois avant l'inclusion dans cette étude.



Phase IV
Pharmacovigilance

Essai HINALEA 1

| | | | |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
| Étranger | 28 (moins de 2 ans) | Recrutement en cours | Avr. 2024 – Mars. 2028 2,5 ans de suivi |

NCT05861986

La deuxième va concerner 28 enfants qui ont reçu l'injection de Zolgensma® au plus tôt 3 mois avant l'inclusion à cette étude et qui ont rencontré un déclin fonctionnel ou un plateau après cette injection.

Phase IV
Pharmacovigilance

Essai HINALEA 2

| | | | |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
| Étranger | 28 (moins de 2 ans) | Recrutement en cours | Mai 2024 – Mars. 2028 2,5 ans de suivi |

NCT05861999

Essai MANATEE

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

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

Essai MANATEE

| | | | |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
| Étranger | 259 (2 à 25 ans) | Recrutement en cours | Juin 2022 – Juin 2026 4,5 ans de suivi |

NCT05115110

Essai RESILIENT

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

Phase III
Efficacité

Essai RESILIENT

| | | | |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
| Étranger | 269 (4 à 21 ans) | Recrutement terminé | Juil. 2022 – Janv. 2025 1 an de suivi |

NCT05337553

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

Essais TOPAZ, SAPHIRE et ONYX, avec l'apitegromab

L'**apitegromab (SRK-015)** est lui aussi **un anti-myostatine**, développé par la société *Scholar Rock*. Il a reçu la désignation de médicament orphelin par les autorités de santé américaine (*Food and drug administration* ou FDA).



- *Scholar Rock* a conduit avec succès un essai de phase I du SRK- 015 chez des volontaires indemnes de la maladie. Ils ont bien toléré le produit évalué à différentes doses.

Phase I
Tolérance

Essai TOPAZ

- L'essai TOPAZ, de phase II, s'est déroulé aux États-Unis et en Europe (mais pas en France) chez 58 personnes atteintes de SMA de type II ou III, âgées de 2 à 21 ans. Elles ont reçu une dose **d'apitegromab** (soit faible de 2 mg/kg, soit forte de 20 mg/kg) en intraveineux toutes les 4 semaines pendant un an, associée ou non au **Spinraza®**. La sécurité d'utilisation et l'efficacité ont été étudiées au travers de 3 cohortes.

Phase II
Effet/Dose



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

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

[Scholar Rock. Communiqué de presse du 19 septembre 2023](#)

Essai SAPHIRE

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

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



Phase III
Efficacité



Étude ONYX

▪ L'étude ONYX est une phase d'extension menée chez les patients ayant déjà participé aux essais TOPAZ et SAPPHIRE, afin d'évaluer les effets de l'**apitegromab** sur le long terme.

Phase d'extension ONYX

| | | | |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
| France et étranger | 260 (2 ans et plus) | Recrutement terminé | Avr. 2023 – Janv. 2027 Jusqu'à 6 ans de suivi |

NCT05626855

Un essai clinique avec un nouveau candidat-médicament

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

NMDPharma. Communiqué de presse du 26 septembre 2023

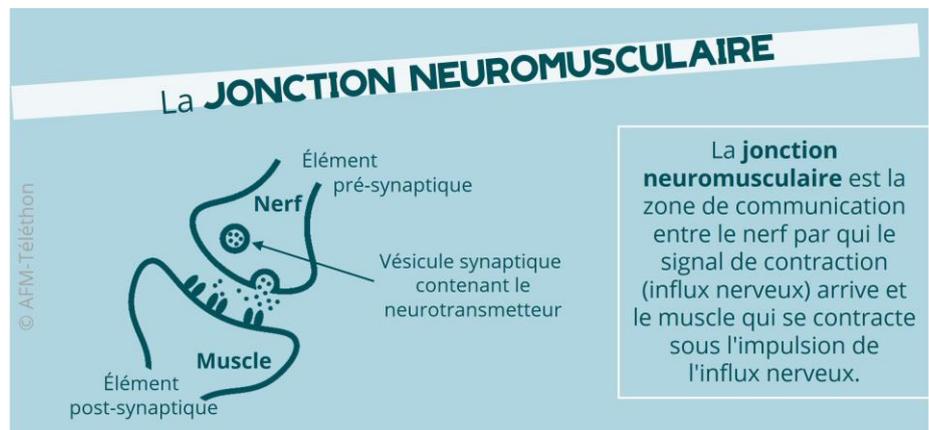
Phase II
Effet/Dose

Essai SYNAPSE-SMA

| | | | |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
| Étranger | 54 (18 à 75 ans) | Recrutement en cours | Sept. 2023 – Déc 2024 21 jours de suivi |

NCT05794139

Déjà évalué dans la myasthénie auto-immune, il devrait cibler le muscle et améliorer la transmission neuromusculaire.





En France, des études cliniques en cours

Plusieurs études se déroulent en France pour évaluer la qualité de vie d'adultes atteints de SMA, mettre en évidence des marqueurs prédictifs de l'évolution de la maladie ou quantifier la fonction motrice de nourrissons atteints de SMA et traités par une thérapie innovante.

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

Étude QOLSMA

| | | | | |
|---|---|---|---|-----------------------------|
|  |  |  |  | NCT05366465 |
| France | 175 (18 à 85 ans) | Recrutement en cours | Oct. 2022 – Oct. 2024 1 visite | |

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

Étude SMOB

| | | | | |
|---|---|---|---|-----------------------------|
|  |  |  |  | NCT04690998 |
| France | 100 (18 à 70 ans) | Recrutement en cours | Juil. 2021 – Juil. 2025 2 ans de suivi | |

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

Étude IMUSMA

| | | | | |
|---|---|---|---|-----------------------------|
|  |  |  |  | NCT04833348 |
| France | 60 (moins de 2 ans) | Recrutement en cours | Mars 2021 – Mars 2027 2 ans de suivi | |

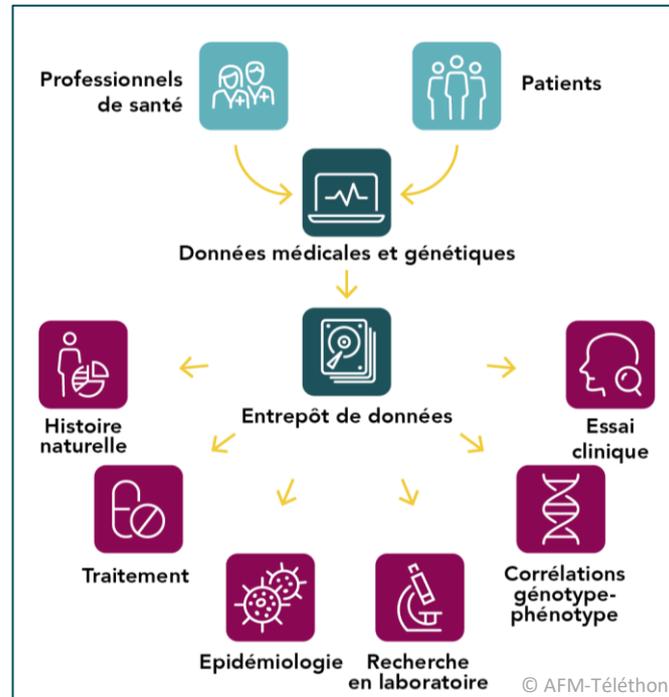


Des bases de données

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

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

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



Le registre SMA France

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

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



Résultats en avril 2024



- Un total de **1285 patients** ont été inclus dans ce registre : 610 enfants et 675 adultes.

- La répartition par **type de SMA** correspond à 23 % de SMA de type I, 38 % de SMA II, 36 % de SMA III, 2% de SMA IV et 1 % de présymptomatique.

- Concernant le **nombre de copies du gène *SMN2***, la répartition est de 1 copie pour 1 % des participants, 2 copies pour 18 %, 3 copies pour 50 %, 4 copies pour 16 %, 5 copies pour 0% (15% des informations ne sont pas disponibles).

- En termes de **traitements**, cela correspond à 44 % des patients sous Spinraza® (nusinersen), 26 % sous Evrysdi® (risdiplam), 8% sous Zolgensma® (onasemnogene abeparavec) et 22% sans traitement.

- Au total, **64 centres** participent à ce registre : 32 centres pédiatriques, 29 centres adultes et 3 centres mixtes.

[Registre français des patients avec une amyotrophie spinale \(Registre SMA France\). Newsletter Avril 2024](#)

Registre français de patients atteints de SMA



France



Objectif
1 000 patients



Recrutement
en cours



Créé en
Janvier 2020

NCT04177134

L'observatoire allemand *SMArtCARE*

SMArtCARE est un observatoire de 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 des traitements innovants et les éléments de la prise en charge traditionnelle, cette base de données se veut un outil prospectif de suivi longitudinal, destiné aux médecins eux-mêmes (qu'ils soient ou non prescripteurs), aux chercheurs, aux autorités de santé et aux associations de patients. Des industriels sont associés à la mise en place de *SMArtCARE*, mais pas à l'analyse de ses données.

Base de données *SMArtCARE*



Étranger



Recrutement
en cours



Créée en
Août 2018

www.smartcare.de/en/index.html



Le dépistage néonatal

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

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

Depuis le 1^{er} janvier 2023, le dépistage de 7 erreurs innées du métabolisme a été ajouté.

Traiter au plus tôt

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



Comment fait-on le diagnostic génétique de la SMA ?

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

Dans le monde, le déploiement du dépistage néonatal se poursuit

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

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

[www.curesma.org/wp-content/uploads/2024/01/NBS Maps Screening States 2024.pdf](http://www.curesma.org/wp-content/uploads/2024/01/NBS_Maps_Screening_States_2024.pdf)

- En Europe, incluant aussi les trois pays du Caucase du sud et l'ensemble de la Russie et de la Turquie, ce sont **65% des bébés** qui sont dépistés pour la SMA à la naissance.

www.sma-screening-alliance.org/map

- Progressivement, de plus en plus de pays mettent en place un programme pilote dans certaines régions pour dépister à la naissance l'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1, à l'image du Japon, du Brésil, de l'Italie, de la Bulgarie...

[Sonehara S et al. Genes \(Basel\). 2023](#)

[Oliveira Netto AB. Genet Mol Biol. 2023](#)

[Gagliardi D Ann Clin Transl Neurol. 2024](#)

[Iskrov G et al. Int J Neonatal Screen. 2023](#)



En France, le projet DEPISMA

Initié par l'AFM-Téléthon, la filière FILNEMUS, le CHU de Strasbourg et le CHU de Bordeaux, le programme DEPISMA a débuté fin décembre 2022 en région Grand Est et début janvier 2023 en Nouvelle-Aquitaine.

Son objectif est de démontrer la faisabilité du dépistage néonatal de la SMA dans ces deux régions sur une durée de deux ans. Si cette expérience se révèle concluante, un déploiement sur tout le territoire pourra être envisagé.



Résultats intermédiaires à 16 mois

Des données préliminaires ont été présentées au congrès *Myology 2024* organisé par l'AFM-Téléthon à Paris du 21 au 24 avril :

- environ 81 000 enfants testés,
- 7 nourrissons dépistés positifs pour la SMA,
- 5 ont pu bénéficier d'un traitement (Zolgensma®) entre 20 à 27 jours de vie,
- incidence de la maladie de 1/11 000.

De premières études de comparaison avec ou sans dépistage néonatal

▪ Une première étude a comparé des données de 234 enfants (tous présentant jusqu'à 3 copies de SMN2) issues du registre SMArtCare : 44 malades diagnostiqués lors du dépistage néonatal (groupe dépisté) avec celles de 190 malades identifiés lors de l'apparition des premiers symptômes de la maladie (groupe non dépisté).

L'âge moyen au début du traitement est de 1,3 mois pour le groupe dépisté à la naissance et de 10,7 mois pour l'autre groupe. Sur le plan clinique, 91 % des nourrissons du groupe dépisté sont capables de s'asseoir seul contre 74 % pour le groupe non dépisté. Dans le groupe dépisté, 64 % sont en capacité de marcher sans aide, alors qu'ils sont 15% dans le groupe non dépisté.

[*Schwartz O et al. JAMA Pediatr. 2024*](#)

▪ Des chercheurs ont mené une étude sur le coût et le bénéfice du dépistage néonatal dans la SMA, mis en place en Belgique depuis plusieurs années. Ils se sont intéressés sur une période de 30 mois à un petit nombre d'enfants traités soit après avoir été dépistés (12 enfants), soit lors de l'apparition de symptômes (43 enfants).

Si les coûts (directs et indirects) restent assez comparables dans les deux populations, le gain en termes de qualité de vie s'avère bien meilleur chez les enfants traités à la suite du dépistage.

[*Dangouloff T et al. Neuromuscul Disord. 2024*](#)



D'autres avancées médico-scientifiques

D'autres pistes thérapeutiques à l'étude

Différentes pistes de traitements sont évaluées, tant pour améliorer un des traitements autorisés, que pour agir en synergie avec eux. Elles sont d'abord testées en préclinique, dans des modèles cellulaires ou animaux.



La recherche préclinique, une étape incontournable

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

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

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

Améliorer la thérapie génique

Pour augmenter l'efficacité de la thérapie génique et limiter ses effets secondaires, deux équipes de chercheurs s'attachent à améliorer la construction du produit. Avec l'optimisation du transgène *SMN1* humain, du promoteur pour un meilleur ciblage et du vecteur viral pour le transport, la production de protéine SMN est augmentée dans des modèles de souris atteintes de SMA.

[Nafchi NAM et al. Gene Ther. 2023](#) [Xie Q et al. EMBO Mol Med. 2024](#)

En complément des traitements actuels

- Des chercheurs français se sont intéressés au rôle potentiel du stress oxydatif dans la perte des motoneurons.



Le stress oxydatif

Lorsque le fonctionnement des mitochondries est perturbé, cela entraîne une production excessive de molécules toxiques, les « radicaux libres », qui endommagent les composants de la cellule (ADN, protéines...). Le stress oxydatif correspond à une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de ces radicaux libres.

Dans des souris modèles de SMA, ils ont observé une surexpression de NOX4, une molécule qui favorise la production de radicaux libres. L'inhibition de cette molécule par **le setanaxib**, un médicament en développement, protège les motoneurons de la dégénérescence. De plus, la fonction motrice et la durée de vie des souris sont améliorées. Par ailleurs, le setanaxib semble agir en synergie avec le Spinraza® pour atténuer les symptômes de la maladie chez les souris.

[El Khoury M et al. Front Cell Neurosci. 2023](#)

- Selon une étude britannique, le criblage de molécules agissant sur l'épigénétique dans des souris modèles de SMA a permis d'identifier un composant, **le MS023**, qui augmente la production de protéine SMN. Le MS023 est un inhibiteur des protéines arginine méthyltransférases, une



famille thérapeutique dans laquelle certains produits sont déjà testés dans des essais cliniques. Il augmente également les effets du Spinraza® lorsqu'ils sont administrés ensemble.

[Kordala AJ et al. EMBO Mol Med. 2023](#)

Le rôle de la protéine SMN à l'étude

▪ Lorsqu'une cellule de notre organisme subit une situation de stress, une partie de son noyau appelée nucléole, lequel sert à fabriquer des éléments de la machinerie de production des protéines de la cellule, peut se désorganiser.

Une équipe française, soutenue par l'AFM-Téléthon, a démontré l'implication de la protéine SMN pour restaurer l'organisation de ce nucléole. Et c'est en changeant de compartiment du noyau (en passant du corps de Cajal au nucléole) que la protéine SMN intervient et va ainsi permettre à la cellule de reprendre ses activités biologiques.

[Musawi S et al. Nat Commun. 2023](#)

▪ Une autre équipe a mis au point des souris présentant une diminution de protéine SMN dans des cellules progénitrices mésenchymateuses, c'est-à-dire celles qui vont donner naissance aux os, aux cartilages... Ils ont observé que cela altérait le développement des os et de la jonction neuromusculaire, suggérant un rôle de SMN au-delà des motoneurones.

[Hann SH et al. Elife. 2024](#)

Un modèle pour évaluer le passage de la barrière hémato-encéphalique

Des chercheurs anglais ont mis au point des lignées de cellules souches pluripotentes induites pour tester la perméabilité à deux agents thérapeutiques de la barrière hémato-encéphalique.

 **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.

Trois lignées de cellules iPSC ont ensuite été différenciées en cellules endothéliales impliquées dans la vascularisation du cerveau. Les chercheurs ont observé que le virus adéno-associé de type 9 (AAV-9) passe mieux la barrière hémato-encéphalique que l'AAV-8 alors que les oligonucléotides antisens ne la passent pas.

[Selvakumaran J et al. Biomedicine. 2023](#)

Des études en fonction du nombre de copies du gène SMN2

Avec 2 copies de SMN2

Une première étude observationnelle longitudinale sur un an a évalué les changements moteurs et neurocognitifs chez 12 patients atteints de SMA de type I avec 2 copies de SMN2, traités par Zolgensma® entre l'âge de 1,7 et 52,6 mois.

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

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



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

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

Au bout d'un an, leurs performances motrices ont été significativement améliorées. Les patients ont également montré des améliorations de leurs compétences cognitives, verbales et de communication. Ces résultats suggèrent que les aspects neurocognitifs pourraient aussi être pris en compte lors de l'évaluation des patients atteints de SMA de type I.

[*Bitetti I et al. Front Neurol. 2024*](#)

Avec 3 copies de SMN2

Une revue de la littérature portant spécifiquement sur les patients présentant 3 copies de SMN2 a mis en évidence des manifestations cliniques plus variables qu'avec 1, 2, 4 ou 5 copies.

Concernant les enfants présymptomatiques ou atteints de SMA de type I, ceux qui ont 3 copies ont des symptômes qui apparaissent plus tardivement, une fonction motrice qui décline plus lentement et une durée de vie plus longue que ceux avec 2 copies. Chez les patients atteints de type II ou III, avec 3 copies, le début des symptômes est plus précoce, notamment pour la perte de la marche et la dépendance à un ventilateur, qu'avec 4 copies. Une initiation précoce d'un traitement chez les patients présymptomatiques avec 3 copies s'avère très efficace pour retarder le début de l'apparition des symptômes et stabiliser la fonction motrice.

[*Dosi C et al. Front Neurol. 2024*](#)

Avec 4 copies de SMN2

Deux études décrivent des symptômes qui peuvent être sévères ou d'apparition précoce dans cette forme de SMA, des constatations importantes à prendre en compte, notamment dans le cadre du dépistage néonatal.

- Dans la première étude, les données de 268 patients atteints de SMA avec 4 copies de SMN2, âgés de 3 à 75 ans et provenant du registre germanophone SMARtCARE, ont été analysées. Les résultats mettent en évidence l'apparition des premiers symptômes à un jeune âge : 6,4 ans en moyenne, mais avant l'âge de 3 ans pour plus de la moitié des participants. À 18 ans, la très grande majorité (95 % environ) présente des symptômes. Dans ce registre, près d'un tiers des patients ont perdu la capacité de marcher seul et 42% ont une scoliose (contre 2 à 4 % pour la population générale). À noter toutefois que les données des patients avec peu ou pas de symptômes ne sont pas intégrées à ce registre.

[*Vill K et al. J Neurol. 2024.*](#)

- Dans la seconde étude, le réseau italien ITASMAC dédié à la SMA a étudié les dossiers de 169 personnes, enfant ou adulte, ayant une délétion homozygote du gène SMN1 et 4 copies du gène SMN2, et non traitées par une thérapie innovante. Les patients étaient principalement de sexe masculin (102/169). Six patients étaient des enfants présymptomatiques, 8 avaient une SMA de type II, 145 un type III et 8 un type IV. Deux patients, identifiés dans le cadre d'une enquête familiale, étaient des adultes



totallement asymptomatiques. Plus d'un tiers des patients type III et un quart des patients type IV avaient perdu la marche.

[Ricci M et al. Ann Neurol. 2023](#)

Des symptômes très précoces peuvent impacter le développement moteur

En Italie, le suivi pendant deux ans de 18 nourrissons identifiés lors du dépistage néonatal comme atteints d'amyotrophie spinale montre que l'apparition très précoce de symptômes peut prédire leur développement moteur. Parmi eux, 14 patients ont été traités ; les quatre autres possédaient au moins 4 copies du gène SMN2 et n'ont pas été traités.

Dans les premiers jours de vie des nourrissons, l'examen clinique s'est montré normal pour 11 d'entre eux (incluant les quatre non traités), qui ont ensuite acquis la marche avant l'âge de 18 mois. Quatre ont eu des symptômes très précoces (entre l'âge de 3 et 13 jours) et n'ont pas acquis la capacité à marcher et trois présentaient peu de symptômes précoces (paucisymptomatiques) et ont été en capacité de marcher à l'âge de 12 mois ou entre 22 et 24 mois.

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

Un lien entre fatigue et sévérité ?

Lors d'une enquête sur la fatigue dans la SMA menée par l'association américaine *Cure SMA*, 253 adultes ont été invités à utiliser trois instruments de mesure de ce symptôme, choisis au hasard parmi cinq proposés. De façon surprenante, ces outils n'ont pas mis en évidence de corrélation entre la fatigue et la sévérité de la maladie. Pourtant, une différence significative des scores de fatigue a été observée entre les malades et des personnes indemnes de la maladie. La mise en place d'une échelle de mesure de la fatigue qui serait spécifique à la SMA semble donc recommandée.

[Belter L et al. Neurol Ther. 2023](#)

Un nouvel outil pour évaluer les troubles de déglutition

Un nouvel outil appelé « DySMA » a été testé pour évaluer les troubles de déglutition chez les jeunes enfants atteints de SMA âgés entre 0 et 24 mois. S'appuyant sur des données d'interrogatoire et d'examen, et comportant dix catégories et 36 items, il s'est avéré faisable et utile après avoir été évalué auprès de huit personnes indemnes de la maladie, six personnes présymptomatiques et six symptomatiques traités.

[Zang J et al. J Neuromuscul Dis. 2024](#)



Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans l'amyotrophie spinale proximale liée au gène SMN1 sur le site de l'AFM-Téléthon :

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