JUIN 2020

SAVOIR & COMPRENDRE
AVANCÉES DE LA RECHERCHE

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

> Amyotrophie spinale proximale liée au gène SMN1
> 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, lesquelles sont des maladies rares, d'origine génétique, entraînant une dégénérescence des cellules nerveuses de la partie avant (dite "corne antérieure") de la moelle épinière et de la partie basse du cerveau (tronc cérébral) qui commandent le mouvement des muscles : 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 2020, présente les actualités de la recherche de l'année écoulée concernant l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* : colloques internationaux, études ou essais cliniques en cours, publications médico-scientifiques. 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 > Concerné par la maladie > Amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1*

AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR

Sommaire

Rédaction
- 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

A quoi l'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1 est-elle due ? 4
Des essais cliniques 7
Les essais cliniques en France 8
Le nusinersen (Spinraza®) 9
Un traitement remboursé en France dans la SMA de type I, II et III 9
Protocole d'accès élargi au nusinersen à l'étranger 9
Des essais en cours 10
Essai SHINE 10
Essai NURTURE 10
Essai DEVOTE 11
Des études observationnelles sous nusinersen 12
Des résultats chez des adultes 12
Des résultats à long terme chez des enfants et adolescents 13
Des résultats chez des enfants atteints de SMA de type I 14
D'autres études observationnelles en cours ou en préparation 14
Injecter le nusinersen malgré une arthrodèse vertébrale 15
Le Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec-xioi ou AVXS-101) 16
Une autorisation de mise sur le marché aux États-unis, au Japon et en Europe 16
Une ATU de cohorte en France 17
Protocole d'accès élargi au Zolgensma® aux États-Unis 17
Des essais en cours 18
Étude START 18
Essai STRONG 18
Essai STR1VE 19
Essai ST1VE-EU 20
Essai du Zolgensma® en Asie 20
Essai SPR1NT 20
Étude de suivi à long terme 21
Le risdiplam (RO7034067 ou RG7916) 22
Quatre essais en cours 22
Une demande d'AMM 22
Une ATU nominative dans la SMA de type I 22
Protocole d'accès élargi au risdiplam aux États-Unis 22
Essai SUNFISH 23
Essai FIREFISH 23
Essai JEWELFISH 24
Essai RAINBOWFISH 25
D'autres essais cliniques 26
Une autre molécule modifiant la maturation de l'ARNm *SMN2* : le branaplam (ou LMI070) 26
Augmenter la production de protéine SMN : le celecoxib 26
Améliorer le fonctionnement de la jonction neuromusculaire 26
La pyridostigmine 26
Le phosphate d'amifampridine ou 3,4-diaminopyridine phosphate ou 3,4-DAP 27
Le salbutamol 28
Améliorer les performances musculaires 28

Le SRK-015 28
L'entrainement physique 29
Améliorer la prise en charge 29
Des études cliniques dans l'amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1* 31
L'étude NatHis-SMA 31
D'autres études observationnelles en cours 32
Des études longitudinales à long terme 32
Des études sur les manifestations de la maladie 33
Des études de validation de biomarqueurs 34
Une étude transversale 34
Des bases de données 35
Deux bases de données aux États-Unis 35
Le Registre britannique de patients atteints de SMA 36
L'observatoire allemand *SMArtCARE* 36
Le Registre européen de patients atteints de SMA 37
Le Registre français de patients atteints de SMA 37
Le dépistage néonatal 39
D'autres avancées médico-scientifiques 41
Un nouveau modèle expérimental 41
Des marqueurs biologiques de la SMA 41
La créatinine 41
Les protéines des neurofilaments 42
Les myomiRs 43
Des pistes thérapeutiques à l'étude 43
Flunarizine 43
ZPR1 43
Synaptotagmine 13 44
Moxifloxacine 44
Stasimon 44
Brucea javanica et Brucéine D 45
Des doubles traitements à l'étude 45
Stratégie « anti-myostatine » et PMO25 45
Associer le Nusinersen à un anti-NCALD 46
Un double traitement : Spinraza® et Zolgensma® 46
Améliorer l'efficacité de la thérapie génique 46
Réduire l'immunité face aux AAV 47
Choisir les domaines importants de la protéine SMN 48
Cibler les bons organes 48
Mise en évidence d'anomalies du métabolisme lipidique 48
Les biphosphonates réduisent le risque de fractures 49
L'exercice de forte intensité, fatigant mais plus efficace chez la souris 49
Avoir une activité sportive régulière, c'est bon pour le moral ! 50
Une revue de la littérature sur la cognition 50
Des évènements médico-scientifiques internationaux 51
Ateliers de travail 51
Congrès international de la *World Muscle Society* 51
Congrès Scientifique International de SMA Europe 51
Impactés par le Covid-19 52

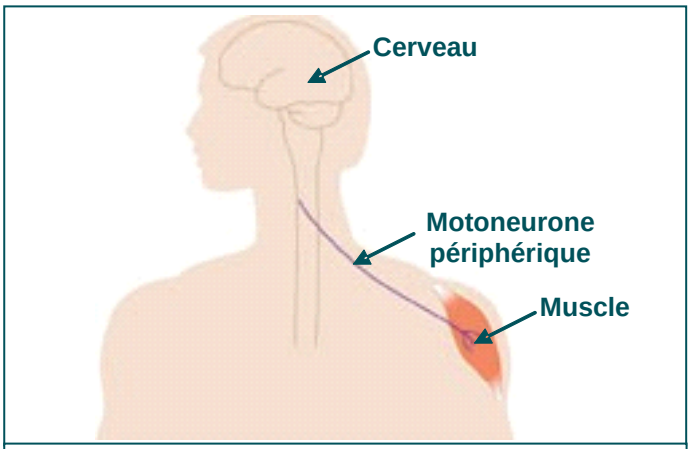
Un champ de recherche actif

532 publications scientifiques
entre mai 2019 et mai 2020

62 essais cliniques
en cours ou en préparation dans le monde
au 31 mai 2020

A 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 (mutations). Elles touchent les motoneurones périphériques.



Rôle du motoneurone périphérique dans le mouvement
Le cerveau commande : c'est du cerveau qu'est émis l'ordre de mouvement. Cet ordre est transmis au motoneurone périphérique qui l'achemine jusqu'à la jonction neuromusculaire où le message est transmis au muscle qui se contracte.

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 les muscles 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. Elle se transmet 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).*

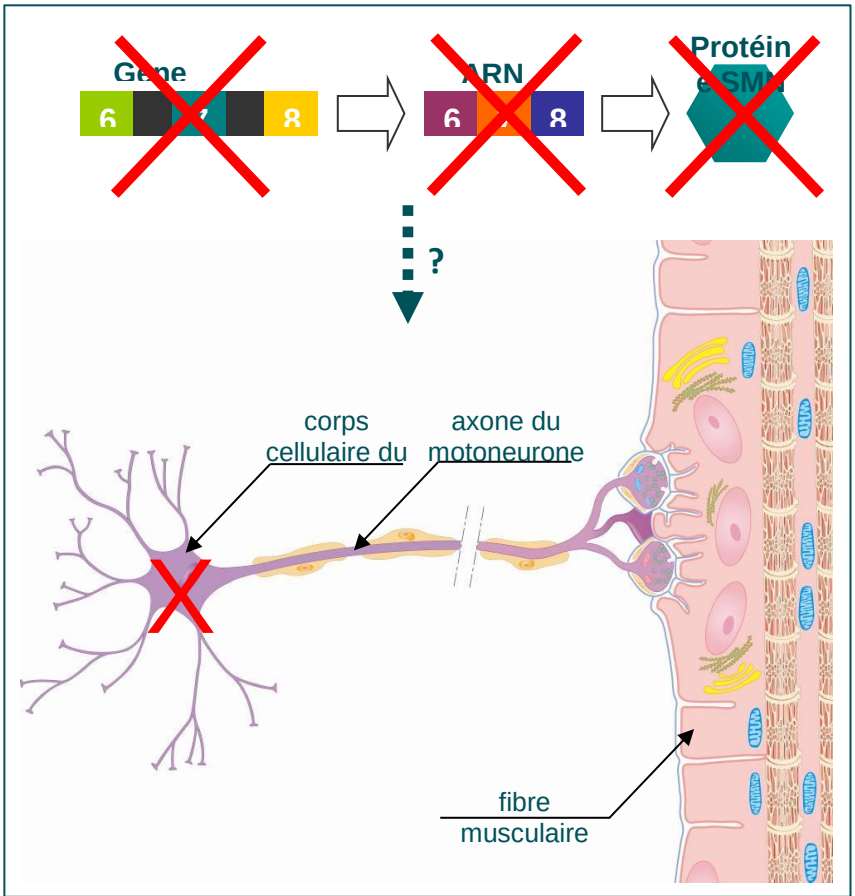
*Un **motoneurone** est un neurone (cellule nerveuse) qui transmet/achemine les ordres de motricité (sous forme d'influx nerveux) du cerveau et de la moelle épinière vers les muscles qui effectuent le mouvement commandé. Les motoneurones centraux, situés dans le cerveau, intègrent et acheminent les influx 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 grande majorité (90% des cas) des personnes atteintes de SMA présente une perte totale du gène *SMN1*. Dans 10% des cas, le gène *SMN1* est présent mais possède une anomalie génétique.
Les anomalies dans le gène *SMN1* ou sa perte totale entraînent une dégénérescence des motoneurones périphériques.

▪ Le gène *SMN1* code une protéine cruciale pour la survie des motoneurones, **la protéine de survie des motoneurones SMN** (pour *Survival Motor Neuron*). Dans la SMA, les anomalies du gène *SMN1* entrainent 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.



De la perte du gène* SMN1 *à la dégénérescence des motoneurones. *Si le défaut génétique est bien identifié dans la SMA, on sait encore peu de choses sur les mécanismes permettant de relier le déficit en protéine SMN à la dégénérescence puis à la mort des motoneurones.*

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 autre gène, le **gène *SMN2***, dont la séquence est quasiment identique à celle du gène *SMN1*. 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 de la protéine SMN

*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.*

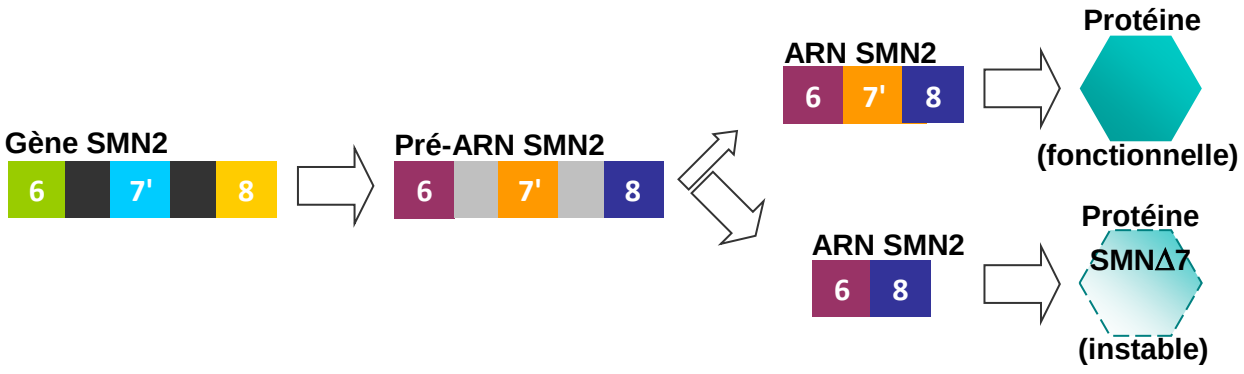
complète, fonctionnelle et en quantité suffisante, le gène *SMN2* produit en majorité (90%) une protéine SMN raccourcie, fragile, peu fonctionnelle, rapidement détruite, et, en moindre quantité (10%), une protéine SMN normale, identique à celle produite par le gène *SMN1*.

▪ Le nombre de copies du gène *SMN2* est variable d'un individu à l'autre. Comme dans la population générale, il 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%

Correlation Between SMA Type and SMN2 Copy Number Revisited: An Analysis of 625 Unrelated Spanish Patients and a Compilation of 2834 Reported Cases
Maite Calucho, Sara Bernal, Laura Alías, Francesca March,Adoración Venceslá, Francisco J Rodríguez-Álvarez, Elena Aller, Raquel M Fernández, Salud Borrego, José M Millán, Concepción Hernández-Chico, Ivon Cuscó, Pablo Fuentes- Prior, Eduardo F Tizzano
Neuromuscul Disord. 2018 (Mars). 28(3):208-215.



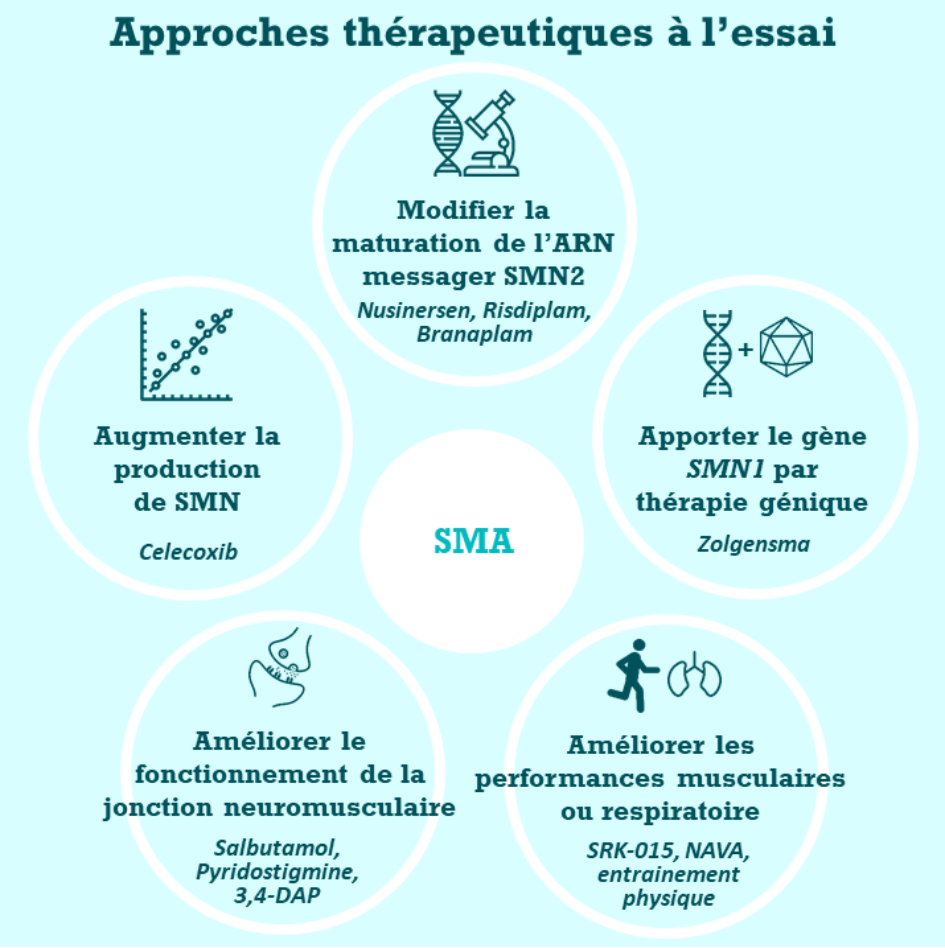
Le gène* SMN2 *conduit à la formation de deux types de protéine SMN
Le gène SMN2*, constitué d'exons (en couleur) et d'introns (en noir), est transcrit en ARN qui ne contient que les exons, qui donne naissance à :*
- une protéine instable, SMNΔ7, à laquelle il manque la partie codée par l'exon 7,
- une protéine SMN entière fonctionnelle.
Le pourcentage des deux types de protéines produites peut varier selon les tissus examinés.
Dans l'amyotrophie spinale proximale liée au gène SMN1*, la quantité de SMN fonctionnelle produite grâce au gène* SMN2 *est insuffisante pour compenser la perte du gène* SMN1.

Des essais cliniques

Les essais cliniques consistent à évaluer les effets d'un traitement potentiel (un candidat-médicament, un dispositif médical…) dans le but de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans une maladie. Le candidat médicament est évalué au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases : I, II, III et IV.

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

- Certaines stratégies thérapeutiques étudiées par les chercheurs ont pour but d'augmenter la quantité de protéine SMN fonctionnelle :
  - en modifiant la maturation de l'ARN messager de *SMN2* (l'épissage) pour qu'il réintègre l'exon 7 manquant,
  - en apportent 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…



*L'**épissage** est une étape de la fabrication des protéines. Dans la première étape, la transcription, le message du gène est "transcrit" en 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.*

*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.*

Les essais cliniques en France

TITRE DE L'ESSAI Participants	APPROCHE THÉRAPEUTIQUE	RECHERCHE PRÉCLINIQUE	DÉVELOPPEMENT CLINIQUE PHASE I	PHASE II	PHASE III	ASPECT RÈGLEMENTAIRE
Essai SHINE en ouvert sur 5 ans n=292 SMA_SMN1 ayant participé à l'essai ENDEAR ou CHERISH tous âges	**Thérapie génique : Oligonucléotide** ciblant *SMN2*	**Nusinersen (Spinraza®)** (Recrutement terminé)				▪ **AMM *FDA* Décembre 2016** ▪ **AMM *EMA* Juin 2017** ▪ **Remboursé Avril 2019**
Essai STRIVE-EU n=33 SMA_SMN1 de type I jusqu'à 6 mois	**Thérapie génique : AAV9-SMN1**	**Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®)** (Recrutement terminé)				▪ **AMM *FDA* Mai 2019** ▪ **AMM *EMA* Mai 2020** ▪ **ATU de cohorte Mai 2020**
Essai de suivi à long terme n=308 SMA_SMN1 de type I, II ou III tous âges	**Thérapie génique : AAV9-SMN1**	**Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®)** (Recrutement terminé)				
Essai SUNFISH Phase II/III n=231 SMA_SMN1 de type II ou III 2 à 25 ans	**Pharmacologie :: Modification de l'épissage de l'ARNm SMN2**	**Risdiplam** (Recrutement terminé)				▪ **Demande d'AMM en cours auprès de la *FDA*** ▪ **ATU nominative dans la SMA_*SMN1* de type I**
Essai FIREFISH Phase II/III n=62 SMA_SMN1 de type I 1 à 7 mois	**Pharmacologie :: Modification de l'épissage de l'ARNm SMN2**	**Risdiplam** (Recrutement terminé)				
Essai JEWELFISH Phase II n=174 SMA_SMN1 SMA ayant été traités par nusinersen, olésoxime ou AVXS-101 6 mois à 60 ans	**Pharmacologie :: Modification de l'épissage de l'ARNm SMN2**	**Risdiplam** (Recrutement terminé)				

2020, une année particulière

La pandémie de Covid-19 a impacté les essais cliniques menés dans toutes les maladies, et notamment dans la SMA. Certains essais ont été interrompus de façon temporaire. D'autres ont suspendu les inclusions de nouveaux participants. D'autres enfin n'ont pas débuté à la date initialement prévue.

Le nusinersen (Spinraza®)

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 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 (voie intrathécale, comme une ponction lombaire) afin de pouvoir atteindre la moelle épinière et le cerveau.

▪ Utilisé dans le traitement de l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA), le nusinersen permet une réexpression dans les motoneurones de la protéine SMN, manquante dans la SMA, avec un bénéfice clinique réel mais de niveau variable selon le type de SMA et l'âge de début du traitement.

Un traitement remboursé en France dans la SMA de type I, II et III

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

▪ Fin janvier 2018, la Commission de la Transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé) a publié un *« avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint »* du nusinersen dans l'amyotrophie spinale 5q, première étape vers une prise en charge « *par la solidarité nationale* », autrement dit son **remboursement**, pour tous les patients atteints de **SMA de types I et II**.

▪ Le 18 avril 2019, est publiée au Journal Officiel la **prise en charge de la spécialité Spinraza® (nusinersen) par l'Assurance Maladie** dans le traitement de la SMA de type I et II dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A). Quant au traitement de la SMA de type III, les Ministres chargés de la Santé et de la Sécurité Sociale ont souhaité une prise en charge du nusinersen (Spinraza®) « *à l'euro, l'euro* ».

▪ En pratique, **les hôpitaux sont intégralement remboursés par l'Assurance Maladie** en sus du forfait hospitalier pour tous les patients atteints de **SMA de types I, II et III.**

WEB http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2019/04/cir_44554.pdf

WEB https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038386543&dateTexte=&categorieLien=id

Protocole d'accès élargi au nusinersen à l'étranger

▪ Un protocole d'accès élargi au nusinersen est en cours en Chine, en Colombie, au Mexique, en Nouvelle Zélande, à Taïwan et en Turquie pour permettre aux enfants atteints de SMA de type I d'avoir accès au traitement.

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

*L'**autorisation de mise sur le marché (AMM)** d'un traitement est attribuée à un fabricant de médicaments, pour un médicament qui a montré une balance bénéfice/risque suffisante pour être prescrit dans une indication thérapeutique précise, par les autorités règlementaires françaises (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) ou, pour les médicaments innovants, par l'agence européennes (EMA : European Medicines Agency, l'agence européenne du médicament). L'AMM permet au fabricant de le commercialiser.*

*La **tarification à l'activité (T2A)** est le mode de financement des établissements de santé, publics et privés. Lancée en 2004 dans le cadre du plan « Hôpital 2007 », elle repose sur la mesure et l'évaluation de l'activité effective de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie des établissements pour déterminer les ressources allouées.*

WEB https://www.vie-publique.fr/decouverte-institutions/protection-sociale/etablissements-sante/qu-est-ce-que-tarification-activite-t2a.html

Protocole d'accès élargi au nusinersen dans la SMA de type I Permettre un accès au nusinersen à des enfants atteints de SMA de type I [NCT02865109] (Promoteur : *Biogen*)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	Tout âge	Chine, Colombie, Mexique, Nouvelle Zélande, Taïwan et Turquie	Non précisée	Août 2016 – Non précisée

Des essais en cours

Parallèlement, plusieurs essais cliniques avec le nusinersen se poursuivent pour continuer à évaluer les effets du traitement selon le type de SMA, l'âge au début du traitement, la durée du traitement…

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.

▪ De nouveaux résultats de l'essai SHINE ont été communiqués en mai 2020 par le laboratoire Biogen. Ils indiquent que le nusinersen améliore la fonction motrice, voire entraine une stabilisation de la maladie, aussi bien chez les tout-petits et les enfants que chez les jeunes adultes qui ont été traités en continu (certains sur une période allant jusqu'à six ans et demi).

New Spinraza® (nusinersen) data reinforce sustained efficacy and longer-term safety across broad range of spinal muscular atrophy (sma) patients
Biogen, Communiqué de presse du 18 mai 2020

*Au cours d'un **essai clinique de phase III**, un médicament, pour lequel on a déterminé lors d'essais antérieurs l'innocuité et le dosage optimum (essais de phase I et II), est administré à un grand groupe de malades, sur une longue durée, dans le but d'évaluer son efficacité thérapeutique en la comparant à celle d'un traitement de référence ou un placebo. Il permet aussi de mettre en évidence les interactions indésirables et les effets secondaires du traitement à moyen terme. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.*

Essai SHINE : extension en ouvert des essais de phase III ENDEAR et CHERISH Évaluer la tolérance et l'efficacité clinique du nusinersen à long terme [NCT02594124] (Promoteur : *Biogen*)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	292	International (dont la France)	5 ans	Novembre 2015 – Août 2023

WEB www.afm-telethon.fr/essai-shine-dans-amyotrophie-spinale-proximale-liee-smn1-113876

Essai NURTURE

L'essai NURTURE est un essai de phase II, en ouvert, portant sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation de nusinersen chez 25 **nourrissons atteints de SMA présymptomatiques** confirmés génétiquement, âgés de moins de 6 semaines.

▪ Des premiers résultats de cet essai ont été publiés en septembre 2019. Ils montrent que les enfants **sous nusinersen depuis 3 ans en moyenne** ont dépassé l'âge d'apparition des premiers symptômes de la SMA de type I ou II et sont tous vivants. Ils n'ont pas besoin d'assistance respiratoire permanente. Tous peuvent tenir assis sans appui ; une grande majorité peut marcher avec aide voire de façon autonome.

▪ Les participants de l'essai NURTURE ont présenté des progrès moteurs plus rapides et plus importants que ceux dont le traitement a été initié après l'apparition des symptômes (essai ENDEAR par exemple). Ces résultats confirment l'importance de démarrer le traitement par nusinersen le plus tôt possible.

Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study.
De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, Kirschner J, Kuntz NL, Parsons JA, Ryan MM, Butterfield RJ, Topaloglu H, Ben-Omran T, Sansone VA, Jong YJ, Shu F, Staropoli JF, Kerr D, Sandrock AW, Stebbins C, Petrillo M, Braley G, Johnson K, Foster R, Gheuens S, Bhan I, Reyna SP, Fradette S, Farwell W; NURTURE Study Group.
Neuromuscul Disord. 2019 (Septembre).

▪ D'autres résultats à plus long terme ont été communiqués par Biogen à l'occasion de la Conférence internationale annuelle de *Cure SMA* qui s'est déroulée en téléconférences du 10 au 12 juin 2020. Les enfants traités en continu par nusinersen (jusqu'à 4,8 ans de traitement) continuent de voir leur fonction motrice s'améliorer : tous sont vivants et aucun n'a besoin d'assistance respiratoire permanente.
Une très grande majorité (96%) 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.

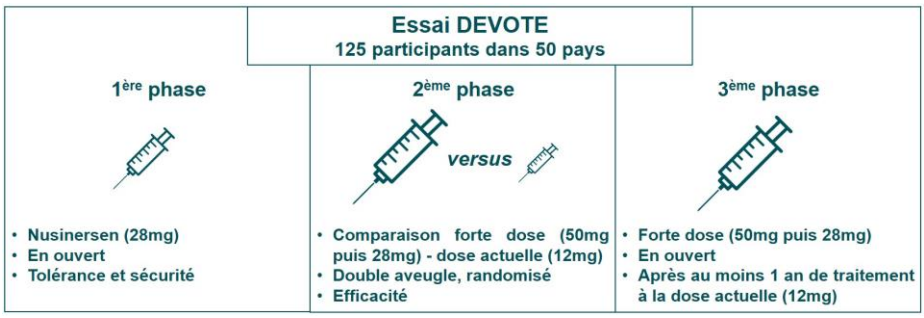
New results from landmark nurture study show that pre-symptomatic sma patients treated with Spinraza® (nusinersen) continue to demonstrate sustained benefit from treatment
Biogen, *Communiqué de presse du 10 juin 2020*

Essai NURTURE : essai de phase II chez les nourrissons présymptomatiques
Évaluer l'efficacité du nusinersen avant l'apparition des signes de la SMA afin de prévenir ou de retarder le développement de la maladie
[NCT02386553]
(Promoteur : *Biogen*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	25 (moins de 6 semaines)	International (mais pas en France)	8 ans	Mai 2015 – Février 2025

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 3 phases de 10 mois chacune :
- une phase qui évalue la sécurité de 28 mg de nusinersen en ouvert ;
- une phase qui compare deux groupes : l'un recevant le nusinersen à forte dose (50 mg puis 28 mg) et l'autre le nusinersen à la dose actuellement autorisée (12 mg) ;
- une phase de traitement en ouvert avec la plus forte dose (50 mg puis 28 mg) pour des participants ayant reçu pendant au moins un an la dose de 12 mg par injection.

▪ Pour cet essai, 125 participants atteints de SMA de tous types vont être recrutés dans 50 pays, y compris en France.

Biogen announces first patient treated with higher dose of spinraza® (nusinersen) in phase 2/3 devote study
Biogen, *Communiqué de presse du 2 avril 2020*

Essai DEVOTE : essai de phase II/III avec une forte dose de nusinersen
Évaluer si une plus forte dose de nusinersen que celle utilisée actuellement serait bien tolérée et plus efficace [NCT04089566]
(Promoteur : *Biogen*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	125 (tout âge)	50 pays dont la France *	10 mois	Mars 2020 – Sept. 2022

** Le recrutement en France est prévu pour la fin de l'année 2020.*

Des études observationnelles sous nusinersen

Des études observationnelles avec le nusinersen sont menées pour suivre les effets du traitement dans la pratique clinique, à plus ou moins long terme, dans les différents types de SMA, sur des symptômes particuliers…

Des résultats chez des adultes

Le nusinersen a été principalement étudié dans le cadre d'essais cliniques menés chez de jeunes patients. Cependant, le nombre de publications sur le nusinersen chez des patients plus âgés augmente petit à petit.

▪ Plusieurs études, avec un suivi de 6 à 14 mois, ont mis en évidence **une bonne tolérance du nusinersen et une amélioration de la fonction motrice** chez des adultes atteints de SMA : amélioration des résultats de différents tests fonctionnels comme le test de marche de 6 minutes, l'échelle modifiée de Hammersmith ou le test d'évaluation respiratoire.

Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study.
Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, Weiler M, Ziegler A, Kuttler J, Koch JC, Schneider I, Wunderlich G, Schloss N,

Lehmann HC, Cordts I, Deschauer M, Lingor P, Kamm C, Stolte B, Pietruck L, Totzeck A, Kizina K, Mönninghoff C, von Velsen O, Ose C, Reichmann H, Forsting M, Pechmann A, Kirschner J, Ludolph AC, Hermann A, Kleinschnitz C.
Lancet Neurol. 2020 (Avril).

Nusinersen in adults with spinal muscular atrophy: new challenges.
Mercuri E, Sansone V.
Lancet Neurol. 2020 (Avril).

Experiences from treating seven adult 5q spinal muscular atrophy patients with Nusinersen.
Jochmann E, Steinbach R, Jochmann T, Chung HY, Rödiger A, Neumann R, Mayer TE, Kirchhof K, Loudovici-Krug D, Smolenski UC, Witte OW, Grosskreutz J.
Ther Adv Neurol Disord. 2020 (Mars).

Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study.
Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, Stahl K, Pechmann A, Lochmüller H, Kirschner J, Schoser B.
J Neuromuscul Dis. 2019 (Septembre).

Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy.
Yeo CJJ, Simeone SD, Townsend EL, Zhang RZ, Swoboda KJ.
J Neuromuscul Dis. 2020.7(3):257-268.

▪ Une équipe japonaise a traité par nusinersen la patiente atteinte de SMA traitée la plus âgée à ce jour. Cette f**emme de 71 ans atteinte de SMA de type IV** a commencé à avoir des problèmes moteurs à l'âge de 56 ans. Après trois mois sous nusinersen, elle était de nouveau capable de marcher sans s'aider d'une canne. La pertinence de ce cas particulier est difficile à interpréter mais cette observation est encourageante. Des études sur un plus grand nombre de patients de cet âge sont en effet nécessaires pour confirmer ces résultats.

Elderly patient with 5q spinal muscular atrophy type 4 markedly improved by Nusinersen.
Morizumi T, Ueno A, Takasone K, Ozawa K1, Yoshinaga T, Nakamura K, Sekijima Y.
J Neurol Sci. 2020 (Mai). 415:116901.

Des résultats à long terme chez des enfants et adolescents

▪ Un consortium de chercheurs américains a publié les résultats du suivi **sur près de 3 ans** de 28 enfants et adolescents atteints de SMA de type II ou III traités par nusinersen dans le cadre d'un des essais pivots, puis traités en routine à la dose standard (12 mg tous les quatre mois). L'analyse des données cliniques des 28 participants (échelle modifiée de Hammersmith, test de 6 minutes de marche, échelle de déficience du membre supérieur...) montre **une bonne tolérance du produit et une amélioration fonctionnelle notable,** plus prononcée chez les personnes atteintes de SMA de type II.

Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies.
Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, Xia S, Bennett CF, Bishop KM, Shefner JM, Green AM, Sun P, Bhan I, Gheuens S, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ISIS-396443-CS2/ISIS-396443-CS12 Study Groups; ISIS-396443-CS2/ISIS-396443-CS12 Study.
Neurology. 2019 (Mai). 92(21):e2492-e2506.

Des résultats chez des enfants atteints de SMA de type I

▪ Un groupe de cliniciens européens coordonnés par I-Motion, la plateforme d'essais cliniques pédiatriques pour les maladies neuromusculaires créée et soutenue par l'AFM-Téléthon, a rapporté les bénéfices du nusinersen administré par voie intrathécale chez 50 enfants atteints de SMA de type I d'âge médian de 22 mois. Les données cliniques et biologiques de quarante-sept des cinquante enfants traités ont été analysées rétrospectivement. **L'âge-seuil pour juger de l'acquisition de la station assise autonome a été fixé à 14 mois.** Sur les 47 enfants de l'étude, 15 y sont parvenus, soit environ un tiers des enfants.

Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen.
Aragon-Gawinska K, Daron A, Ulinici A, Vanden Brande L, Seferian A, Gidaro T, Scoto M, Deconinck, Servais L; SMA-Registry Study Group.
Dev Med Child Neurol. 2019 (Decembre).

▪ Des médecins italiens ont analysé les données de 118 enfants atteints de SMA de type I sous nusinersen pendant 10 mois. Ils ont mis en évidence **une amélioration de la fonction respiratoire** sous nusinersen, et plus spécifiquement chez les enfants traités avant l'âge de 2 ans.

Respiratory Needs in Patients With Type 1 Spinal Muscular Atrophy Treated With Nusinersen
V A Sansone, A Pirola, E Albamonte, M Pane, A Lizio, A D'Amico, M Catteruccia, R Cutrera, C Bruno, M Pedemonte, S Messina, F Rao, E Roma, F Salmin, G Coratti, A Di Bari, R De Sanctis, C Maria Pera, M Sframeli, M Piastra, F Macagno, G Vita, E Bertini, E Mercuri
J Pediatr. 2020 (Avril).219:223-228.e4.

D'autres études observationnelles en cours ou en préparation

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

Étude de la fonction pulmonaire et respiratoire sous nusinersen
Étude de la fonction motrice et de la force musculaire respiratoire au cours de la première année de traitement par nusinersen [NCT04050852]
(Promoteur : *NYU Langone Health*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	10 (5 à 21 ans)	États-Unis	1 an	Juillet 2019 – Juillet 2020

Étude *SAS*
Étude observationnelle prospective des effets du nusinersen en soins de routine chez des adutes atteints de SMA de type II ou III [NCT03709784]
(Promoteur : *Washington University School of Medicine*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	73 (18 à 70 ans)	États-Unis, Canada	30 mois	Août 2018 - Janvier 2022

Étude du nusinersen chez des adultes atteints de SMA de type II et III Étude observationnelle pour évaluer les effets de nusinersen sur la fonction motrice chez des adultes ambulants et non ambulants [NCT03878030] (Promoteur : *Northwell Health*)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	12 (18 à 60 ans)	États-Unis	2 ans	Avril 2019 - Janvier 2023

Étude de la fonction motrice sous nusinersen dans la SMA de type II Suivre l'évolution de la fonction motrice sous nusinersen dans la SMA de type II [NCT04159987] (Promoteur : *Centre Hospitalier Universitaire de Nice*)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
En préparation	20 (18 ans et plus)	France	27 mois	Novembre 2019 – Juin 2022

Injecter le nusinersen malgré une arthrodèse vertébrale

La SMA peut entrainer une déformation de la colonne vertébrale nécessitant une intervention chirurgicale, appelée « arthrodèse vertébrale ». Cette pratique permet de redresser la colonne vertébrale et de stabiliser la correction par une fusion (arthrodèse) des vertèbres.
La présence d'une arthrodèse vertébrale peut compliquer l'administration du nusinersen qui se fait par une injection entre deux vertèbres du bas du dos (lombaires).

▪ Des médecins américains ont mis au point **une technique d'arthrodèse chirurgicale laissant une voie d'accès au niveau lombaire** pour une potentielle injection de nusinersen. Cette technique s'est montrée efficace chez 8 enfants atteints de SMA âgés de 13 ans en moyenne.

Skip constructs in spinal muscular atrophy: outcomes of a novel approach for posterior spinal instrumentation and fusion.
Konigsberg MW, Matsumoto H, Ball JR, Roye BD, Vitale MG.
Spine Deform. 2020 (Avril).

▪ Dans plusieurs pays dont certains centres en France, une alternative à l'injection intrathécale peut être réalisée chez certains patients ayant une arthrodèse : il s'agit d'une **injection sous-occipitale,** c'est-à-dire derrière l'oreille au niveau du cou. Cette voie d'injection permet également au produit de traverser la barrière hémato-encéphalique pour pouvoir atteindre la moelle épinière et le cerveau.

Le Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec-xioi ou AVXS-101)

*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 le 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...).*

*Le **virus adéno-associé** (AAV pour adeno-associated virus) est un virus à ADN, qui peut infecter l'être humain. Toutefois, il ne provoque pas de maladie et n'entraine qu'une réponse de défense immunitaire modérée. Une fois à l'intérieur des cellules, l'AAV exprime ses gènes (et ceux que l'on aurait introduit dans son génome). Il est utilisé en génie génétique comme vecteur pour la thérapie génique.*

Le Zolgensma® ou l'onasemnogene abeparvovec-xioi (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. Il a été initialement développé par le laboratoire américain *AveXis*, racheté depuis par *Novartis*.

▪ 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.

Une autorisation de mise sur le marché aux États-unis, au Japon et en Europe

▪ En mai 2019, le Zolgensma® a reçu, une **autorisation de mise sur le marché aux États-Unis** pour les enfants atteints d'amyotrophie spinale infantile âgés de moins de deux ans, quel que soit le type de la maladie, y compris en traitement présymptomatique.

AveXis receives FDA approval for Zolgensma®, the first and only gene therapy for pediatric patients with spinal muscular atrophy (SMA).

Avexis, *Communiqué de presse du 24 mai 2019*

▪ En mars 2020, Novartis a annoncé avoir **reçu du Ministère japonais de la Santé, du Travail et du Bien-être une autorisation de mise sur le marché** pour le Zolgensma®. Elle concerne les nourrissons atteints de SMA, âgés de moins de 2 ans, y compris ceux qui sont sans symptôme au moment du diagnostic.

Novartis receives approval from Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare for Zolgensma® the only gene therapy for patients with spinal muscular atrophy (SMA)

Novartis, *Communiqué de presse du 19 mai 2020*

▪ En mai 2020, la Commission européenne a octroyé une **autorisation de mise sur le marché (AMM) « conditionnelle »** du Zolgensma® dans la SMA. Elle 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.

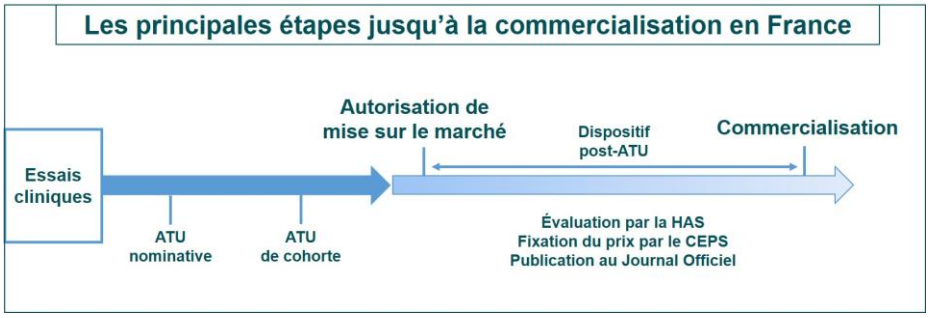
WEB www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma

Une ATU de cohorte en France

▪ En France, le Zolgensma® est prescrit depuis le 25 mai 2020 dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte. 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 patients pesant moins de 21 kg « *avec diagnostic clinique d'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1 (SMA) de type 1 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 sera prescrit après avis d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire au sein de la filière de soins Filnemus.

Ce dispositif va **permettre à un plus grand nombre de patients d'être traités par le Zolgensma®** en attendant que ce dernier soit commercialisé en France. Les étapes suivantes vers la commercialisation en France sont les avis sur les données cliniques (service médical rendu) et médico-économiques (amélioration du service médical rendu) de la Commission de la transparence et la Commission d'évaluation économique et de santé publique de la Haute Autorité de Santé. Puis, le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) va négocier le prix du traitement. Le ministère des Solidarités et de la Santé prendra la décision finale quant au remboursement du traitement qui sera publiée au Journal Officiel.

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



WEB www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3978c200e0c1e994ad088950b1e553d1.pdf

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

Un protocole d'accès élargi du Zolgensma® pour les personnes atteintes de SMA qui ne rentrent pas dans les critères d'inclusion des essais en cours se déroule 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*

Évaluer les effets d'une perfusion intraveineuse unique du Zolgensma®

[NCT03955679]

(Promoteur : *United BioSource, LLC*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	Tous âges	États-Unis	Non précisée	Mai 2019 – Non précisée

Des essais en cours

D'autres essais cliniques continuent d'évaluer à travers le monde les effets du Zolgensma® dans différents types de SMA (de type I, de type II, présymptomatiques...).

▪ Dans une étude publiée en septembre 2019, des cliniciens ont comparé les résultats obtenus **sur 2 ans** lors du premier essai de thérapie génique réalisé chez 12 participants avec le Zolgensma® aux données d'une cohorte de personnes non traitées provenant d'une étude d'histoire naturelle de la SMA de type I (étude Neuronext). Au terme d'un suivi de 2 ans, le pourcentage de **survie est de 100%** pour les participants **traités par Zolgensma®,** alors qu'il est de **38% pour la cohorte non traitée.** Les enfants sous Zolgensma® présentent également une amélioration de la fonction motrice et du développement moteur (avec notamment la capacité de s'asseoir, voire même pour certains de marcher).

AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort.
Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, Nagendran S, Sproule DM, Feltner DE, Wells C, Ogrinc F, Menier M, L'Italien J, Arnold WD, Kissel JT, Kaspar BK, Mendell JR.
J Neuromuscul Dis., 2019;6(3):307-317.

Étude START

L'étude START, une phase d'extension **à long terme** (jusqu'à 15 ans) du premier essai de phase I, est en cours chez les 15 enfants atteints de **SMA de type I** qui avaient reçu le traitement entre avril 2014 et août 2017.

▪ Dans un communiqué de presse du 24 mars 2020, le laboratoire Novartis a annoncé des résultats préliminaires de cette étude : le Zolgensma® entraine un bénéfice sur le développement moteur qui persiste plus de 5 ans après l'administration du produit.

Zolgensma® data shows rapid, significant, clinically meaningful benefit in SMA including prolonged event-free survival, motor milestone achievement and durability now up to 5 years post-dosing
Novartis, *Communiqué de presse du 24 mars 2020*

Étude START
Extension de la phase I dans la SMA de type I pour évaluer les effets à long terme du Zolgensma® par voie intraveineuse [NCT03421977]
(Promoteur : AveXis)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	15	États-Unis	Jusqu'à 15 ans	Août 2017 - Décembre 2033

Essai STRONG

L'essai STRONG, un essai de phase I en ouvert, s'adresse à des enfants atteints de **SMA de type II**, âgés de 6 mois à 2 ans (groupe A) et de 2 à 5 ans (groupe B). Trois doses différentes de Zolgensma® (AVXS-101), chacune administrée en une seule **injection intrathécale** au plus près du système nerveux central, sont évaluées. C'est le seul essai à ce jour pour lequel l'administration du Zolgensma® se fait par voie intrathécale.

▪ Dans un communiqué de presse du 30 octobre 2019, Novartis a informé que les autorités règlementaires américaines (la *Food and drug administration*) ont décidé de **l'arrêt temporaire de l'essai STRONG**. Cette décision repose sur des résultats d'une étude préclinique montrant une inflammation de ganglions spinaux chez l'animal. Novartis précise toutefois que ces effets n'ont été observés chez aucun des participants aux essais évaluant l'AVXS-101. Elle ne remet pas en cause les autres essais en cours dans lesquels le Zolgensma® est administré par voie intraveineuse et n'a pas d'incidence sur la mise à disposition du traitement (voie intraveineuse).

Novartis announces AVXS-101 intrathecal study update
Novartis, *Communiqué de presse du 30 octobre 2019*

▪ De nouveaux résultats, annoncés par voie de presse en mars 2020, montrent une amélioration de la fonction motrice des participants atteints de SMA de type II âgés de 2 à 5 ans un an après l'administration du traitement en intrathécale.
De nouvelles données issues de cet essai sont en cours d'analyse par les autorités de santé américaines pour décider de la poursuite ou non de cet essai.

AveXis presents AVXS-101 IT data demonstrating remarkable increases in HFMSE scores and a consistent clinically meaningful response in older patients with SMA Type 2
AveXis, *Communiqué de presse du 24 mars 2020*

Essai *STRONG*, de phase I en ouvert
dans la SMA de type II avec 3 copies de *SMN2*
Évaluer la sécurité d'utilisation et la tolérance de différentes doses du Zolgensma® par voie intrathécale [NCT03381729]
(Promoteur : *AveXis*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai suspendu	51 (de 6 mois à 5 ans)	États-Unis	1 an	Décembre 2017 – Juin 2021

Essai STR1VE

L'essai STR1VE, un essai de phase III en ouvert, concerne, aux États-Unis, les nourrissons atteints de **SMA de type I**, âgés de moins de 6 mois, à qui le Zolgensma® (AVXS-101) a été administré en une seule **injection intraveineuse**.

▪ Des résultats communiqués en mars 2020 indiquent que les participants à l'essai STR1VE traités par Zolgensma® présentent une amélioration rapide, soutenue et cliniquement significative de leur fonction motrice.

Zolgensma® data shows rapid, significant, clinically meaningful benefit in SMA including prolonged event-free survival, motor milestone achievement and durability now up to 5 years post-dosing
Novartis, *Communiqué de presse du 24 mars 2020*

Essai *STR1VE*, de phase III en ouvert dans la SMA de type I avec 1 ou 2 copies de *SMN2* Évaluer les effets (tolérance et efficacité) d'une perfusion intraveineuse unique du Zolgensma® [NCT03306277] (Promoteur : *AveXis*)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé, données en cours d'analyse	22 (jusqu'à 6 mois)	États-Unis	Jusqu'à l'âge de 18 mois	Octobre 2017 – Novembre 2019

Essai ST1VE-EU

L'essai STR1VE-EU est un essai européen qui a démarré en France en mars 2019, au sein d'un unique centre : l'Institut I-Motion à l'hôpital Trousseau (Paris). Il concerne 33 nourrissons atteints de **SMA de type I**, âgés de moins de 6 mois.

Essai *STR1VE-EU*, de phase III en ouvert, dans la SMA de type I, avec 1 ou 2 copies de *SMN2* Évaluer les effets (tolérance et efficacité) d'une perfusion intraveineuse unique du Zolgensma® [NCT03461289] (Promoteur : *AveXis*)				
Statut	**Nombre de participants (âge)**	**Pays**	**Durée du suivi**	**Début - Fin**
Recrutement terminé, essai en cours	33 (jusqu'à 6 mois)	Europe (dont la France)	Jusqu'à l'âge de 18 mois	Août 2018 - Septembre 2020

WEB https://www.afm-telethon.fr/essai-str1ve-eu-essai-avxs-101-phase-iii-dans-sma-type-1-127160

Essai du Zolgensma® en Asie

À côté des essais STR1VE et STRIVE-EU, un troisième essai chez des nourrissons atteints de **SMA de type I**, âgés de moins de 6 mois, a été lancé en Asie en avril 2019.

Essai de phase III en ouvert, dans la SMA de type I, avec 1 ou 2 copies de *SMN2* Évaluer les effets (tolérance et efficacité) d'une perfusion intraveineuse unique du Zolgensma® [NCT03837184] (Promoteur : *AveXis*)				
Statut	**Nombre de participants (âge)**	**Pays**	**Durée du suivi**	**Début - Fin**
Recrutement en cours	6 (jusqu'à 6 mois)	Corée, Japon, Taïwan	Jusqu'à l'âge de 18 mois	Mai 2019 - Avril 2021

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. Aucun n'a eu recours à une assistance ventilatoire.

Zolgensma® data shows rapid, significant, clinically meaningful benefit in SMA including prolonged event-free survival, motor milestone achievement and durability now up to 5 years post-dosing

Novartis, Communiqué de presse du 24 mars 2020

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

Évaluer les effets (tolérance et efficacité) d'une perfusion intraveineuse unique du Zolgensma® [NCT03505099]

(Promoteur : *AveXis*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	30 (moins de 6 semaines)	International (pas en France)	Jusqu'à l'âge de 3 ans	Avril 2018 – Juillet 2021

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, a démarré en février 2020.

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

Suivre sur le long terme de la sécurité d'utilisation et l'efficacité du Zolgensma® [NCT04042025]

(Promoteur : *AveXis*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	308 (tout âge)	France, Australie, Belgique, Canada, Corée, Espagne, États-Unis, Italie, Japon, Royaume Uni, Taïwan	Jusqu'à 15 ans	Février 2020 – Décembre 2034

Le risdiplam (RO7034067 ou RG7916)

Développé par les laboratoires *Roche* et *PTC Therapeutics*, en collaboration avec la *SMA Foundation*, le risdiplam (RG7916 ou RO7034067) est une petite molécule qui module la maturation de l'ARN messager (modification spécifique de l'épissage) de *SMN2* pour réintégrer l'exon 7 manquant. La réintégration de cet exon 7 permet la synthèse d'une protéine SMN entière et fonctionnelle.

Le risdiplam bénéficie du statut de médicament orphelin aux États-Unis.

*Un **médicament orphelin** est un médicament développé pour le traitement d'une maladie dite orpheline, c'est-à-dire une maladie rare.*
Cette désignation s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait leur preuve d'efficacité) dans le but d'inciter les entreprises pharmaceutiques à développer et à commercialiser des médicaments à destination des patients atteints de maladies rares et laissées pour compte grâce à des mesures économiques et méthodologiques facilitant les différentes étapes du développement d'un médicament.
WEB www.eurordis.org/fr > Médicaments orphelins

Quatre essais en cours

▪ Quatre essais avec ce candidat-médicament 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 AVXS-101 (Zolgensma®) et **l'essai RAINBOWFISH** chez des nourrissons âgés de moins de 6 semaines diagnostiqués SMA pré-symptomatiques par un test génétique.

Une demande d'AMM

▪ Suite aux résultats préliminaires positifs obtenus dans les essais SUNFISH et FIREFISH, les laboratoires *Roche* et *PTC Therapeutics* ont annoncé le 25 novembre 2019 avoir **déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités règlementaires américaines** (FDA pour *Food and drug administration*) du risdiplam pour le traitement de la SMA.

FDA grants priority review to Roche's risdiplam for spinal muscular atrophy
Roche, *Communiqué de presse du 25 novembre 2019*

PTC Therapeutics Announces FDA Grants Priority Review to Risdiplam for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy
PTC Therapeutics, *Communiqué de presse du 25 novembre 2019*

Une ATU nominative dans la SMA de type I

▪ En attendant l'autorisation de mise sur le marché, le laboratoire Roche a annoncé la mise à disposition anticipée du risdiplam pour les patients atteints de SMA de type I dans tous les pays où la règlementation le permet. En France, le risdiplam bénéficie d'**une ATU nominative dans la SMA de type I.**

WEB www.sma-europe.eu/news/roche-announces-global-pre-approval-access-compassionate-use-paa-cu-plans-for-risdiplam/

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 d'avoir accès au traitement.

Protocole d'accès élargi au risdiplam Permettre un accès au risdiplam à des enfants atteints de SMA de type I et II [NCT04256265] (Promoteur : *Genentech, Inc*)				
Statut	**Nombre de participants (âge)**	**Pays**	**Durée du suivi**	**Début - Fin**
Recrutement en cours	2 mois ou plus	Etats-Unis	Non précisée	Février 2020 – Non précisée

Essai SUNFISH

L'essai SUNFISH évalue ses effets chez 231 personnes atteintes de **SMA de type 2 et 3, 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 la dose optimale sélectionnée à l'issue de la première partie (comparée à un placebo) chez des participants non-ambulants.

▪ Des premiers résultats obtenus à l'issu de la première partie de l'essai ont mis en évidence **la bonne tolérance du risdiplam** chez les participants. Après 2 ans de traitements, le risdiplam a amélioré de façon significative les fonctions motrices des participants de la première partie de l'essai.

▪ Des résultats préliminaires concernant la deuxième partie de l'essai ont montré qu'un an après le traitement, les participants ayant reçu le risdiplam ont vu **leur force motrice significativement améliorée** par rapport à ceux ayant reçu le placebo.

Risdiplam (RG7916) Pivotal SUNFISH Study Demonstrates Statistically Significant Improvement for Patients with Type 2/3 Spinal Muscular Atrophy
PTC Therapeutics, *Communiqué de presse du 11 novembre 2019*

Roche's risdiplam meets primary endpoint in pivotal SUNFISH trial in people with type 2 or 3 spinal muscular atrophy
Roche, *Communiqué de presse du 11 novembre 2019*

Roche announces 2-year risdiplam data from SUNFISH and new data from JEWELFISH in infants, children and adults with spinal muscular atrophy (SMA)
Roche, *Communiqué de presse du 12 juin 2020*

Essai SUNFISH : essai de phase II/III dans la SMA de type II ou III
Évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance et le devenir dans l'organisme et l'efficacité du risdiplam [NCT02908685]
(Promoteur : *Hoffmann- La Roche*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	231 (2 à 25 ans)	International, y compris en France	2 ans	Octobre 2016 – Septembre 2023

WEB www.afm-telethon.fr/essai-sunfish-dans-amyotrophie-spinale-proximale-liee-smn1-100506

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 personnes atteintes de SMA de type I, âgées 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 d'une durée de deux ans qui évalue l'efficacité du produit.

▪ Dans leurs communiqués de presse du 28 avril 2020, les laboratoires *Roche* et *PTC Therapeutics* ont annoncé des résultats préliminaires positifs de l'essai FIREFISH : le critère principal de la deuxième partie de cet essai a été atteint : **29 % des nourrissons sont capables de s'asseoir sans aide pendant 5 secondes** après 12 mois de traitement par risdiplam. Des résultats encourageants auxquels s'ajoutent d'autres améliorations :
- maintenir la tête droite (pour 44% des nourrissons),
- rouler sur le côté (32%),
- se tenir debout avec un appui (5%),
- avaler (95%),
- se nourrir par voie orale (89%).

De plus, 93% des nourrissons inclus dans cet essai sont encore en vie et 85% n'ont pas eu d'incident de santé.

Roche's risdiplam shows significant improvement in survival and motor milestones in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA
Roche, *Communiqué de presse de du 28 avril 2020*

Confirmatory Part 2 of FIREFISH Demonstrates Survival and Motor Milestones Not Seen in Natural History in Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy
PTC Therapeutics, *Communiqué de presse de du 28 avril 2020*

Essai FIREFISH : essai de phase II/III dans la SMA de type I
Évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance et le devenir dans l'organisme et l'efficacité du RO7034067 chez les nourrissons [NCT02913482]
(Promoteur : *Hoffmann- La Roche*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début – Fin
Recrutement terminé, essai en cours	62 (1 à 7 mois)	International, y compris en France	2 ans	Déc. 2016 – Nov. 2023

WEB www.afm-telethon.fr/essai-firefish-dans-amyotrophie-spinale-proximale-liee-smn1-113877

Essai JEWELFISH

L'essai JEWELFISH est un essai en ouvert 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 AVXS-101 (Zolgensma®). Après les 24 mois de l'essai, les participants pourront recevoir le candidat-médicament dans le cadre d'une extension de l'essai en ouvert (essai OLE).

▪ Des premiers résultats de cet essai ont mis en évidence une augmentation rapide et soutenue de la quantité de protéine SMN chez les participants après 12 mois de traitement.

Roche announces 2-year risdiplam data from SUNFISH and new data from JEWELFISH in infants, children and adults with spinal muscular atrophy (SMA)
Roche, *Communiqué de presse du 12 juin 2020*

Essai JEWELFISH Évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance et le devenir dans l'organisme du risdiplam chez des personnes atteintes de SMA ayant déjà été traités par nusinersen (Spinraza®), olésoxime ou AVXS-101 (Zolgensma®) [NCT03032172] (Promoteur : *Hoffmann- La Roche*)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début – Fin
Recrutement terminé, essai en cours	174 (6 mois à 60 ans)	France, Allemagne, Belgique, États-Unis, Italie, Pays-Bas, Pologne, Royaume Uni, Suisse	2 ans	Mars 2017 – Décembre 2024

WEB www.afm-telethon.fr/essai-jewelfish-dans-amyotrophie-spinale-proximale-liee-smn1-140279

Essai RAINBOWFISH

L'essai RAINBOWFISH est une étude clinique multicentrique en ouvert, à groupe unique, chez des nouveau-nés et des nourrissons pré-symptomatiques, âgés de moins de 6 semaines.

Essai RAINBOWFISH Évaluer la sécurité d'utilisation, l'efficacité et le devenir dans l'organisme du risdiplam chez des nouveau-nés et des nourrissons âgés de moins de 6 semaines génétiquement diagnostiqués atteints de SMA asymptomatiques [NCT03779334] (Promoteur : *Hoffmann- La Roche*)				
Statut	**Nombre de participants (âge)**	**Pays**	**Durée du suivi**	**Début - Fin**
Recrutement en cours	25 (jusqu'à 6 semaines)	Arabie Saoudite, Australie, Belgique, Brésil, Chine, États-Unis, Italie, Pologne, Russie	5 ans	Avril 2019 – Mars 2026

D'autres essais cliniques

Une autre molécule modifiant la maturation de l'ARNm *SMN2* : le branaplam (ou LMI070)

Développée par *Novartis Pharmaceuticals*, le branaplam (ou LMI070) est aussi une petite molécule qui agit sur l'épissage du gène *SMN2*.

*L'**épissage** est une étape de la fabrication des protéines. Dans la première étape, la transcription, le message du gène est "transcrit" en 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.*

Essai de phase I/II dans la SMA de type I
Évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance et le devenir dans l'organisme du branaplam [NCT02268552]
(Promoteur : *Novartis Pharmaceuticals*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	39 (moins de 6 mois)	Allemagne, Belgique, Bulgarie, Danemark, Italie, Pologne, Russie	1 an	Avril 2015 – Juillet 2020

Augmenter la production de protéine SMN : le celecoxib

Le celecoxib est un anti-inflammatoire non stéroïdien, capable de traverser la barrière entre la circulation sanguine et le système nerveux central (la barrière hémato-encéphalique). Il est déjà autorisé par les autorités de santé américaine (*Food and drug administration* ou FDA) notamment dans le traitement de l'arthrose.

- Des travaux réalisés dans des souris modèles de SMA ont montré que le celecoxib augmente la production de protéine SMN et améliore la fonction motrice et la durée de vie des souris.

Essai de phase II dans la SMA de type II et III
Évaluer les effets de faibles doses de celecoxib [NCT02876094]
(Promoteur : *Hugh McMillan*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	12 (2 à 80 ans)	Canada	4 semaines	Janvier 2019 - Juillet 2020

Améliorer le fonctionnement de 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.*

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.
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 dans la SMA.

La pyridostigmine

La pyridostigmine est un anti-cholinestérasique, c'est-à-dire qu'elle inhibe l'action de l'acétylcholinestérase, l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique de la jonction neuromusculaire. En empêchant

la dégradation de l'acétylcholine, elle permet de renforcer sa fixation sur les récepteurs et d'améliorer la transmission de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle.

Essai *SPACE* : essai de phase II dans la SMA de type II, III ou IV Évaluer les effets et l'efficacité de la pyridostigmine [NCT02941328] (Promoteur : *UMC Utrecht)*				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé, données en cours d'analyse	39 (12 ans et plus)	Pays-Bas	2 mois	Décembre 2015 – Janvier 2018

Le phosphate d'amifampridine ou 3,4-diaminopyridine phosphate ou 3,4-DAP

Développé par le laboratoire *Catalyst Pharmaceuticals*, le phosphate d'amifampridine améliore le fonctionnement de la jonction neuromusculaire. Il est déjà indiqué comme traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton chez l'adulte et de certaines formes de syndrome myasthénique congénital, des maladies neuromusculaires présentant un dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire.

▪ Un essai clinique avec le phosphate d'amifampridine a démarré dans la SMA de type III en Italie. Il s'agit d'un essai de phase II mené par le laboratoire *Catalyst Pharmaceuticals* chez une douzaine de patients atteints de SMA de type III ambulants. Cet essai randomisé, croisé, en double aveugle, a pour but d'évaluer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité du produit.

Essai de phase II dans la SMA de type III Évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance et l'efficacité du phosphate d'amifampridine chez des patients ambulants atteints d'atrophie musculaire spinale de type III [NCT03781479] (Promoteur : *Catalyst Pharmaceuticals)*				
Statut	**Nombre de participants (âge)**	**Pays**	**Durée du suivi**	**Début - Fin**
Recrutement en cours	12 (de 6 à 50 ans)	Italie	2 mois	Janvier 2019 – Juin 2020
Extension de la phase II Évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance à long terme du phosphate d'amifampridine chez des patients ambulants atteints d'atrophie musculaire spinale de type III [NCT03819660] (Promoteur : *Catalyst Pharmaceuticals)*				
Recrutement en cours	12 (de 6 à 50 ans)	Italie	1 an	Mars 2019 – Avril 2021

Le salbutamol

Déjà utilisé dans le traitement de l'asthme et généralement bien toléré, le salbutamol est une molécule qui joue un rôle stabilisateur au niveau de la jonction neuromusculaire. Plusieurs essais cliniques en ouvert dans l'amyotrophie spinale liée au gène *SMN1* ont déjà montré qu'il entrainait un léger gain de force.

▪ Il bénéficie en France d'une **autorisation temporaire d'utilisation (ATU)** dans la SMA. Il fait l'objet, dans le cadre de cette ATU, d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information dans la SMA afin de détecter l'éventuelle survenue d'effets potentiellement graves chez les personnes atteintes de SMA.

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

▪ Une équipe espagnole a réalisé un essai en ouvert du salbutamol par voie orale chez 48 enfants ou adolescents atteints de SMA de type II. Les résultats ont montré qu'au terme des 18 mois de l'étude, le salbutamol a été bien toléré et qu'il a entrainé un gain fonctionnel, en particulier chez les plus jeunes, âgés de 6 ans ou moins, et cela dans les six premiers mois de traitement.

Salbutamol tolerability and efficacy in patients with spinal muscular atrophy type II.

Frongia AL, Natera-de Benito D, Ortez C, Alarcón M, Borrás A, Medina J, Vigo M, Padrós N, Moya O, Armas J, Carrera-García L, Expósito-Escudero J, Cuadras D, Bernal S, Martorell L, Colomer J, Nascimento A.

Neuromuscul Disord. 2019 (Juillet). 29(7):517-524. doi: 10.1016/j.nmd.2019.04.003.

Améliorer les performances musculaires

Le SRK-015

Le SRK-015 est un inhibiteur spécifique de l'activation de la myostatine, laquelle est une protéine sécrétée par le muscle qui inhibe naturellement la croissance musculaire. Il pourrait 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).

*Un **médicament orphelin** est un médicament développé pour le traitement d'une maladie dite orpheline, c'est-à-dire une maladie rare.*
Cette désignation s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait leur preuve d'efficacité) dans le but d'inciter les entreprises pharmaceutiques à développer et à commercialiser des médicaments à destination des patients atteints de maladies rares et laissées pour compte grâce à des mesures économiques et méthodologiques facilitant les différentes étapes du développement d'un médicament.

WEB www.eurordis.org/fr > Médicaments orphelins

▪ Des travaux réalisés dans des souris modèles de SMA ont montré que le SRK-015 améliore leur force musculaire. Le SRK-015 augmente considérablement la masse corporelle chez le singe.

▪ La société *Scholar Rock* a conduit avec succès un essai de phase I du SRK-015 chez des volontaires non malades.

▪ Un essai de phase II (TOPAZ) a débuté en avril 2019 chez des personnes atteintes de SMA de type II ou III, âgées de 2 à 21 ans, qui reçoivent une dose de SRK-015 en intraveineux toutes les 4 semaines :

- une première cohorte de participants est constituée par 20 personnes atteintes de SMA de type III, marchantes, avec ou sans traitement augmentant l'expression de la protéine SMN ;
- une deuxième cohorte regroupe 15 personnes atteintes de SMA de type II ou type III non-ambulantes et recevant un traitement augmentant l'expression de la protéine SMN ;
- une troisième cohorte est constituée de 20 enfants atteints de SMA de type II, âgés d'au moins 2 ans démarrant un traitement augmentant l'expression de la protéine SMN. Elle évalue en double aveugle 2 doses de SRK-015 (2 mg/kg ou 20 mg/kg).

Essai TOPAZ Évaluer l'innocuité et l'efficacité de SRK-015 dans la SMA de type II et III avec ou sans traitement augmentant l'expression de la protéine SMN. [NCT03921528] (Promoteur : *Scholar Rock*)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	58 (2 à 21 ans)	États-Unis	1 an	Avril 2019- Avril 2021

L'entrainement physique

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

▪ Deux essais, dont un en France, sont en cours pour en évaluer les effets de l'entrainement physique chez des personnes atteintes de SMA.

ExerASI : l'entrainement physique dans la SMA de type II et III Évaluer les effets de l'entrainement physique en piscine [NCT02061189] (Promoteur : *Assistance Publique - Hôpitaux de Paris*)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	30 (5 à 10 ans)	France	18 à 36 mois	Mars 2014 – Avril 2020

Essai de l'entrainement physique dans la SMA de type III Évaluer les effets de l'entrainement physique sur la capacité oxydative et la tolérance à l'exercice [NCT02895789] (Promoteur : *Columbia University*)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	42 (8 à 55 ans)	États-Unis	6 mois	Nov. 2016 – Avril 2021

Améliorer la prise en charge

▪ Dans le domaine de la prise en charge respiratoire, une étude française se déroule actuellement pour évaluer l'efficacité d'un nouveau mode de ventilation non invasive précoce dans les décompensations respiratoires dans la SMA de type II. Ce mode de ventilation, appelé NAVA®, a pour particularité d'être déclenché, non pas par une différence de pression dans le circuit du respirateur, mais par le signal électrique de l'ordre nerveux de contraction du diaphragme.

Étude NAVASI Étude de l'intérêt d'une ventilation non invasive dans les décompensations respiratoires grâce à un nouveau mode de ventilation dans la SMA de type II [NCT03395795] (Promoteur : *Assistance Publique - Hôpitaux de Paris*)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	20 (1 à 18 ans)	France	1 visite	Février 2018- Février 2020

▪ Les enfants atteints de SMA et non ambulants présentent un risque accru de fractures des os. Un programme de verticalisation pour augmenter la densité osseuse est à l'essai aux États-Unis chez 6 enfants atteints de SMA âgés de 3 à 14 ans.

Étude de la verticalisation Étude observationnelle prospective de l'effet d'un programme de verticalisation sur la densité osseuse chez des enfants atteints de SMA non marchants [NCT02341053] (Promoteur : *Gillette Children's Specialty Healthcare, University of Minnesota*)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, étude en cours	6 (3 à 14 ans)	États-Unis	1 an	Septembre 2015 – Décembre 2019

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

Les études d'histoire naturelle de l'amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1* permettent de mieux décrire l'évolution de la maladie au cours du temps. Elles sont également utiles pour identifier des marqueurs biologiques et des outils de mesure adaptés pour suivre les patients sous traitement. La connaissance de l'histoire naturelle de l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA) permet aussi de mieux définir le meilleur moment pour mettre en route un traitement.
C'est un pré-requis important avant la mise en place de traitements ou d'essais cliniques.

L'étude NatHis-SMA

L'objectif de cette étude, réalisée par une équipe de l'Institut de Myologie (Paris), en collaboration avec des équipes françaises, allemandes et belges, est, non seulement, de décrire l'histoire naturelle de l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA) sur 2 ans, mais aussi de vérifier si des outils de suivi (comme les « Myotools ») sont suffisamment sensibles pour mettre en évidence les différences d'évolution sur cette période.

▪ Les données recueillies à la visite d'inclusion chez les 81 participants atteints d'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA) de type II ou III et âgés de 2 à 30 ans ont été rapportées dans un article publié en juillet 2018. Les résultats ont permis d'identifier des outils de mesure (mesure de la fonction motrice, fonction pulmonaire, tests de force, imagerie musculaire…) suffisamment sensibles à ce stade de l'étude pour faire la différence entre les 4 groupes de participants : SMA de type II tenant assis (n=34) ou non (n=19), SMA de type III ambulants (n=19) ou non (n=9).

Prospective and longitudinal natural history study of patients with Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data NatHis-SMA study.

Chabanon A, Seferian AM, Daron A, Péréon Y, Cances C, Vuillerot C, De Waele L, Cuisset JM, Laugel V, Schara U, Gidaro T, Gilabert S, Hogrel JY, Baudin PY, Carlier P, Fournier E, Lowes LP, Hellbach N, Seabrook T, Toledano E, Annoussamy M, Servais L; NatHis-SMA study group.
PLoS One. 2018 (Juil)

▪ Cette étude d'une durée de 2 ans est terminée. Les données sont en cours d'analyse.

*Les **"Myotools"** sont des outils de mesure de force musculaire et d'évaluation fonctionnelle des membres supérieurs : le MyoGrip et le MyoPinch sont des dynamomètres de haute précision mesurant la force de préhension pour le premier et la force de la pince pouce-index pour le second , la MoviPlate est un dispositif d'évaluation de la motricité distale du membre supérieur.*

Étude NatHis-SMA
Décrire l'évolution sur 2 ans de la SMA de type II et III et identifier des marqueurs de cette évolution [NCT02391831]
(Promoteur : *Institut de Myologie*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Données en cours d'analyse	81 (2 à 30 ans)	France, Allemagne, Belgique	2 ans	Mai 2015-Mai 2018

WEB www.afm-telethon.fr/nathis-sma-histoire-naturelle-sma-type-2-ou-3-73668

D'autres études observationnelles en cours

Les études cliniques observationnelles sont essentielles pour préciser la démarche diagnostique, améliorer la prise en charge et pour pouvoir envisager des futurs essais cliniques.

Des études longitudinales à long terme

Les études longitudinales décrivent l'évolution de la maladie au cours du temps (histoire naturelle). Quatre études longitudinales ou d'histoire naturelle sont en cours à travers le monde.

Étude SPOT SMA

Étude observationnelle longitudinale de nourrissons ou d'enfants pré-symptomatiques ou récemment diagnostiqués avec une SMA de type I, II ou III [NCT02831296]

(Promoteur : *Massachusetts General Hospital*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	200 (tout âge)	États-Unis	10 ans	Février 2016 - Mars 2022

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

Suivre sur le long terme l'évolution clinique de la SMA ainsi que la fonction motrice et respiratoire, l'alimentation, la croissance et le développement... [NCT04010604]

(Promoteur : *Wan-Jin Chen*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	2000 (moins de 70 ans)	Chine	Jusqu'à 20 ans	Juillet 2019 – Décembre 2049

Étude prospective sur 3 ans

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 [NCT00443066]

(Promoteur : *Columbia University*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, étude en cours	120 (tout âge)	États-Unis	3 ans	Mai 2005- Décembre 2022

*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.*

Étude de l'histoire naturelle chez des personnes atteintes de SMA de type II et III

Étudier l'histoire naturelle de la maladie [NCT03300869]

(Promoteur : *Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	300 (6 mois à 70 ans)	Taïwan	2 ans	Septembre 2017 - Décembre 2019

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…

Étude ExplorASI

Étude observationnelle prospective évaluant les capacités d'exploration de l'espace chez des enfants atteints de SMA de type I ou II [NCT03223051]

(Promoteur : *Centre d'Investigation Clinique et Technologique 805, Hôpital R.Poincaré, Garches*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Étude terminée, données en cours d'analyse	30 (3 à 16 ans)	France	18 mois	Septembre 2017 - Novembre. 2020

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

Utiliser un nouvel appareil pour évaluer la marche [NCT04193085]

(Promoteur : *Columbia University*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	13 (5 ans et plus)	États-Unis	1 semaine	Novembre 2019 - Décembre 2020

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

Suivre l'évolution de la perte de motoneurones chez les personnes atteintes de SMA avec la technique électrophysiologique d'estimation du nombre d'unités motrices (MUNE) [NCT04139343]

(Promoteur : *Ohio State University*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	140 (17 à 70 ans)	États-Unis	Jusqu'à 15 ans	Août 2018 - Décembre 2020

Des études de validation de biomarqueurs

La recherche de marqueurs biologiques pour suivre l'évolution de la maladie est en cours dans une étude allemande.

Étude de biomarqueurs quantitatifs non invasifs (MSOT-SMA) Identifier des biomarqueurs quantitatifs non invasifs pour suivre la progression de la maladie à l'aide de la tomographie opto-acoustique multispectrale (MSOT) [NCT04115475] (Promoteur : *University of Erlangen-Nürnberg Medical School*)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	20 (tout âge)	Allemagne	1 jour	Novembre 2019 - Septembre 2020

Une étude transversale

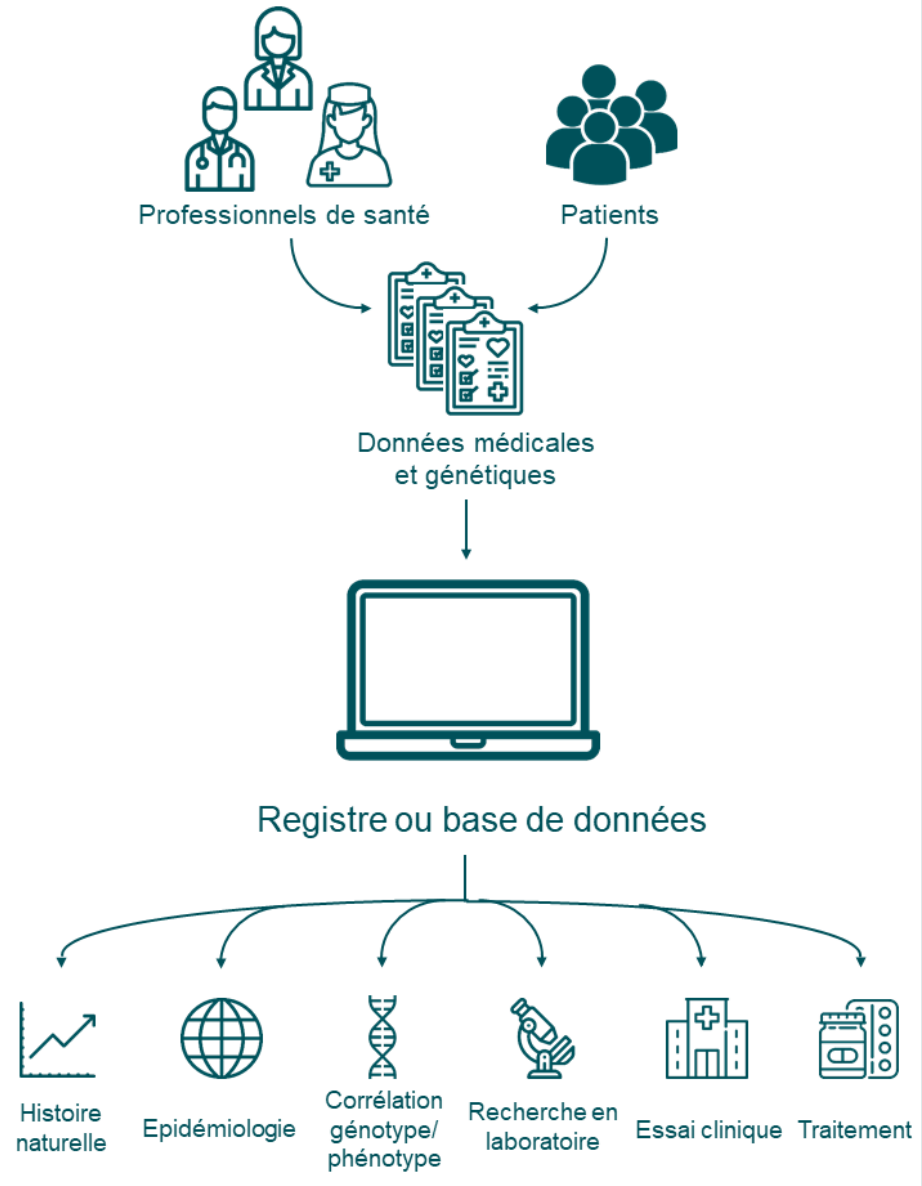
Les études transversales décrivent comment la maladie se manifeste sur un groupe de malades à un moment donné. Une étude rétrospective transversale épidémiologique est en cours pour décrire la population des personnes atteintes de SMA au Brésil.

Étude rétrospective transversale dans la SMA de type II et III Caractériser le profil clinique et épidémiologique des patients atteints de SMA de type II et III [NCT04404764] (Promoteur : *Hospital Israelita Albert Einstein*)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	100 (6 mois et plus)	Brésil	Analyse de dossiers	Mai 2020 – Décembre 2020

Des bases de données

Le développement de bases de données de patients permet d'effectuer un recensement des personnes atteintes d'une même maladie, de préciser l'histoire naturelle de celle-ci, d'établir des corrélations génotype-phénotype et de faciliter le recrutement de patients 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.*

Deux bases de données aux États-Unis

▪ La base de données américaine, soutenue par l'association *Cure SMA*, est l'une des plus grandes bases de données dans l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA). Elle a été créée en 1986.

Base de données américaine Collecter les données de personnes atteintes de SMA et décrire l'histoire naturelle de la maladie [NCT00466349] (soutenue par *Cure SMA*)		
Statut	Pays	Date de création
Données en cours d'analyse	États-Unis	1986

▪ Une autre base de données, coordonnée par AveXis, la firme qui a développé le Zolgensma®, a pour but de 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 Collecter les données de personnes atteintes de SMA pour un suivi à long terme sous traitement [NCT04174157] (Promoteur : *AveXis*)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	États-Unis	2018

Le Registre britannique de patients atteints de SMA

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 permettre d'identifier les participants pour de potentiels essais cliniques.

Registre britannique de patients atteints de SMA Mieux décrire la maladie au Royaume-Uni et aider à identifier des participants à de futurs essais cliniques [NCT04292574] (Promoteur : *Newcastle University*)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	Royaume Uni	Juillet 2008

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, dont 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 praticiens 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 des données.

SMArtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy.

Pechmann A, König K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D, Schwersenz I, Stein S, Tassoni A, Vogt S, Walter MC, Lochmüller H, Kirschner J.

Orphanet J Rare Dis. 2019 Jan 21;14(1):18.

Base de données *SMArtCARE* Collecter les données de personnes atteintes de SMA avec ou sans traitement (coordonnée par *Universitätsklinikum Freiburg* ; soutenue par *Biogen*)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	Allemagne, Autriche, Suisse	Août 2018

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

▪ Dans le cadre de l'observatoire *SMArtCARE,* une équipe allemande a étudié la tolérance et l'efficacité du nusinersen pendant 10 mois chez 19 adultes âgés de 18 à 59 ans et atteints de SMA depuis longtemps (6 à 53 ans), en s'appuyant sur plusieurs outils de mesure : le test de marche de 6 minutes, un test d'évaluation des membres supérieurs (RULM), l'échelle fonctionnelle motrice de Hammersmith (HFMSE), un test d'évaluation respiratoire…
Le nusinersen a été bien toléré et a entrainé une stabilisation voire une amélioration des fonctions motrices chez ces adultes atteints de SMA de type III : améliorations observées du test de marche de 6 minutes après 6 et 10 mois de traitement, du RULM après 10 mois de nusinersen et du test d'évaluation respiratoire après 6 mois de traitement.
L'étude du liquide céphalo-rachidien révèle, quant à elle, un déclin significatif des certains marqueurs de lésions axonales (NSE et pTAU).

Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study.
Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, Stahl K, Pechmann A, Lochmüller H, Kirschner J, Schoser B.
J Neuromuscul Dis. 2019 (Septembre).

Le Registre européen de patients atteints de SMA

Un registre européen est en cours de recrutement afin de décrire l'évolution 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 Décrire l'évolution sur 5 ans de la forme infantile de la SMA (type I, II ou III) ayant débuté avant l'âge de 18 mois avec ou sans traitement [NCT03339830] (Promoteur : *Institut de Myologie*)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	100 (tout âge)	France (et Europe)	5 ans	Octobre 2017 – Décembre 2022

Le Registre français de patients atteints de SMA

Lancé en janvier 2020, le registre français de patients atteints de SMA a pour but de collecter les données de suivi à long terme de toutes les personnes atteintes de SMA (de type I à IV) en condition de « vie réelle » et de mieux comprendre l'épidémiologie de la maladie, l'évolution clinique (motrice, respiratoire, orthopédique, nutritionnelle…) des patients, suivre la tolérance et l'efficacité à plus long terme des nouveaux traitements…

Registre français de patients atteints de SMA

Collecter les données de suivi à long terme de toutes les personnes atteintes de SMA (de type I à IV) afin de mieux comprendre cette maladie : épidémiologie, histoire naturelle, évolution clinique, qualité de vie, prise d'un traitement et effets secondaires… [NCT04177134]

(Promoteur : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris)

Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	France	Janvier 2020

Ce registre va également contribuer, avec d'autres registres (*Cure SMA*, *SMArtCARE*…), à alimenter le registre RESTORE, un registre international prospectif, multicentrique, dédié plus particulièrement au suivi à long terme de la tolérance et de l'efficacité des nouveaux traitements innovants.

RESTORE: A Prospective Multinational Registry of Patients With Genetically Confirmed Spinal Muscular Atrophy - Rationale and Study Design

Richard S Finkel, John W Day, Darryl C De Vivo, Janbernd Kirschner, Eugenio Mercuri, Francesco Muntoni, Perry B Shieh, Eduardo Tizzano, Isabelle Desguerre, Susana Quijano-Roy, Kayoko Saito, Marcus Droege, Omar Dabbous, Farid Khan, Lydie Renault, Frederick A Anderson, Laurent Servais

J Neuromuscul Dis. 2020;7(2):145-152.

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 est instauré à ce jour pour cinq maladies seulement : la phénylcétonurie (depuis 1972), l'hypothyroïdie congénitale (1978), l'hyperplasie congénitale des surrénales (1995), la drépanocytose (1989 en Outre-Mer et 1995 en métropole) et la mucoviscidose (2002).
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.

▪ Dans la SMA, ce sujet est devenu central depuis l'autorisation récente des deux traitements de fond, le Spinraza® et le Zolgensma®, dont l'efficacité serait meilleure en pré qu'en post-symptomatique.
Dans ce contexte, plusieurs pays (Allemagne, Australie, Belgique, Israël…) ont déployé des programmes pilotes de dépistage:
- dans deux états australiens : 9 nouveau-nés sur les 104 000 testés ont été dépistés atteints de SMA ;
- dans la région belge de Wallonie-Bruxelles : 5 nouveau-nés sur les 35 000 testés ont été dépistés atteints de SMA ;
- en Bavière et en Rhénanie du Nord-Wesphalie (Allemagne) : 22 nouveau-nés sur 165 000 testés ont été dépistés atteints de SMA.
En Israël, sur 247 000 personnes asymptomatiques testées, la fréquence des personnes porteuse d'une anomalie sur l'un de ses exemplaires du gène *SMN1* (hétérozygotes) s'établit à 1 pour 53.
Ces études soulignent la faisabilité du dépistage, son coût raisonnable et son utilité au vu de l'amélioration clinique ou de l'absence d'apparition de symptômes avec certains traitements.

The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience.
Kariyawasam DST, Russell JS, Wiley V, Alexander IE, Farrar MA.
Genet Med. 2019 (Octobre).

[(S)un (M)ay (A)rise on SMA : the hope of a region without spinal muscular atrophy].
[Article in French; available in French from the publisher]
Boemer F, Caberg JH, Dideberg V, Beckers P, Marie S, Marcelis L, Bours V, Dangouloff T, Servais L.
Rev Med Liege. 2019 (Septembre). 74(9):461-464.

One year of newborn screening for SMA - Results of a German pilot project.
Vill K, Kölbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E, Burggraf S, Röschinger W, Durner J, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, Schara U, Jensen B, Becker M, Hohenfellner K, Müller-Felber W.
J Neuromuscul Dis. 2019 (Septembre).

Impact of a national genetic carrier-screening program for reproductive purposes.
Singer A, Sagi-Dain L.
Acta Obstet Gynecol Scand. 2020 (Avril).

▪ Dans un article publié en février 2020, des cliniciens allemands ont mené un programme de dépistage néonatal de la SMA chez 279 000 nouveau-nés pendant en 22 mois. Ils ont identifié 38 enfants atteints de SMA (avec une délétion homozygote du gène *SMN1)* parmi lesquels 15 (soit 40%) présentaient **quatre copies du gène *SMN2***. En accord avec les recommandations existantes, aucun d'entre eux n'a été traité d'emblée. Cependant, l'un d'entre eux est devenu symptomatique dès l'âge de 8 mois.

Les auteurs plaident pour une révision des recommandations afin d'éviter une perte de chances à certains de ces enfants porteurs de 4 copies de *SMN2*.

Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening -Opportunity or Burden?

Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, Burggraf S, Röschinger W, Becker M, Durner J, Eggermann K, Müller C, Hannibal I, Olgemöller B, Schara U, Blaschek A, Kölbel H.
J Neuromuscul Dis. 2020 (Février).

▪ Deux autres études prospectives du dépistage néonatal dans la SMA sont en cours, l'une à Taïwan et l'autre en Belgique.

*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.*

Étude du dépistage néonatal de la SMA
Étudier l'histoire naturelle de la maladie [NCT03217578]
(Promoteur : *Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	250 000 (0 à 2 semaines)	Taïwan	3 ans	Sept. 2017-Déc. 2019

Étude observationnelle du dépistage néonatal de la SMA
Démontrer la faisabilité et l'impact médico-économique d'un dépistage néonatal de la SMA dans un pays européen [NCT03554343]
(Promoteur : *Centre Hospitalier Régional de la Citadelle - Belgique*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	180 000 (0 à 7 jours)	Belgique	3 ans	Mars 2018 – Juillet 2021

D'autres avancées médico-scientifiques

Un nouveau modèle expérimental

Pour étudier les mécanismes moléculaires et cellulaires en jeu dans la SMA et tester de nouvelles pistes thérapeutiques, les chercheurs développent des modèles cellulaires et des modèles animaux qui reproduisent les anomalies génétiques et les signes cliniques de la maladie.

▪ Des chercheurs canadiens ont mis au point un nouveau modèle de souris qui expriment une copie du gène *SMN2* humain. Ces souris, appelée *Smn*$^{2B/-}$; *SMN2*$^{+/-}$, présentent **une forme modérée de SMA**. Leur durée de vie est à peu près normale, en revanche elles reproduisent la plupart des caractéristiques de la maladie : diminution du poids, atrophie musculaire, faiblesse motrice, dénervation et défauts au niveau de la jonction neuromusculaire…

Motor Transmission Defects With Sex Differences in a New Mouse Model of Mild Spinal Muscular Atrophy

M Deguise, Y De Repentigny, A Tierney, A Beauvais, J Michaud, L Chehade, M Thabet, B Paul, A Reilly, S Gagnon, J Renaud, R Kothary

EBioMedicine. 2020 (Mai). 55:102750.

*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.*

Des marqueurs biologiques de la SMA

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 l'évolution d'une maladie 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…).

La créatinine

La créatinine est un produit de dégradation de la créatine dont la quantité dépend de la masse musculaire. Sa concentration sanguine est diminuée chez les personnes atteintes de SMA.

▪ L'analyse des échantillons sanguins de 238 personnes atteintes de SMA, collectés entre 2000 et 2016, a mis en évidence **une corrélation inverse entre la concentration sanguine de créatinine et la sévérité de la maladie :**

- dans la SMA de type 3 la concentration sanguine de créatinine est plus élevée que celle retrouvée dans la SMA de type 2, qui est, elle-même, plus élevée que celle dans la SMA de type 1 ;
- plus le nombre de copies du gène *SMN2* est élevé, plus la concentration sanguine de créatinine est élevée ;
- la concentration sanguine de créatinine est plus élevée chez les enfants marchants que chez ceux qui ne sont pas capables de s'asseoir ;
-une sévérité de la dénervation (observé par des mesures de stimulation nerveuse) marquée est associée à un taux sanguin de créatinine bas.

Ces résultats suggèrent que la concentration sanguine de créatinine pourrait servir de marqueur biologique pour suivre l'évolution de la SMA.

Serum creatinine is a biomarker of progressive denervation in spinal muscular atrophy.

Alves CRR, Zhang R, Johnstone AJ, Garner R, Nwe PH, Siranosian JJ, Swoboda KJ.

Neurology. 2020 (Mars). 94(9):e921-e931.

Les protéines des neurofilaments

*Le **cytosquelette** est un réseau de protéines filamenteuses qui forme l'armature de la cellule et lui donne sa forme. Il se réorganise en permanence pour permettre à la cellule de se déplacer et de se diviser.*

Les neurofilaments sont des fibres protéiques très fines, généralement regroupées en faisceaux, qui constituent le cytosquelette des neurones. Lorsque ces derniers dégénèrent, les protéines constitutives des neurofilaments sont libérées dans le liquide céphalorachidien (LCR) et/ou dans le sang. C'est particulièrement le cas dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) où une concentration élevée de ces protéines est retrouvée dans le LCR ou dans le sang des patients atteints de cette maladie des motoneurones.

Dans la SMA de type I

▪ Deux études suggèrent que les **protéines des neurofilaments** pourraient servir de **marqueur potentiel de la réponse au nusinersen** dans la SMA de type I.

Dans la SMA de type I, le taux de protéines de neurofilament est élevé dans le sang et le LCR. Sous nusinersen il subit une baisse qui peut être rapide (dès 2 mois) et durable (pendant au moins 10 mois). De surcroît, l'amélioration de la fonction motrice sous nusinersen est corrélée à la diminution de la concentration en protéine des neurofilaments.

Neurofilament as a Potential Biomarker for Spinal Muscular Atrophy
Darras BT, Crawford TO, Finkel RS, Mercuri E, De Vivo DC, Oskoui M, Tizzano EF, Ryan MM, Muntoni F, Zhao G, Staropoli J, McCampbell A, Petrillo M, Stebbins C, Fradette S, Farwell W, Sumner CJ.
Ann Clin Transl Neurol. 2019. 6(5):932-944.

NFL Is a Marker of Treatment Response in Children With SMA Treated With Nusinersen
B Olsson, L Alberg, N C Cullen, E Michael, L Wahlgren, A Kroksmark, K Rostasy, K Blennow, H Zetterberg, M Tulinius
J Neurol. 2019 (Septembre). 266(9):2129-2136.

Dans la SMA de type II et III

▪ **Le rôle potentiel** des protéines de neurofilaments comme **marqueur de la réponse au nusinersen** est **encore discuté** dans la SMA de type II et III. Certains travaux tendent à montrer une baisse significative de la concentration en protéine des neurofilaments sous nusinersen, là où d'autres suggèrent qu'il n'y a pas de lien. La disparité de ces résultats pourrait s'expliquer par une sensibilité des méthodes de détection des protéines de neurofilaments différente selon les études.

Nusinersen Treatment and Cerebrospinal Fluid Neurofilaments: An Explorative Study on Spinal Muscular Atrophy Type 3 Patients
I Faravelli, M Meneri, D Saccomanno, D Velardo, E Abati, D Gagliardi, V Parente, L Petrozzi, D Ronchi, N Stocchetti, E Calderini, G D'Angelo, G Chidini, E Prandi, G Ricci, G Siciliano, N Bresolin, G Pietro Comi, S Corti, F Magri, A Govoni
J Cell Mol Med. 2020 (Mars). 24(5):3034-3039.

Neurochemical Markers in CSF of Adolescent and Adult SMA Patients Undergoing Nusinersen Treatment
C D Wurster, R Günther, P Steinacker, J Dreyhaupt, K Wollinsky, Z Uzelac, S Witzel, T Kocak, B Winter 7, J C Koch, P Lingor, S Petri, A C Ludolph, A Hermann, M Otto
Ther Adv Neurol Disord. 2019 (Mai). 12:1756286419846058.

Neurofilament Light Chain in Serum of Adolescent and Adult SMA Patients Under Treatment With Nusinersen
C D Wurster, P Steinacker, R Günther, J C Koch, P Lingor, Z Uzelac, S Witzel, K Wollinsky, B Winter, A Osmanovic, O Schreiber-Katz, R Al Shweiki, A C Ludolph, S Petri, A Hermann, M Otto, MND-Net
J Neurol. 2020 (Janvier). 267(1):36-44.

Les myomiRs

Les myomiRs, comme miR-133a, miR-133b, miR-206, miR-1, sont des micro-ARN spécifiques du muscle. Des travaux ont montré que l'expression de myomiRs est altérée dans des cellules modèles de maladie neuromusculaire, suggérant un rôle de ces micro-ARN dans le processus de dégénérescence/régénération du muscle. D'autres études ont rapporté l'implication de la protéine SMN dans la synthèse de microARN.

▪ L'analyse de l'expression des myomiRs dans des échantillons de sang de patients atteints de SMA de type II et III traités par nusinersen pendant 6 mois a mis en évidence une diminution de la concentration sanguine de myomiRs, et particulièrement de miR-133a, avec le traitement. Les myomiRs pourraient être des marqueurs biologiques de la réponse au nusinersen dans la SMA.

Circulating MyomiRs as Potential Biomarkers to Monitor Response to Nusinersen in Pediatric SMA Patients

S Bonanno, S Marcuzzo, C Malacarne, E Giagnorio, R Masson, R Zanin, M T Arnoldi, F Andreetta, O Simoncini, A Venerando, C Gellera, C Pantaleoni, R Mantegazza, P Bernasconi, G Baranello, L Maggi

Biomedicines. 2020 (Janvier). 8(2):21.

*Les **micro-ARN** (miARN) sont des petits ARN produits par la cellule qui ne sont pas traduits en protéine. Leur rôle est de réguler l'expression de gènes en bloquant la traduction de l'ARN messager de ces derniers en protéine. L'expression de ces miARN varie en fonction des situations. Dans les maladies neuromusculaires, certains miARN sont exprimés et pas d'autres, et la combinaison des miARN exprimés est différente d'une maladie neuromusculaire à l'autre et spécifique de chacune.*

Des pistes thérapeutiques à l'étude

Pour trouver un traitement de l'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1 (SMA), les chercheurs s'attachent principalement à restaurer la production de protéine de survie des motoneurones, SMN, qui est manquante.

Flunarizine

En 2018, l'équipe de S. Lefebvre (Paris), soutenue par l'AFM-Téléthon, a identifié **la flunarizine** comme une nouvelle molécule qui augmente la localisation de la protéine SMN dans le noyau des motoneurones, améliore la fonction motrice et allonge la durée de vie de souris modèle de SMA.

▪ Cette équipe a poursuivi ses travaux afin de mieux comprendre le mécanisme moléculaire sur lequel agit la flunarizine dans la SMA. Dans des fibroblastes provenant de personnes atteintes de SMA, la flunarizine augmente la quantité de protéines partenaires de SMN et diminue celle de TDP-43, une protéine de liaison à l'ARN impliquée dans les maladies des motoneurones.

De plus, la flunarizine entraine un effet positif sur la localisation de TDP-43. Alors qu'il doit être dans le noyau pour interagir avec l'ARN, le TDP-34 est localisé dans le cytoplasme des cellules modèles de SMA. Appliquée à ces cellules, la flunarizine permet la relocalisation du TDP43 dans le noyau dans lequel il peut de nouveau interagir avec SMN.

The Small-Molecule Flunarizine in Spinal Muscular Atrophy Patient Fibroblasts Impacts on the Gemin Components of the SMN Complex and TDP43, an RNA-Binding Protein Relevant to Motor Neuron Diseases

D Sapaly, P Delers, J Coridon, B Salman, F Letourneur, F Dumont, SLefebvre

Front Mol Biosci. 2020 (Avril).

ZPR1

ZPR1 est une protéine retrouvée en quantité diminuée dans la SMA et qui pourrait être un régulateur potentiel de l'expression de SMN.

▪ Des chercheurs américains ont fait surexprimer ZPR1 à une souris qui présente les signes cliniques de la SMA (modèle de SMA). La surexpression de ZPR1 a conduit à de nombreuses améliorations chez ces souris modèles : réduction de la dégénérescence des motoneurones, augmentation du

poids, de la force musculaire et de la fonction motrice, de la taille des fibres musculaires, de la durée de vie… Ces chercheurs ont montré qu'une supplémentation en ZPR1 supprime l'instabilité génomique observée dans la SMA (en réduisant les lésions de l'ADN et l'accumulation de boucles ARN-ADN « R-loop ») et augmente l'expression de *SMN2*.

ZPR1 Prevents R-loop Accumulation, Upregulates SMN2 Expression and Rescues Spinal Muscular Atrophy
A Kannan, X Jiang, L He, S Ahmad, L Gangwani
Brain. 2020 (Janvier). 143(1):69-93.

Synaptotagmine 13

Dans la SMA, certains motoneurones, comme les neurones oculomoteurs qui innervent les muscles qui font bouger les yeux, ne sont pas atteints.

- Une équipe italienne a montré que ces neurones oculomoteurs expriment préférentiellement **la synaptotagmine 13** (par comparaison aux motoneurones de la moelle épinière).

La synoptotagmine 13 est une protéine importante de la jonction neuromusculaire, où elle participe à la fusion des vésicules et à la libération de l'acétylcholine au niveau de la synapse.

*La **synapse** est la zone de contact entre deux cellules nerveuses ou entre une cellule nerveuse et une autre cellule (musculaire, récepteur sensoriel…), par laquelle la cellule en amont (pré-synaptique) transmet l'influx nerveux à la cellule en aval (post-synaptique).*

- En surexprimant la synaptotagmine 13 dans des cultures de motoneurones de personnes atteintes de SMA, cette équipe est parvenue à augmenter leur croissance et leur durée de vie.

L'application à des souris modèles de SMA d'une thérapie génique visant à apporter le gène codant la synaptotagmine 13 a permis d'allonger de 50% leur durée de vie.

Synaptotagmin 13 Is Neuroprotective Across Motor Neuron Diseases
M Nizzardo, M Taiana, F Rizzo, J Aguila Benitez, J Nijssen, I Allodi, V Melzi, N Bresolin, G P Comi, E Hedlund, S Corti
Acta Neuropathol. 2020 (Mai).139(5):837-853.

Moxifloxacine

Des chercheurs espagnols ont mis au point un modèle de mouche (drosophile) dans le génome duquel le gène *SMN2* humain a été introduit.

- En réalisant un criblage moléculaire de 1100 molécules sur ce modèle, ils ont identifié que **la moxifloxacine**, un antibiotique déjà commercialisé, est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique, de réintroduire l'exon 7 dans le gène *SMN2* humain de cette mouche et d'augmenter l'expression de SMN.

Drosophila SMN2 Minigene Reporter Model Identifies Moxifloxacin as a Candidate Therapy for SMA
P Konieczny, R Artero
FASEB J. 2020 (Février). 34(2):3021-3036.

*Le **réticulum endoplasmique** est le compartiment de la cellule où se déroule la fabrication des protéines et des lipides. Dans la cellule musculaire, il joue en plus un rôle essentiel lors de la contraction musculaire en libérant et en recaptant le calcium qu'il contient.Le réticulum endoplasmique de la cellule musculaire est aussi appelé réticulum sarcoplasmique.*

Stasimon

Stasimon est une protéine transmembranaire du réticulum endoplasmique dont l'expression est régulée par SMN.

Dans la SMA, l'expression de stasimon est fortement diminuée et la surexpression de stasimon dans des mouches ou des poissons zèbres modèles de la SMA a permis de réduire leurs défauts moteurs.

- Une thérapie génique apportant, à l'aide d'un vecteur AAV9, le gène codant la protéine stasimon dans des souris modèles de SMA entraine une amélioration de la fonction motrice des souris.

Stasimon améliore la transmission de l'influx nerveux au muscle (transmission neuromusculaire) et prévient la dégénérescence des motoneurones.

Stasimon Contributes to the Loss of Sensory Synapses and Motor Neuron Death in a Mouse Model of Spinal Muscular Atrophy.
Simon CM, Van Alstyne M, Lotti F, Bianchetti E, Tisdale S, Watterson DM, Mentis GZ, Pellizzoni L.
Cell Rep. 2019 (Décembre). 29(12):3885-3901.e5.

Brucea javanica et Brucéine D

▪ Une équipe coréenne s'est intéressée aux plantes de médecine traditionnelle connues pour améliorer un des symptômes de la SMA (atrophie musculaire, paralysie, lésions des neurones, faiblesse musculaire…). Parmi les 492 extraits de plantes testés, la ***Brucea javanica*** s'est avérée efficace aussi bien sur des cultures de cellules atteintes de SMA, en corrigeant la maturation de l'ARN messager *SMN2,* que dans des souris modèles de SMA, en améliorant leur fonction musculaire et leur durée de vie. Il en est de même pour **la Brucéine D**, un des composants majeurs de *Brucea javanica* déjà commercialisé. Ces résultats prometteurs soulignent l'intérêt du développement de candidats-médicaments dérivés de plantes comme compléments aux traitements innovants précédemment décrits.

Improvement of spinal muscular atrophy via correction of the SMN2 splicing defect by Brucea javanica (L.) Merr. extract and Bruceine D.
Baek J, Jeong H, Ham Y, Jo YH, Choi M, Kang M, Son B, Choi S, Ryu HW, Kim J, Shen H, Sydara K, Lee SW, Kim SY, Han SB, Oh SR, Cho S.
Phytomedicine. 2019 (Septembre). 65:153089.

Des doubles traitements à l'étude

Dans la SMA, les principales approches thérapeutiques à l'étude visent à restaurer la production de SMN. Si certaines d'entre elles permettent d'améliorer les capacités motrices et ont obtenu une autorisation de mise sur le marché, leur efficacité reste limitée. Les chercheurs s'intéressent également à des stratégies qui n'agissent pas directement sur SMN et qui pourraient ainsi être complémentaires des premières.

Stratégie « anti-myostatine » et PMO25

C'est le cas de la piste « anti-myostatine » qui consiste à bloquer l'action de la myostatine, un inhibiteur naturel de la croissance musculaire, dans le but d'augmenter la masse des muscles.

▪ Une équipe de chercheurs a ainsi étudié les effets d'**une double thérapie couplant**

- **une approche agissant sur la protéine SMN** : un oligonucléotide antisens PMO25 qui va cibler le gène *SMN2* pour produire la protéine SMN
– **et une approche n'agissant pas sur SMN** : un vecteur viral transportant un peptide qui va bloquer l'action de la myostatine.

L'injection de ce double traitement à des souris modèles de SMA sévère nouveau-nées a montré des résultats positifs :

- une faible dose de PMO25 associée à l'inhibition de la myostatine améliorent la maturation de la jonction neuromusculaire, l'innervation, allongent la durée de vie des souris…
- une forte dose de PMO25 associée à l'inhibition de la myostatine augmentent le poids, la masse musculaire, la taille des fibres et améliorent la fonction motrice et la performance physique des souris.

*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).*

Myostatin inhibition in combination with antisense oligonucleotide therapy improves outcomes in spinal muscular atrophy.
Zhou H, Meng J, Malerba A, Catapano F, Sintusek P, Jarmin S, Feng L, Lu-Nguyen N, Sun L, Mariot V, Dumonceaux J, Morgan JE, Gissen P, Dickson G, Muntoni F.
J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020 (Février).

Associer le Nusinersen à un anti-NCALD

En 2017, une équipe allemande avait mis en évidence chez des personnes atteintes de SMA ne présentant pas de symptômes une diminution de l'expression du gène *NCALD* (neurocalcine delta). Elle avait également montré qu'une diminution de l'expression de NCALD dans différents modèles animaux de SMA améliorait leur capacité motrice.

▪ Cette même équipe a mis au point un oligonucléotide antisens qui diminue l'expression de NCALD. L'association d'un traitement par nusinersen à ce traitement visant NCALD dans des souris modèles de SMA sévère encore présymptomatiques entraine une amélioration des souris. Ces travaux apportent la preuve de concept de l'efficacité de ce double traitement agissant sur SMN et agissant sur NCALD.

NCALD Antisense Oligonucleotide Therapy in Addition to Nusinersen further Ameliorates Spinal Muscular Atrophy in Mice.
Torres-Benito L, Schneider S, Rombo R, Ling KK, Grysko V, Upadhyay A, Kononenko NL, Rigo F, Bennett CF, Wirth B.
Am J Hum Genet. 2019 (Juillet). 105(1):221-230.

Un double traitement : Spinraza® et Zolgensma®

Une publication américaine datée de septembre 2019 décrit pour la première fois le cas de deux enfants atteints de SMA de type I ayant reçu ces deux traitements innovants aux mécanismes d'action différents.

▪ Les deux enfants ont d'abord été traités par nusinersen à partir de l'âge de 5 mois (3 ou 4 doses intrathécales). Les effets du nusinersen ne les empêchant pas de devenir dépendant d'une ventilation invasive permanente, ils ont aussi été traités par une injection intraveineuse de Zolgensma® à l'âge de 9 mois.

▪ Trois à quatre mois après l'injection de Zolgensma® l'association de ces deux traitements a été bien tolérée. Elle a permis d'améliorer leur fonction motrice ainsi que de diminuer leur temps de ventilation. Les deux enfants vont continuer à recevoir des doses de nusinersen.

De nouvelles études, sur un plus grand nombre et à plus long terme, devront être réalisées pour mieux évaluer les effets de ce double traitement.

Combination therapy with nusinersen and AVXS-101 in SMA type 1.
Lee BH, Collins E, Lewis L, Guntrum D, Eichinger K, Voter K, Abdel-Hamid HZ, Ciafaloni E.
Neurology. 2019 (Septembre).

Améliorer l'efficacité de la thérapie génique

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

Au cours des dernières décennies, il a été évalué dans de nombreux essais cliniques de thérapie génique, dont certains ont abouti à une autorisation de mise sur le marché d'un produit de thérapie génique, comme le

Zolgensma® dans l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA). Malgré des résultats de plus en plus prometteurs, il reste cependant encore plusieurs défis à relever pour améliorer la thérapie génique avec les AAV.

Réduire l'immunité face aux AAV

D'une façon générale et avant toute thérapie génique, la population humaine est régulièrement exposée aux AAV. Elle peut ainsi développer une immunité dirigée contre eux : certaines personnes présentent donc une **immunité pré-existante** à la thérapie génique. Les anticorps neutralisants secrétés par les personnes immunisées détruisent les produits construits avec des AAV les empêchant d'être efficaces. Ces personnes ne pourront donc pas participer à des essais cliniques avec AAV. De la même façon, l'injection d'un produit de thérapie génique dans l'organisme entraine une réponse immunitaire qui limitera l'efficacité d'une ré-administration du produit.

- Dans le but d'améliorer l'efficacité de la thérapie génique, l'équipe de F. Mingozzi (Généthon) travaille depuis plusieurs années sur différentes façons de diminuer la réponse immunitaire d'un organisme exposé à un AAV. Après avoir réussi à inhiber temporairement la réponse immunitaire pré-existante avec un antioxydant synthétique ou à ré-administrer grâce à un immunosuppresseur un produit de thérapie génique chez l'animal, cette équipe explore maintenant une nouvelle piste : **nettoyer le sang des anticorps neutralisants spécifiques des AAV** par une technique de plasmaphérèse, qui -contrairement à la plasmaphérèse classique qui retient tous les types d'anticorps - va filtrer et ne retenir que les anticorps spécifiquement dirigés contre les AAV. Cette méthode a rendu possible l'administration de vecteurs AAV *in vivo,* à des souris au sang dépourvu d'anticorps anti-AAV grâce à ce procédé.
- Pour réduire la réponse immunitaire dirigée contre les AAV, cette équipe s'est également intéressée à **l'enzyme IdeS, une enzyme capable de dégrader des anticorps circulants**. Dans des modèles de souris présentant des anticorps contre les AAV, l'administration d'IdeS a permis de diminuer la quantité de ces anticorps et d'administrer de façon répétée un produit de thérapie génique avec un vecteur AAV.

Capsid-specific removal of circulating antibodies to adeno-associated virus vectors.
Bertin B, Veron P, Leborgne C, Deschamps JY, Moullec S, Fromes Y, Collaud F, Boutin S, Latournerie V, van Wittenberghe L, Delache B, Le Grand R, Dereuddre-Bosquet N, Benveniste O, Moullier P, Masurier C, Merten O, Mingozzi F.
Sci Rep. 2020 (Janvier). 10(1):864.

AAV Vector Immunogenicity in Humans: A Long Journey to Successful Gene Transfer.
Verdera HC, Kuranda K, Mingozzi *F.*
Mol Ther. 2020 (Janvier).

Engineering adeno-associated virus vectors for gene therapy.
Li C, Samulski RJ.
Nat Rev Genet. 2020 (Février).

IgG-cleaving Endopeptidase Enables in Vivo Gene Therapy in the Presence of anti-AAV Neutralizing Antibodies
C Leborgne, E Barbon, J M Alexander, H Hanby, S Delignat, D M Cohen, FCollaud, S Muraleetharan, D Lupo, J Silverberg, K Huang, L van Wittengerghe, B Marolleau, A Miranda, A Fabiano, V Daventure, H Beck, X M Anguela, G Ronzitti, S M Armour, S Lacroix-Desmazes, F Mingozzi
Nat Med. 2020 (Juin).

Choisir les domaines importants de la protéine SMN

Afin d'identifier les domaines de SMN important pour une thérapie génique, deux équipes américaines ont basé leur étude sur la comparaison de la séquence en acide aminé de SMN humaine avec celle d'autres espèces (xénope, mouche, *C. Elegans*…).

*Les **acides aminés** constituent une famille de petites molécules qui sont utilisées dans les cellules principalement pour fabriquer les protéines.*

- Elle a ainsi mis en évidence des **domaines très conservés** entre les différentes espèces au niveau des régions codées par les–exons 2, 3 et 6. Cependant, une thérapie génique avec une séquence synthétique correspondant à ces trois exons de SMN ne restaure que partiellement les manifestations cliniques de souris modèles de SMA modérée ou sévère. Ces résultats montrent que ces domaines conservés de SMN sont essentiels mais pas suffisants ; ils soulignent l'importance des autres domaines pour améliorer les signes cliniques.

Functional Characterization of SMN Evolution in Mouse Models of SMA
E Y Osman, M R Bolding, E Villalón, K A Kaifer, Z C Lorson, S Tisdale, Y Hao, G C Conant, J C Pires, L Pellizzoni, C L Lorson
Sci Rep. 2019 (Juillet). 9(1):9472.

Cibler les bons organes

Le Zolgensma® est le premier produit de thérapie génique (constitué d'un vecteur AAV transportant le gène *SMN1* qui code la protéine SMN) à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1 (SMA). Ce succès repose sur de nombreux travaux dont certains ont été menés par des chercheurs de l'Institut de Myologie et de Généthon qui avaient mis en évidence pour la première fois l'efficacité de cette thérapie génique par voie intraveineuse dans des souris modèles de SMA. Ils ont ensuite montré que l'injection intracérébrale de ce produit de thérapie génique aux souris permettait l'expression de la protéine SMN à la fois non seulement dans les motoneurones, mais également dans les tissus périphériques comme le muscle, le cœur et le foie.

- Pour mieux comprendre le rôle de la protéine SMN sur la survie des souris modèles de SMA, ces chercheurs, soutenus par l'AFM-Téléthon, ont mis récemment au point un autre produit de thérapie génique qui permet l'expression de SMN uniquement dans les neurones (et pas dans les tissus périphériques). Injecté par voie intracérébrale aux souris modèles, ce produit de thérapie génique ne parvient pas à restaurer aussi bien leurs symptômes et aussi longuement leur durée de vie.
- Ces résultats suggèrent que la protéine SMN dans les neurones est nécessaire mais pas suffisante : elle joue également un rôle important dans les tissus périphériques pour l'amélioration de l'état de santé des souris.

AAV9-Mediated Expression of SMN Restricted to Neurons Does Not Rescue the Spinal Muscular Atrophy Phenotype in Mice
A Besse, S Astord, T Marais, M Roda, B Giroux, F Lejeune, F Relaix, P Smeriglio, M Barkats, Maria G Biferi
Mol Ther. 2020 (Mai)

*Le **métabolisme** correspond à l'ensemble les réactions biochimiques des cellules qui assurent leur fonctionnement et leur maintien en vie. Le **métabolisme énergétique** concerne la partie du métabolisme qui produit l'énergie utilisable par les cellules.*

Mise en évidence d'anomalies du métabolisme lipidique

Une équipe de cliniciens et de chercheurs ont examiné le profil lipidique de 72 jeunes enfants atteints de SMA d'âge médian de 3,8 ans. Elle a mis en évidence **un défaut du métabolisme lipidique et une stéatose hépatique.**

▪ Cette équipe a cherché à savoir si ces défauts métaboliques étaient également retrouvés dans des modèles de souris atteintes de la maladie, l'un encore pré-symptomatique et l'autre à un âge symptomatique.
Leurs résultats montrent que les souris symptomatiques présentent, elles-aussi, une altération du métabolisme des acides gras. C'est la première fois que de telles anomalies sont décrites dans l'amyotrophie spinale proximale.
Les auteurs de conclure que les jeunes patients atteints de SMA sont plus susceptibles de développer une dyslipidémie et une stéatose hépatique que la population pédiatrique générale. Ils suggèrent la mise en place de recommandations nutritionnelles et de dépistage afin que ces anomalies métaboliques n'augmentent pas les troubles métaboliques et le risque cardiovasculaire des patients.

Abnormal Fatty Acid Metabolism Is a Core Component of Spinal Muscular Atrophy
M Deguise, G Baranello, C Mastella, A Beauvais, J Michaud, A Leone, R De Amicis, A Battezzati, C Dunham, K Selby, J Warman Chardon, H J McMillan, Y Huang, N L Courtney, A J Mole, S Kubinski, P Claus, L M Murray, M Bowerman, T H Gillingwater, S Bertoli, S H Parson, R Kothary
Ann Clin Transl Neurol. 2019 (Août). 6(8):1519-1532.

*Une **stéatose hépatique** est caractérisée par des dépôts de graisse excessifs dans le foie. Elle peut être due à une sur-consommation chronique d'alcool et évoluer en cirrhose du foie. Il existe des formes de stéatose hépatique non liée à la surconsommation d'alcool, qui sont favorisées par la présence d'un diabète, d'une obésité, d'une hypercholestérolémie....*

Les biphosphonates réduisent le risque de fractures

Dans la SMA, les enfants peu ou pas mobiles présentent une fréquence élevée de fractures des os longs et de tassements vertébraux.
▪ Des cliniciens américains ont publié leur expérience dans l'utilisation des biphosphonates par voie intraveineuse (pamidronate ou acide zolédronique) chez 8 patients atteints de SMA dont les trois quarts avaient une SMA de type I. La première perfusion a eu lieu à un âge médian de 6 ans et demi.
La densité minérale osseuse a été améliorée à un an de distance et pour ceux suivis pendant au moins deux ans, la fréquence des fractures a été significativement réduite.

Intravenous bisphosphonate therapy in children with spinal muscular atrophy.
Nasomyont N, Hornung LN, Wasserman H.
Osteoporos Int. 2019 (Décembre).

L'exercice de forte intensité, fatigant mais plus efficace chez la souris

Dans la SMA, la façon dont les cellules produisent et utilisent l'énergie est altérée. Cela se traduit par différents dysfonctionnements comme une intolérance au glucose, un excès de graisse dans le sang…
▪ Une équipe de chercheurs français a étudié pendant 10 mois dans des souris modèles de SMA modérée les effets de deux types d'exercices physiques : un entrainement de course à pied de faible intensité et un entrainement de natation de forte intensité.
Elle a montré que l'un comme l'autre a permis d'améliorer le métabolisme énergétique des souris, mais c'est **l'entrainement de natation de forte intensité** qui s'avère être le plus bénéfique. Ils suggèrent que, même s'il induit un niveau de fatigue élevé, un exercice de haute intensité serait bénéfique pour améliorer le métabolisme musculaire, en améliorant également la résistance à la fatigue de la vie courante. L'entrainement physique pourrait aussi être un traitement utilisé en compléments des thérapies visant à augmenter la production de la protéine SMN.

Low-Intensity Running and High-Intensity Swimming Exercises Differentially Improve Energy Metabolism in Mice With Mild Spinal Muscular Atrophy.

Houdebine L, D'Amico D, Bastin J, Chali F, Desseille C, Rumeau V, Soukkari J, Oudot C, Rouquet T, Bariohay B, Roux J, Sapaly D, Weill L, Lopes P, Djouadi F, Bezier C, Charbonnier F, Biondi O.
Front Physiol. 2019 (Octobre). 10:1258.

Avoir une activité sportive régulière, c'est bon pour le moral !

▪ Une étude multicentrique a été réalisée chez 67 patients atteints de maladie neuromusculaire (amyotrophie spinale proximale, myopathie de Duchenne ou Becker…) âgés de 13 à 49 ans dont 38 pratiquaient régulièrement une activité sportive. Les résultats publiés en avril 2020 ont mis en évidence que **la pratique d'une activité sportive régulière améliore l'estime de soi et la qualité de vie et diminue l'anxiété ou l'humeur dépressive.** Les auteurs concluent à l'intérêt de la pratique sportive en respectant toutefois les contre-indications notamment cardiaques.

Psychosocial impact of sport activity in neuromuscular disorders.
Vita GL, Stancanelli C, La Foresta S, Faraone C, Sframeli M, Ferrero A, Fattore C, Galbo R, Ferraro M, Ricci G, Cotti Piccinelli S, Pizzighello S, Filosto M, Martinuzzi A, Padua L, Trimarchi G, Siciliano G6, Mongini T, Lombardo ME, Berardinelli A, Vita G.
Neurol Sci. 2020 (Avril).

Une revue de la littérature sur la cognition

Dans la SMA, les performances cognitives de beaucoup d'enfants se situeraient au-dessus de la moyenne.

▪ Des chercheurs brésiliens ont effectué une revue de la littérature médico-scientifique sur ce sujet, à partir de bases de données bibliographiques internationales concernant les enfants atteints de SMA de type I à III. Ils ont retenu 9 études cliniques dont 4 émanaient d'équipes françaises.

▪ Il en ressort une cognition préservée dans la SMA de type II et III, avec parfois des observations d'enfants hyper-performants.

▪ En revanche, le doute subsiste pour la SMA de type I dans laquelle les acquisitions sont souvent entravées par de faibles interactions possibles avec l'environnement et des troubles moteurs de la sphère oro-pharyngée. D'autres études, prenant en compte le profil génétique des patients mais aussi les données d'enfants traités par nusinersen, restent à mener.

Cognitive performance of children with spinal muscular atrophy: A systematic review.
Polido GJ, de Miranda MMV, Carvas N, Mendonça RH, Caromano FA, Reed UC, Zanoteli E, Voos MC.
Dement Neuropsychol. 2019 (Octobre-Décembre). 13(4):436-443.

Des évènements médico-scientifiques internationaux

Ateliers de travail

▪ Le 13 juillet 2019, vingt-cinq experts venus d'Allemagne, Espagne, Italie, États-Unis, Royaume-Uni et Suisse se sont rencontrés à Rome (Italie) pour échanger sur les « *Outils de mesure rapportés par les patients* » dans la SMA. À cette occasion, un point sur les outils existants, évaluant principalement la qualité de vie des patients, a été réalisé.

Patient and Parent Oriented Tools to Assess Health-Related Quality of Life, Activity of Daily Living and Caregiver Burden in SMA. Rome, 13 July 2019
E Mercuri, S Messina, J Montes, F Muntoni, V A Sansone, all participants and the SMA PROM working group
Neuromuscul Disord. 2020 (Mai). 30(5):431-436.

▪ Du 12 au 14 mai 2019, dix-neuf experts (médecins, spécialistes du dépistage néonatal, généticiens, patients…) se sont réunis à Hoofdorp (Pays-Bas) dans le cadre d'un atelier de travail de *l'European Neuromuscular Centre (ENMC)* dédié au "*Dépistage néonatal dans la SMA*". Cet atelier a permis de faire un état des lieux des pratiques, des différents aspects (techniques, pratiques, économiques, éthiques...) du dépistage néonatal et des écueils qui restent à surmonter.
A l'issue du séminaire, les participants ont défini un programme de travail autour de sept thématiques. Il impliquera également d'autres médecins et chercheurs dans le but de collecter un socle de données solide, base de futures recommandations fondées sur des preuves.

244th ENMC international workshop: Newborn screening in spinal muscular atrophy May 10-12, 2019, Hoofdorp, The Netherlands.
Dangouloff T, Burghes A, Tizzano EF, Servais L; NBS SMA Study Group.
Neuromuscul Disord. 2019 (Novembre).

*L'**European Neuromuscular Centre (ENMC)** est une organisation internationale visant à soutenir la recherche dans le domaine des maladies neuromusculaires. Il organise régulièrement des rencontres internationales rassemblant scientifiques et cliniciens sur une thématique donnée.*
WEB www.enmc.org/

Congrès international de la *World Muscle Society*

Le Congrès international de la *World Muscle Society (WMS)* est un congrès annuel de référence sur les maladies neuromusculaires.
Lors de la 24ème édition qui s'est déroulé à Copenhague (Danemark) du 1er au 5 octobre 2019, chercheurs, médecins, étudiants ont pu échanger sur les dernières avancées dans les troubles métaboliques, les manifestations extra-musculaires et les traitements des maladies neuromusculaires. À cette occasion, plusieurs communications ont porté sur la SMA avec notamment des résultats du produit de thérapie génique Zolgensma®. De nombreux posters sur des études ou essais cliniques ont été présentés au cours de ces 5 jours de congrès.
▪ La prochaine édition aura lieu sous forme de vidéo-conférences du 30 septembre au 2 octobre 2020.
WEB www.wms2020.com/

Congrès Scientifique International de SMA Europe

Le 2e Congrès scientifique international de SMA Europe a eu lieu du 5 au 7 février 2020 au Génocentre d'Évry. Il a réuni 600 experts internationaux et représentants des associations de malades européennes pour échanger sur les dernières avancées dans la SMA tant d'un point de vue clinique (prise en charge de la maladie, résultats d'essais cliniques…) que scientifique rôle de SMN, des marqueurs biologiques, pistes thérapeutiques, double traitement…). Des premiers résultats de l'enquête SMA Europe (EUPESMA)

***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/

pour évaluer les attentes des patients et l'impact de la maladie ont été présentés.

Impactés par le Covid-19

En 2020, la pandémie de la Covid 19 a fortement perturbé la tenue de nombreux congrès. Certains évènements ont alors adopté un format virtuel (e-congrès), à l'exemple :

▪ Le **Congrès annuel de l'Académie américaine de neurologie (AAN)** aurait dû se dérouler du 25 avril au 1er mai. Le site internet de l'académie recueille cependant les résumés des présentations qui étaient prévues au programme de ces journées, y compris dans la SMA avec des résultats d'essais cliniques du nusinersen, du Zolgensma®…

WEB www.aan.com/conferences/annual-meeting/

▪ La **Conférence internationale annuelle de l'association *Cure SMA*** s'est déroulée du 10 au 12 juin 2020 sous forme de vidéo-conférences. Malgré ce format inédit, elle a réuni en ligne des chercheurs, cliniciens, firmes pharmaceutiques du monde entier autour de sujets portant notamment sur les traitements et les soins multidisciplinaires.

*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/

*
* *

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

WEB www.afm-telethon.fr > Voir toutes les actus > Maladies