

# AMYOTROPHIE SPINALE INFANTILE

## (R)ÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE

DARON A (1), DELSTANCHE S (2), DANGOULOFF T (1), SERVAIS L (1, 3)

**RÉSUMÉ :** L'amyotrophie spinale est une maladie neuromusculaire autosomique récessive qui, dans sa forme la plus précoce et la plus sévère, constitue la cause génétique la plus fréquente de décès chez l'enfant, en raison de ses complications respiratoires. Elle est caractérisée par la mort prématurée des neurones moteurs de la moelle épinière, responsable d'une faiblesse et d'une atrophie musculaire progressive. Longtemps considérée comme incurable, cette pathologie a connu, au cours de ces deux dernières années, une véritable révolution thérapeutique, changeant ainsi radicalement la vision que l'on pouvait avoir de la maladie, mais également de sa prise en charge, et ouvrant la voie à de nouveaux défis.

**MOTS-CLÉS :** *Amyotrophie spinale - Traitements - Screening néonatal*

### INFANTILE SPINAL MUSCULAR ATROPHY : THERAPEUTIC (R)EVOLUTION

**SUMMARY :** Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neuromuscular disorder. The infantile form is the most common genetic cause of infantile death due to respiratory insufficiency. The disorder is caused by the premature death of motor neurons of anterior horn, leading to progressive weakness and muscular atrophy. Longtime considered as untreatable, the pathology knew a real revolution during the last two years. Views on this terrible disease have completely changed, changing, therefore, the management of the patients and constituting new challenges.

**KEYWORDS :** *Spinal muscular atrophy - Treatments - Newborn screening*

## INTRODUCTION

L'amyotrophie spinale (SMA) est une maladie génétique, à transmission autosomique récessive, caractérisée par la dégénérescence des motoneurones alpha au sein de la moelle épinière. La maladie est liée à une mutation du gène SMN1 sur le chromosome 5 (5q13.2), empêchant ainsi la synthèse de la protéine SMN (Survival Motor Neuron), protéine de survie du motoneurone (1). La mutation la plus fréquente (95 % des cas) consiste en une délétion homozygote de l'exon 7, environ 5 % des patients pouvant présenter une délétion sur un allèle et une mutation ponctuelle sur l'autre allèle. L'être humain possède également un nombre variable de copies d'un gène très proche, SMN2, dont la séquence est pratiquement identique à SMN1, mais dont la modification d'une paire de bases dans l'exon 7 mène à son épissage quasi systématique, entraînant alors la synthèse d'une protéine tronquée non fonctionnelle SMN $\Delta$ 7. La gravité de la SMA dépend, en partie mais largement, du nombre de copies de SMN2 : deux copies menant le plus souvent à la forme la plus sévère et quatre copies, ou plus, à la forme la plus tardive. D'autres gènes régulateurs ainsi que des mutations dans SMN2 peuvent moduler le phénotype.

La protéine SMN, exprimée dans le cytoplasme et le noyau de toutes les cellules, est

impliquée dans l'épissage du pré-ARNm et l'assemblage des complexes ribonucléoprotéiques qui sont transportés activement dans les axones, jouant un rôle dans la croissance et la maintenance axonales (2). Ce déficit protéique entraîne non seulement la dégénérescence motoneuronale, mais également des anomalies de formation et de la maturation de la jonction neuromusculaire (3).

La maladie se présente sous la forme d'une perte de force musculaire avec installation d'une paralysie progressive, y compris au niveau des muscles respiratoires. La faiblesse musculaire, d'abord proximale, l'hypotonie, l'amyotrophie, l'aréflexie et les fasciculations linguales constituent les signes cliniques caractéristiques de cette pathologie.

Les phénotypes cliniques ont été regroupés en 5 formes différentes (de 0 à IV) (4), en fonction de la sévérité de la maladie et de l'âge de début.

- Les patients atteints de la forme 0, gravissime, présentent des symptômes dès la naissance ou même déjà *in utero* et décèdent rapidement.

- La forme la plus fréquente, sévère, appelée type I ou «maladie de Werdnig-Hoffman» (SMA1), se manifeste durant les 6 premiers mois de vie. Sans assistance respiratoire, l'enfant atteint d'amyotrophie spinale de type I décède généralement durant les deux premières années (5). Il s'agit de la cause génétique la plus fréquente de mortalité chez l'enfant dont la prise en charge, jusqu'il y a peu, était exclusivement palliative.

- L'amyotrophie spinale de type II, ou «intermédiaire» (SMA2), se manifeste un peu plus tardivement, entre l'âge de 6 et 18 mois. Ces patients acquièrent la station assise autonome,

(1) Service de Pédiatrie, Centre de Références des Maladies Neuromusculaires, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Neurologie, Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires, CHU Liège, Belgique.

(3) Institut I-Motion, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France.

mais pas la marche; leur espérance de vie est moindre que celle de la population générale.

- Le type III, ou «maladie de Kugelberg-Welander» (SMA3), génère des symptômes après l'âge de 18 mois. Les patients acquièrent la marche, mais peuvent perdre cette capacité; leur espérance de vie est normale. Les amyotrophies spinales de type II et de type III constituent deux causes de handicap sévère chez l'enfant et chez l'adulte et représentent un coût social important estimé, respectivement, à 7,5 et 5,7 millions d'euros (6), ainsi qu'une charge significative pour les familles (7).

- Le type IV, également appelé «forme adulte» (SMA4), se manifeste durant la 2<sup>ème</sup> ou la 3<sup>ème</sup> décennie de vie. Chez ces patients, la marche est préservée à l'âge adulte.

Toutes formes confondues, la SMA touche un enfant sur 10.000, soit 12 nouveaux patients en Belgique chaque année.

## HISTOIRE D'UNE RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE

Jusqu'en 2017, la maladie était considérée comme incurable et aucun traitement n'était disponible. De nombreux essais thérapeutiques ont été réalisés, pendant des années, sans succès notable.

Des standards de soins ont été établis en 2007 (8) pour ces patients reposant essentiellement sur des soins supportifs : prise en charge nutritionnelle, assistance ventilatoire, prise en charge orthopédique (scoliose), vaccination,

suivi psycho-social et soins palliatifs. Les standards de soins ont été adaptés en 2018 (9, 10), et incluent désormais la prise en charge en situation aiguë, la médication, les aspects éthiques, et l'implication d'autres organes.

Différentes stratégies thérapeutiques ont, depuis, été identifiées (Tableau I) : augmenter la production de protéine SMN fonctionnelle en régulant l'épissage de l'ARN messager de SMN2, en amplifiant l'expression du gène SMN2; apporter un nouveau gène SMN1 (thérapie génique); stabiliser la protéine SMNΔ7 et la rendre plus fonctionnelle; et, enfin, administrer des substances neuroprotectrices susceptibles de prolonger la vie des motoneurons (14). Une autre approche consiste à cibler également les muscles, par exemple avec un inhibiteur de la myostatine (11) ou activateur de la troponine, afin de stimuler leur développement ou leur endurance.

Les thérapies ont rapidement évolué au cours de ces dernières années, changeant radicalement le regard sur cette maladie. De ces évolutions est née une réelle Révolution. D'une maladie mortelle dans la petite enfance, ou laissant de graves séquelles motrices, nous constatons qu'un traitement précoce en modifie considérablement l'évolution.

Le premier traitement à avoir prouvé son efficacité et à avoir été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA), puis l'Agence Européenne du Médicament (EMA), est le nusinersen (Spinraza®). Ce médicament innovant a été récompensé par le prix Galien 2017 en Belgique. Il s'agit d'un oligonucléotide anti-sens, adminis-

**Tableau I. Nouvelles approches thérapeutiques dans l'amyotrophie spinale.**

Traitements	Firme	Mode d'action	Administration	Etudes cliniques	Approbation FDA/EMA
Nusinersen/ Spinraza®	Ionis/Biogen	Oligonucléotide anti-sens, modification épissage SMN2	Intrathécale, dose de charge (4 doses) puis 1 injection/4 mois	Phases 1-2-3 (15) (17) Phase 3 présymptomatique en cours (18)	FDA 12/2017 EMA 04/2018
RG7916/ risdiplam	PTC Therapeutics/ Roche	Petite molécule, modification épissage SMN2	Orale, 1x/jour	Phase 1 (22) Phases 2-3 en cours NCT0291348 NCT02908685	/
LMI070/ branaplam	Novartis	Petite molécule, modification épissage SMN2	Orale	Phases 1- 2 en cours NCT02268552	/
AVXS-101	AveXis	Thérapie génique, vecteur viral AAV9	Injection unique IV ou intrathécale	Phases 1-2-3 en cours (23) NCT03461289 NCT03505099	/
Olésoxime	Trophos/Roche	Neuroprotecteur	Orale	Arrêt du développement après phase 3 (14)	/
CK-2127107/ redelsemtiv	Cytokinetics	Activateur du complexe de la troponine, améliore la contraction musculaire	Orale	Phase 2 en cours NCT02644668	/

tré par voie intrathécale de manière répétée (J0, J15, J30, J60 puis 1 fois tous les 4 mois). L'étude ENDEAR (15) a montré que la survie sans ventilation permanente (61 % de survie dans le groupe traité contre 32 % dans le groupe non traité) et la fonction motrice étaient améliorées chez des nourrissons atteints d'amyotrophie spinale de type I traités avant l'âge de 7 mois. Des progrès moteurs plus modestes ont été notés chez les patients plus âgés (16). Un essai de phase 3 randomisé et contrôlé a également permis de démontrer l'efficacité et la sécurité du produit dans l'amyotrophie spinale de type II (17). D'autres études, encore non publiées, semblent aussi suggérer l'efficacité du Spinraza® dans le type III, surtout dans les formes pré-symptomatiques (18). De nombreuses questions demeurent néanmoins quant à la prise en charge des patients présentant une forme plus sévère et plus précoce ainsi que chez les patients présentant une arthrodèse pour lesquels différentes techniques ont été proposées (19).

Le risdiplam, petite molécule qui modifie l'épissage de SMN2 (20-22), est également à l'étude chez des patients atteints de SMA I, II et III. Les résultats préliminaires, présentés oralement mais non encore publiés, montrent une amélioration des scores de fonction motrice chez les patients avec SMA de type I et type II, sans effet secondaire majeur. Un atout de ce traitement est son administration facile, orale quotidienne mais également systémique. Des résultats complémentaires sont attendus dans les prochains mois, notamment en termes de sécurité d'utilisation.

La thérapie génique consiste à apporter un gène SMN transporté par un vecteur viral AAV9.

L'avantage majeur de la technique est lié au fait qu'une seule injection intraveineuse suffit pour une expression systémique de la protéine SMN. Une première étude de phase 1 a montré une amélioration clinique motrice significative chez les patients présentant une SMA de type I (23). Une étude confirmatoire est en cours chez les patients avec SMA de type I, ainsi qu'une étude de cohorte chez les patients pré-symptomatiques et les patients avec SMA de type II.

## DÉFIS DU FUTUR

Tous les développements cliniques, quelle que soit l'approche, convergent pour démontrer l'importance d'un traitement précoce, et même pré-symptomatique, pour en optimiser les effets (6, 9). Dans cette optique, le dépistage précoce des patients est évidemment une priorité. Plusieurs programmes pilotes à Taïwan, aux Etats-Unis (24), mais également à Liège, ont

vu le jour. Ainsi, l'ensemble des nouveau-nés liégeois, et bientôt wallons, sont dépistés à la naissance depuis mars 2018. Les défis du futur seront donc immanquablement liés à ce dépistage néonatal systématique et à l'instauration précoce de traitement, ce qui devrait avoir des implications économiques non négligeables, réduisant ainsi la morbi-mortalité et les coûts liés à cette maladie neurodégénérative.

En outre, l'arrivée de nouvelles thérapies nous a conduit à repenser globalement la prise en charge des patients, faisant parallèlement émerger de nouveaux phénotypes. L'exemple type est la dissociation chez les patients avec SMA de type I traités entre l'amélioration motrice, qui peut être rapide et impressionnante, et l'évolution respiratoire et bulbaire, beaucoup plus lente. Nous voyons aujourd'hui de jeunes patients avec SMA de type I traités, présentant une amélioration constante de leur fonction motrice et dépassant les patients avec SMA de type II non traités, mais nécessitant une ventilation non invasive, voire parfois invasive, témoignant d'une atteinte respiratoire plus sévère que chez les patients avec SMA de type II. De la même façon, les patients avec SMA de type II traités peuvent acquérir la marche, tout en présentant une scoliose sévère, rarement observée chez les patients avec SMA de type III ambulants. La prise en charge de cette scoliose, avec le risque sur l'ambulation, est un véritable dilemme thérapeutique.

La réadaptation de nos patients doit davantage être basée sur le développement musculaire et la lutte contre les rétractions. Le suivi nutritionnel est crucial dans la prise en charge, veillant à des apports énergétiques et protéiques suffisants, mais aussi à une supplémentation en calcium et vitamine D pour combattre la décalcification osseuse et le risque fracturaire (9, 10). Le travail de réhabilitation et la prise en charge globale de ces patients doivent donc être réalisés, non plus dans l'optique d'une maladie neurodégénérative irrémédiable, mais bien dans celle d'une trajectoire lentement positive.

La combinaison de différentes approches thérapeutiques permettra peut-être d'optimiser les bénéfices de celles-ci et nécessitera, dès lors, d'autres essais cliniques. Les combinaisons les plus rationnelles semblent être les thérapeutiques dirigées vers les motoneurons (AVXS101, nusinersen, risdiplam...) et celles dirigées vers le muscle (anti-myostatine, inhibiteur de la troponine).

Une des questions principales est celle de l'utilisation et de l'enchaînement éventuel des thérapies chez les patients détectés en scree-

ning néonatal. L'objectif chez ces patients est, en effet, d'atteindre la normalité ou la quasi normalité du développement moteur. Ils constitueront, donc, la population idéale pour estimer la durée d'action de la thérapie génique. Sur base de quels critères devront-ils bénéficier d'une thérapie additionnelle, après combien de temps, avec quel bénéfice éventuel, autant de questions pour lesquelles plusieurs années d'observation seront nécessaires.

L'identification de patients atteints fera aussi émerger la réflexion et le questionnement éthique autour des porteurs sains, et ce, particulièrement dans le contexte où le prix élevé du médicament rend hypothétique le caractère pérenne d'un système de remboursement à vie. Enfin, les progrès observés dans cette maladie, préalablement considérée comme incurable, ouvrent la voie à des développements dans d'autres maladies, en validant chez l'homme la technologie de transfert de gène, ou en constituant un premier exemple de screening néonatal génétique.

## BIBLIOGRAPHIE

- Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al.— Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*, 1995, **80**, 155-165.
- McGovern VL, Iyer CC, Arnold WD, et al.— SMN expression is required in motor neurons to rescue electrophysiological deficits in the SMNΔ7 mouse model of SMA. *Hum Mol Genet*, 2015, **24**, 5524-5541.
- Kariya S, Park GH, Maeno-Hikichi Y, et al.— Reduced SMN protein impairs maturation of neuromuscular junction in mouse model of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*, 2008, **17**, 2552-2669.
- Kolb SJ, Kissel JT.— Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*, 2015, **33**, 831-846.
- Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al.— Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*, 2014, **83**, 810-817.
- Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, et al.— Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, **11**, 58.
- Chabanon A, Seferian AM, Daron A, et al.— Prospective and longitudinal natural history of patients with Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: baseline data NatHis-SMA study. *PLoS One*, 2018, **13**, e0201004.
- Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al.— Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*, 2007, **22**, 1027-1049.
- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al.— Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*, 2018, **28**, 103-115.
- Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al.— Diagnosis and management of spinal muscular atrophy : Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*, 2018, **28**, 197-207.
- Mariot V, Joubert R, Hourdé C, et al.— Downregulation of myostatin pathway in neuromuscular diseases may explain challenges of antimyostatin therapeutic approaches. *Nat Commun*, 2017, **8**, 1859.
- Singh P, Liew WKM, Darras B.— Current advances in drug development in spinal muscular atrophy. *Curr Opin Pediatr*, 2013, **25**, 682-688.
- Wadman RI, Bosboom WM, van der Pol WL, et al.— Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, **4**, CD006282.
- Bertini E, Dessaud E, Mercuri E, et al.— Safety and efficacy of olesoxime in patients with type 2 or non-ambulatory type 3 spinal muscular atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2017, **16**, 513-522.
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al.— Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*, 2017, **377**, 1723-1732.
- Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A et al.— Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. *Neurology*, 2018, **91**, e1312-e18.
- Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA et al.— Nusinersen versus Sham Control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Eng J Med*, 2018, **378**, 625-635.
- Bertini E, Hwu WL, Reyna SP, et al.— Efficacy and safety of nusinersen in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): Interim results from the NURTURE study. *Eur J Paediatr Neurol*, 2017, **21**, e14.
- Gidaro T, Servais L.— Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol*. 2018, doi: 10.1111/dmnc.14027. Epub 2018 Sep 17.
- Naryshkin NA, Weetal MA, Dakka A, et al.— Motor neuron disease, SMN2 splicing modifiers improve motor function and longevity in mice with spinal muscular atrophy. *Science*, 2014, **345**, 688-693.
- Ratni H, Ebeling M, Baird J, et al.— Discovery of risdiplam, a selective survival motor neuron-2 (SMN2) gene splicing modifier for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA). *J Med Chem*, 2018, **61**, 6501-6517.
- Sturm S, Günther A, Jaber B, et al.— A phase 1 healthy male volunteer single escalating dose study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of risdiplam (RG7916, RO7034067), a SMN2 splicing modifier. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, doi:10.1111/bcp13786. Epub 2018 Oct 10.
- Lowes L, Al-Zaidy S, Shell R, et al.—AVXS-101 phase 1 gene therapy clinical trial in SMA Type 1: patients treated early with the proposed therapeutic dose were able to sit unassisted at a younger age. *Neuromuscul Disord*, 2017, **27**, S208-S209.
- Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, et al.— Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med*, 2018, **20**, 608-613.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr A. Daron, Service de Neuropédiatrie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.

Email : aurore.daron@chrcitadelle.be