

# Amyotrophie spinale 5q : nouveau traitement par un oligonucléotide antisens

## En bref

Marie-Caroline HUSSON

Rédactrice en chef

### En bref

L'amyotrophie spinale avec délétion 5q (SMA pour *Spinal Muscular Atrophy*) ou amyotrophie spinale proximale est une [maladie orpheline grave](#). Cette maladie [autosomique récessive](#), la plus fréquente dans le monde après la mucoviscidose, est due à une anomalie génétique homozygote au niveau du chromosome 5q, sur le gène de survie du motoneurone SMN1. Elle peut être décrite comme une dégénérescence des motoneurons de la corne antérieure de la moelle épinière entraînant une faiblesse musculaire progressive et symétrique.

Elle présente 4 types de sévérité en fonction de l'âge :

- type I ou maladie de Werdnig-Hoffmann : le plus sévère, concerne la moitié des malades atteints ; sans intervention, les signes cliniques apparaissent avant 6 mois et l'espérance de vie est de 2 ans ;
- type II : les signes cliniques apparaissent entre 7 et 18 mois ; avec une prise en charge adéquate, 70 % des malades sont en vie à l'âge de 25 ans ;
- type III ou maladie de Kugelberg-Welander : les signes cliniques apparaissent après 18 mois et le tableau clinique est hétérogène ;
- type IV : les signes cliniques apparaissent après 18 ans, l'évolution est lente, avec une espérance de vie normale.

Le diagnostic est d'abord clinique, avec recherche de fasciculations. Un test génétique doit être pratiqué après un examen clinique orientant vers une amyotrophie spinale proximale. Le diagnostic prénatal est réservé aux couples ayant déjà un enfant atteint de SMA ou à ceux dont les deux partenaires ont un test de dépistage des porteurs sains positif.

La prise en charge était jusqu'à l'arrivée du nusinersen - oligonucléotide antisens empêchant l'épissage alternatif de l'ARN pré-messager du gène SMN2 - uniquement symptoma-

tique. En France, l'ANSM lui a octroyé une ATU nominative à partir de septembre 2016 puis une ATU de cohorte à partir de mai 2017. L'AMM européenne a été obtenue en mai 2017. En 2018, la Commission de la Transparence a donné un avis favorable à sa prise en charge dans un périmètre restreint : SMR important dans les SMA de types I, II et III, mais insuffisant dans la SMA de type IV. Dans les SMA de types I et II, l'ASMR est modérée (III). [Le nusinersen doit être réservé, en 1<sup>ère</sup> intention, aux SMA de type I dont les symptômes ont débuté après l'âge de 3 mois, et aux SMA de type II.](#) Dans la SMA de type III, il n'y a pas d'ASMR (ASMR V).

La dose recommandée est de 12 mg par administration intrathécale. Le traitement doit débuter le plus tôt possible après le diagnostic.

Différentes échelles permettent d'évaluer l'histoire naturelle de la maladie ou les effets d'un traitement : HINE (*Hammersmith Infant Neurological Examination*), CHOP INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*), HFMSE (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*), MFM (*Motor Function Measure*).

Au niveau européen, un [Early Access Program](#) (EAP) débuté en septembre 2016, a inclus 426 malades de 18 pays dont 91 en France au 30 juin 2017.

Deux autres thérapies sont à l'étude en phase II et/ou III :

- thérapie génique dans la SMA de types I et II (AVXS-101), visant à remplacer le gène SMN manquant ou défectueux ;
- modulateur de l'épissage du gène SMN2, par voie orale, développé chez des nourrissons âgés de 3 à 7 mois atteints de SMA de type I (risdiplam, RG7916).

Mots-clés : amyotrophie spinale proximale, anomalie génétique, maladie autosomique récessive, maladie orpheline, nusinersen, oligonucléotide antisens.

### Abstract. Spinal muscular atrophy 5q: new treatment with an antisense oligonucleotide

Spinal Muscular Atrophy (SMA) or proximal spinal muscular atrophy is an [orphan disease](#). This [autosomal recessive disease](#), the most common in the world after cystic fibrosis, is due to a homozygous genetic abnormality at chromosome 5q, on the motor neuron survival gene SMN1. It can be described as a degeneration of motor neurons in the anterior horn of the spinal cord resulting in progressive and symmetrical muscle weakness.

It presents 4 types of severity according to the age:

- type I or Werdnig-Hoffmann's disease: the most severe, concerns half of the patients affected; without intervention, clinical signs appear before 6 months and life expectancy is 2 years;
- type II: clinical signs appear between 7 and 18 months; with adequate care, 70% of patients are alive at the age of 25;
- type III or Kugelberg-Welander disease: clinical signs appear after 18 months and the clinical picture is heterogeneous;
- type IV: clinical signs appear after 18 years, the evolution is slow, with a normal life expectancy.

The diagnosis is first clinical, with research of fasciculations. A genetic test must be performed after a clinical examination directed towards a proximal spinal amyotrophy. Prenatal diagnosis is reserved for couples who already have a child with ADS or who have both partners tested positive for healthy carriers.

Management was only symptomatic until the arrival of the nusinersen - antisense oligonucleotide preventing alternative

splicing of the pre-SMN2 gene-only RNA. In France, the ANSM granted it agreements for temporary use from September 2016. The European marketing authorisation was obtained in May 2017. In 2018, the Transparency Committee gave a favorable opinion for its coverage within a restricted area: [nusinersen should be reserved, in the first intention, for type I ADMs whose symptoms started after the age of 3 months, and type II ADMs.](#) The recommended dose is 12 mg per intrathecal administration. Treatment should begin as soon as possible after diagnosis.

Different scales can be used to assess the natural history of the disease or the effects of treatment: HINE, CHOP INTEND, HFMSE, and MFM.

At the European level, an Early Access Program started in September 2016, and included 426 patients from 18 countries, including 91 in France at 30 June 2017.

Two other therapies are under study in phase II and / or III:

- gene therapy in type I and II ADS (AVXS-101), to replace the missing or defective SMN gene;
- SMN2 gene splicing modulator, orally, developed in 3- to 7-month-old infants with type I ADS (risdiplam, RG7916).

Keywords: antisense oligonucleotide, autosomal recessive disease, genetic abnormality, nusinersen, orphan disease, spinal muscular atrophy.