



**HAL**  
open science

# Etude ouverte monocentrique d'efficacité du nusinersen à 1 an dans l'amyotrophie spinale infantile de type 1 et 2

Marie Alexandrini

## ► To cite this version:

Marie Alexandrini. Etude ouverte monocentrique d'efficacité du nusinersen à 1 an dans l'amyotrophie spinale infantile de type 1 et 2. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297460

**HAL Id: hal-03297460**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297460v1>**

Submitted on 23 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

## **THÈSE**

pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Marie ALESANDRINI**

le 22 octobre 2018

### **Etude ouverte monocentrique d'efficacité du nusinersen à 1 an dans l'amyotrophie spinale infantile de type 1 et 2**

Membres du jury:

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel RAFFO

Juges : Madame le Professeur Louise TYVAERT  
Monsieur le Professeur Patrick VAN BOGAERT

Juge et directeur de thèse : Monsieur le Docteur Julien DURIGNEUX



**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne**  
Pr Laure JOLY

2018

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** /

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUÉL

*Président du Conseil Scientifique :* Pr Jean-Michel HASCOET

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -  
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -  
Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE -  
Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc  
GEORGE - Alain GERARD

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe  
HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER -  
Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques  
LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude  
MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET  
- Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude  
PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU

Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques  
ROLAND

Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON -  
Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul  
VERT - Hervé VESPIGNANI

Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE  
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François  
KOHLER

Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD  
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel  
CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY  
Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 3<sup>e</sup> sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian  
RABAUD

### 46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur  
Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

## **48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

### **2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

### **3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

### **4° sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

## **49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER  
Professeure Louise TYVAERT

### **2° sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

### **3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

### **4° sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

### **5° sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

## **50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

### **2° sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

### **3° sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

### **4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

## **51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

### **2° sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

### **3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

### **4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

## **52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

### **3° sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

### **4° sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

## **53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

### **2° sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

**3° sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2° sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2° sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

**MÂÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER

**44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2° sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section :** (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2° sous-section** (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

**3° sous-section** (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section :** (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

**2° sous-section :** (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4° sous-section :** (*Génétiq*ue)

Docteure Céline BONNET

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1° sous-section :** (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

**2° sous-section :** (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

**3° sous-section :** (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>re</sup> sous-section :** (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

**4° sous-section :** (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3° sous-section :** (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4° sous-section :** (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section :** (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

**53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2° sous-section :** (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT

**3° sous-section :** (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**4° sous-section :** (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

**5° sous-section :** (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section :** (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER



**7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

**66° Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

**69° Section : NEUROSCIENCES**

Madame Sylvie MULTON

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

**A notre Maître et Président du jury,  
Monsieur le Professeur Emmanuel RAFFO,  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Neurologie Pédiatrique,**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre thèse et en jugeant de notre travail.

Nous vous sommes reconnaissants pour la confiance que vous nous avez témoignée pour ce travail et pour votre accompagnement tout au long de ces quatre années d'internat et dans la préparation de la suite.

Veillez trouver ici, l'expression de notre plus grande gratitude et de notre plus profond respect.

**A notre Maître et Juge,**

**Madame le Professeur Louise TYVAERT,**

**Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Neurologie,**

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici, l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.

**A notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Patrick VAN BOGAERT,**

**Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Neurologie Pédiatrique,**

Nous vous prions de recevoir nos sincères remerciements pour tous les efforts que vous avez fournis envers la nouvelle arrivante que j'étais, que ce soit concernant ce travail ou la suite de ma carrière.

**A mon Maître et Juge,**

**Monsieur le Docteur Julien DURIGNEUX,**

**Praticien Hospitalier en Neurologie Pédiatrique,**

Merci de m'avoir accompagné tout au long de la réalisation de ce projet. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et ta patience. Je n'aurais pu souhaiter meilleur directeur. J'espère que nous aurons encore l'occasion de travailler ensemble à l'avenir.

**A mes parents**, sans qui je ne serai pas là, forcément. Merci de m'avoir offert une culture générale et un intérêt pour elle, même lorsque je n'en voulais pas. Merci à ma mère pour me prouver que l'altruisme n'est pas mort et à mon père pour m'avoir transmis un certain goût de la justice ou plutôt, de ce qui est juste. Je pense que mon intérêt pour la médecine et son « Primum non nocere », découle en partie du «ne faites pas à autrui ce que vous ne voulez pas qu'on vous fasse » que vous m'avez inculqué, plus ou moins consciemment sans doute.

**A mes sœurs** dont j'envie le goût des langues étrangères et les capacités d'indépendance et d'autonomie. Claire, grâce à laquelle j'ai dû apprendre l'art d'arrondir les angles, merci pour tes corrections. Lucie, ta délicatesse et ta gentillesse, merci pour ta patience. Merci pour les rigolades de jeunesse et j'espère sincèrement qu'il y en aura d'autres.

**A Guillaume**, mon cœur, ma tête et mes bras. Toi, la bonne étoile. Qui croit en moi bien plus que moi-même. Qui m'a soutenu ou plutôt supporté voire même subi au cours de toutes ces étapes des études médicales qui représentaient pour moi autant d'épreuves à surmonter. On change de ville et même si on doit recommencer, tu sais que j'irais où tu iras, qu'importe la place, qu'importe l'endroit. J'ai la chance d'avoir trouvé un mec mortel, qui sait me donner des ailes, un mec fidèle. Je pourrais continuer à t'en( )chanter pendant des pages mais toi-même tu sais. Enfin ce que je veux dire c'est que sans être dépendants, sans trop se retenir, ça peut finalement, arriver de s'appartenir.

**A Clémentine**, la vraie la seule. Quand vous avez la chance qu'elle vous offre son amitié c'est pour longtemps, et même pour toujours j'espère. Malgré les chemins qui ont pu nous éloigner et mon manque de réactivité téléphonique et carte postale, je n'ai pas prévu de me passer de toi avant longtemps !

**A Perrine**, pour les scouts, le lycée, les WE à Berck, Lyon et le reste. Et si on ne peut pas être d'accord sur tout, alors j'espère que nous aurons encore de nombreux désaccords et surtout de nouvelles aventures.

**A Charlotte**, BN, pour ton authenticité malgré les nombreux changements depuis le lycée. Et puis aussi, pour tous tes podcasts (promis je les écouterai un jour !). Et j'espère que nous ne sommes plus des filles perdues, cheveux gras.

**A Juliette**, dont l'amitié ne fait que se renforcer avec le temps qui passe. Merci pour tes nombreux accueils chaleureux à Paris (et merci à Syndo !).

**Aux boules de feu**, parce qu'il n'y a pas de saison pour que vive la musique au fond, pas de saison pour que vive le son. Un bisou particulier à Valoche, tonton Marco, Tomi, Virgule, Peyo et Barap, mes vieux à moi. Et pour ceux qui veulent voir leur nom écrit, vous regarderez la thèse de Schnappi. Fanfare et déguisements, j'vous aime p.....

**Aux Copines**, on s'est quittées mais on va bientôt se retrouver. A Elodie d'abord, pour ses 4 ans au Donjon. Margot (une sorte d'influenceuse pour moi), Armelle (et ses besoins de massage), Domitille (la Trinité et les blagues salaces), Valentine (son sourire et ses doutes), Hélène (qui m'a transmis son envie de voyages), Léa (son rire et sa joie de vivre), et Sophie (toujours de bon conseil). Plein de nouvelles choses à venir j'espère.

**A Marion, Pauline, Martin et Florian.** Les amis de mon ami sont mes amis.

**A Jocelyn**, la plus chouette des rencontres nancéiennes. On s'éloigne de la Lorraine mais on se rapproche de Belle-Ile ! Merci pour toutes ces soirées et pour le « soutien moral » apporté à Guillaume en mon absence.

**Aux internes de pédiatrie**, Mathilde, Mathilde, Lucille, Marion, Eva, Doriane, Hélène, Laurélia, Marie et Caroline. J'aurais souhaité vivre plus de choses avec vous. Pour celles qui auraient besoin d'un toit le temps d'un congrès ou d'un DIU dans l'Ouest, la porte est ouverte.

Et aussi à Marguerite Nathan et Marie et tous les petits jeunes qui ont su offrir un nouveau souffle et un esprit plus détendu à la pédiatrie lorraine. Et merci à l'AJP.

**Aux internes de Thionville** de l'été 2015 pour une ambiance comme on les aime.

**A Calina** pour son immense gentillesse et sa compagnie en cours.

**Au Dr Claire Bilbault** pour m'avoir soutenue quand j'en avais besoin et montré la neuropédiatrie comme je l'aime.

**Au Dr Bonnemains** pour le chocolat, les déjeuners et surtout la gentillesse et l'écoute (Vademecum !).

**Aux équipes** des services de pédiatrie de Forbach et Thionville, d'hémato-pédiatrie et de réa péd de Nancy, et aux techniciennes EEG de Nancy.

**A l'équipe de Neuropédiatrie d'Angers**, qui m'a accueillie avec beaucoup de gentillesse et avec qui j'aurais la joie de travailler de nouveau. Un service à taille humaine et un service humain tout court. Et merci à Cindy, Coralie et Marie pour ces 6 mois bien agréables dans la douceur angevine.

## SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et

je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».



## Table des matières

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| Introduction .....                 | 17 |
| 1. Introduction .....              | 17 |
| 2. Hypotonie néonatale .....       | 17 |
| 3. Amyotrophie spinale .....       | 19 |
| 4. Tentatives thérapeutiques ..... | 21 |
| 5. Nusinersen .....                | 22 |
| ARTICLE.....                       | 24 |
| INTRODUCTION.....                  | 24 |
| METHODS .....                      | 25 |
| RESULTS .....                      | 27 |
| DISCUSSION .....                   | 32 |
| Conclusion .....                   | 36 |
| Références .....                   | 38 |

## Liste des abréviations

**SMA** Amyotrophie spinale infantile

**SMN 1&2** Survival motor neuron 1 & 2

**SMN protein** Survival motor neuron protein

**ARNm/mRNA** ARN messenger

**ASO** oligonucléotide anti-sens

**HINE-2** Hammersmith Infant Neurological Exam section 2

**CHOP-INTEND** Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders

**HFMSE** Expanded Hammersmith Functional Motor Scale for SMA

**CGI-I** Clinical Global Impressions – Improvement scale

# Introduction

## 1. Introduction

Les maladies neuro-musculaires infantiles sont nombreuses et variées.

Il s'agit d'un axe important dans la recherche médicale actuelle, soutenu par des actions publiques et/ou associatives telles que le Téléthon.

Ces pathologies dégradent le plus souvent la qualité de vie et peuvent diminuer l'espérance de vie.

Parmi ces maladies, l'amyotrophie spinale infantile (SMA : spinal muscular atrophy) restait jusqu'à récemment une pathologie pour laquelle il n'existait peu voire pas de propositions thérapeutiques.

L'article présenté dans cette thèse a pour but d'étudier les effets du traitement par nusinersen, un nouveau traitement autorisé en France depuis juin 2017, sur l'évolution de patients atteints d'amyotrophie spinale.

La première partie de cette introduction aura pour but d'évoquer les différents diagnostics différentiels devant une hypotonie néonatale. La deuxième décrira l'amyotrophie spinale. La troisième reprendra les différentes options thérapeutiques ayant été proposées antérieurement dans cette pathologie. Enfin la quatrième partie décrira le nusinersen, ses caractéristiques et son développement.

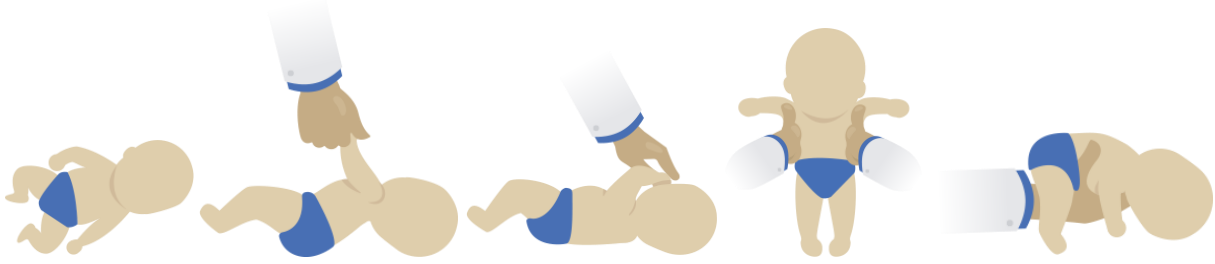
Suite à cette introduction se trouvera l'article en anglais suivi d'une conclusion sur l'ensemble du travail.

## 2. Hypotonie néonatale

La présence d'une hypotonie chez le nouveau-né peut faire évoquer des pathologies diverses et nombreuses.

En voici la présentation clinique classique<sup>1</sup> :

- position de « batracien » dans le lit par abduction des hanches associées à une flexion des genoux,
- la tête ne suit pas le tronc lors de l'épreuve du tiré-assis
- signe du foulard : le coude passe la ligne médiane sans résistance lors d'une traction sur le membre supérieur
- enfant « glissant entre les mains » de l'examineur en suspension axillaire
- Incapacité à redresser les jambes et la tête à l'horizontal en suspension ventrale



*Tirés de Together in SMA avec Biogen, s.d.*

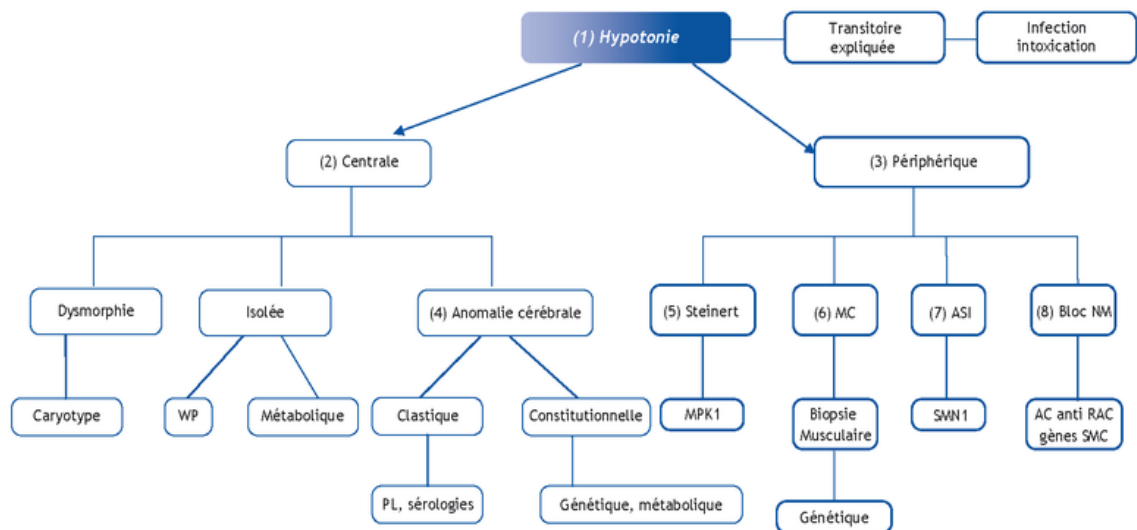
A ces signes cliniques peuvent s'associer des déformations orthopédiques, des troubles de la succion-déglutition ou une atteinte respiratoire selon le niveau de la lésion.

Les différents diagnostics à évoquer devant une hypotonie néonatale peuvent être classés selon le niveau d'atteinte anatomique<sup>2</sup> :

- Système Nerveux Central : anomalie chromosomique (Prader-Willi, T21...), maladies métaboliques, séquelles anoxo-ischémiques, atteintes de la moelle épinière, malformations cérébrales (lissencéphalie, syndrome de Dandy-Walker...)
- Motoneurone : Amyotrophie Spinale Infantile
- Nerfs : neuropathies héréditaires et acquises, sensitives ou motrices (Charcot-Marie-Tooth)
- Jonction neuro-musculaire : syndromes myasthéniques congénitaux
- Muscle : Myopathies congénitales, métaboliques, dystrophies musculaires congénitales.

Cette liste est évidemment non exhaustive.

La démarche diagnostique classique consiste à rechercher en 1<sup>er</sup> lieu une atteinte associée de l'éveil de l'enfant pouvant permettre de s'orienter vers une origine centrale. Devant une suspicion d'atteinte centrale l'examen à privilégier est l'imagerie cérébrale. Dans le cas contraire, des analyses en biologie moléculaire seront préconisées. Le séquençage ADN à haut débit (ou NGS) est désormais utilisé. En cas de dysmorphie faciale une étude génétique par analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA ou CGH-Array) pourra être réalisée<sup>3</sup>.



#### ■ Abréviations

WP : Wily Prader  
 ASI : amyotrophie spinale infantile  
 NM : neuro-musculaire  
 MC : myopathie congénitale  
 RAC : récepteurs acetylcholine

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. Avec le soutien institutionnel de Blédina

*Tiré de Société Française de Pédiatrie, Pas à Pas, hypotonie néonatale, I.Desguerres, 2017*

Dans la SMA, l'amyotrophie est généralement symétrique et prédomine en proximal et aux membres inférieurs. Les réflexes ostéo-tendineux sont diminués voire abolis mais la sensibilité est conservée. On peut observer des fasciculations, en particulier linguales. L'éveil n'est pas altéré, évoquant une origine périphérique. Une étude génétique est nécessaire à la confirmation.

### 3. Amyotrophie spinale

Il s'agit d'une pathologie dégénérative génétique concernant environ 1/11000 naissances.

Elle est la 2<sup>e</sup> pathologie génétique récessive la plus meurtrière.

Le mode de transmission est autosomique récessif. Les porteurs asymptomatiques de la mutation (hétérozygotes) en France représentent 1 personne sur 40 dans la population générale<sup>4</sup>. Un couple de porteurs a donc 1 risque sur 4 d'avoir un enfant atteint et 1 risque sur 2 d'avoir un enfant porteur sain.

Les troubles sont liés à la dégénérescence du motoneurone de la corne antérieure.

Le gène responsable de la pathologie est le gène de survie des motoneurons (Survival Motor Neuron, SMN), identifié en 1995. Il existe différentes copies du gène chez l'être humain : 2 copies SMN1 (une sur chaque chromosome 5) et plusieurs copies SMN2 (spécifique à l'être humain). Les deux ne diffèrent que de quelques nucléotides (5)<sup>5</sup>.

La maladie peut être la conséquence soit d'une délétion (95%), soit d'une mutation soit d'un réarrangement homogène au niveau du locus 5q13. Tous les patients ont au moins 1 copie de SMN2 mais celui-ci aboutit dans la plupart des cas à un épissage alternatif sans inclusion de l'exon 7 et donc à la production d'un ARN messager (ARNm) tronqué. La protéine résultant de cet ARNm est donc non-fonctionnelle et rapidement dégradée. Cependant dans 10% à 25% des cas, l'épissage est correctement réalisé, permettant la production d'une protéine SMN fonctionnelle<sup>6</sup>. Ce système permet un développement suffisant au niveau embryonnaire mais est insuffisant pour assurer la survie à long-terme des motoneurones. Ainsi même si un même nombre de copies de SMN2 peut aboutir à une clinique variable, il est observé qu'un plus grand nombre de copies résulte en une atteinte moindre.

Un diagnostic génétique doit être réalisé chez les patients à la clinique évocatrice par recherche d'une délétion homozygote du gène SMN1 par PCR (100% spécificité, 95% sensibilité).

L'histoire naturelle de la SMA débute par une phase pré-clinique qui peut être très brève dans les types 1 ou durer plusieurs années dans les types 3. Elle est suivie d'une phase subaiguë avec une perte motrice progressive. Les symptômes sont une faiblesse musculaire progressive et parfois une perte de fonction motrice. Enfin s'installe la phase chronique.

Type 1 : Le plus sévère et également le plus répandu puisqu'il représente environ 50% des cas de SMA. Il est caractérisé par un début précoce avant 6 mois, avec des symptômes parfois visibles dès la naissance (alors parfois appelé type 0). Les symptômes sont dominés par une hypotonie sévère avec paralysie flasque. Les enfants n'acquièrent le plus souvent pas la tenue de tête et ne peuvent être assis sans aide. L'atteinte respiratoire est importante avec une respiration paradoxale liée à l'atteinte des muscles intercostaux en opposition à une fonction diaphragmatique intègre. Ces troubles résultent progressivement en une déformation thoracique. On trouve également une atteinte bulbaire avec des fasciculations linguales assez caractéristiques de la maladie ainsi que des troubles de succion-déglutition, augmentant le risque de pneumopathie d'inhalation. L'espérance de vie est généralement inférieure à 2 ans. Les décès sont principalement liés aux complications respiratoires<sup>6</sup>.

Type 2 : De sévérité intermédiaire, ce type débute entre 7 et 18 mois et les patients sont généralement capables d'acquérir une position assise sans aide, parfois perdue plus tard au cours de l'évolution. Certains sont capables de tenir debout avec aide mais la marche ne peut être acquise. Les complications peuvent être bulbaires comme dans le type 1, respiratoires avec une évolution progressive vers une insuffisance respiratoire et également orthopédiques avec l'apparition d'une cyphoscoliose.

Type 3 : D'apparition plus tardive, ces patients acquièrent pour la plupart une marche indépendante, bien qu'elle puisse disparaître par la suite. L'atteinte est beaucoup plus hétérogène tant dans sa topographie que dans son évolution. L'espérance de vie n'est peu voire pas limitée.

Type 4 : Les signes apparaissent vers 20 à 30 ans après un développement moteur sans anomalie.

L'étude présentée dans ce travail concernait uniquement les patients atteints d'un type 1 ou 2. La gravité de cette pathologie a motivé de nombreux essais thérapeutiques.

#### 4. Tentatives thérapeutiques

Depuis de nombreuses années les tentatives thérapeutiques se sont enchaînées avec le plus souvent pour but d'inciter le gène SMN2 à produire une protéine SMN complète en plus grande quantité<sup>7,8</sup>. La protéine SMN est une protéine importante dans le spliceosome (particules ribonucléoprotéiques du système d'épissage) du motoneurone médullaire.

Une des premières molécules étudiées pour le traitement de la SMA était une anthracycline, l'Aclarubicine (ou aclacinomycine A) (utilisée en cancérologie). Le traitement n'a jamais été développé dans la SMA en raison de sa toxicité. Cependant sa capacité à modifier l'épissage a constitué une piste de recherche pour d'autres thérapeutiques.

Le sodium butyrate, inhibiteur des histone-désacétylases, permettait l'augmentation d'expression du gène SMN2 et de sa protéine mais également d'autres gènes humains. Malheureusement la demi-vie très courte du sodium butyrate n'a pas permis de développer cette option. Suite à cela des essais ont été réalisés concernant d'autres inhibiteurs des histone-désacétylases : acide valproïque (2003) et phenylbutyrate (2004).

Les études ont ensuite ciblées des inhibiteurs des histone-désacétylases d'action plus spécifique telle que la trichostatine A.

L'hydroxyurée, inhibitrice de la ribonucléotide réductase à fait l'objet de nombreuses études de par sa capacité à augmenter les ARNm intègres du gène SMN 2. De plus, sa biodisponibilité était satisfaisante, sa toxicité faible et son administration orale facile.

L'olésoxime, initialement étudiée dans la sclérose latérale amyotrophique, agit sur les mitochondries dans un but de neuroprotection en favorisant la survie des motoneurons<sup>9</sup>. Des études sont encore en cours pour cette molécule, les premiers résultats de phase III sur des patients de type 2 et 3 n'étant pas significatifs<sup>10</sup>.

Le Salbutamol (un beta2 mimétique) quant à lui a longtemps été utilisé chez des patients avec SMA. Son mécanisme d'action sur le gène SMN2 et la protéine résultante n'a pas été totalement élucidé mais de nombreuses études avaient montré sa capacité à augmenter la production d'ARNm complet de SMN2 et ainsi la force des muscles squelettiques. Ce traitement présentait cependant des risques au niveau cardiaque justifiant un suivi régulier de la fonction cardiaque<sup>11-13</sup>.

De nombreuses autres tentatives peuvent également être évoquées telles que la Gabapentine, le Riluzole qui ne permettait pas d'amélioration fonctionnelle ou encore l'indoprofène (un AINS) retiré du marché pour risques d'hémorragie digestive.

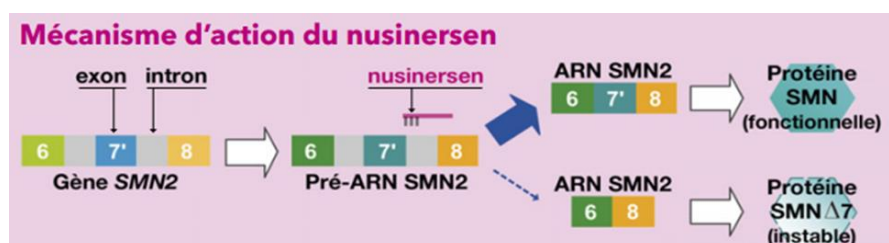
Enfin, les chercheurs ont découvert un nouveau moyen d'action sur l'épissage de SMN2 en utilisant des oligonucléotides anti-sens (ASO) spécifiques de la région manquante de SMN2. En se liant au pré-ARNm, ils permettent d'inhiber l'épissage alternatif responsable d'un

ARNm tronqué et ainsi augmentent le nombre d'ARNm de SMN2 intègres et donc de protéines SMN complètes.

C'est de ce mécanisme d'action que découlent les effets du nusinersen.

## 5. Nusinersen

Le nusinersen est un 2'-O-methoxyethyl phosphorothioate oligonucleotide anti-sens. Son but est de limiter les ARNm sans exon 7 produit par l'épissage alternatif du gène SMN 2 et de promouvoir les ARNm contenant l'exon 7, augmentant ainsi le nombre de protéines SMN fonctionnelles. Son mécanisme d'action consiste en une liaison à un site d'inactivation de l'épissage intronique (ISS-N1) présent dans l'intron 7 de l'ARN pré-messager de SMN2.



*Tiré de la myobase de l'AFM téléthon, 2017*

Le traitement a été développé selon les directives habituelles :

- Phase pré-clinique : molécule testée chez des souris et des primates non-humains<sup>14</sup>,
- Phase 1 : essais de courte durée, chez une petite population de patients atteints de SMA type II et III<sup>15</sup> afin d'étudier la pharmacocinétique et la tolérance du nusinersen,
- Phase 2 : essais à doses croissantes chez des patients avec une SMA, étude de la tolérance et de la sécurité<sup>16</sup>,
- Phase 3 : études randomisées contre population ayant des simulations d'injections. Les études retrouvaient des résultats significativement meilleurs dans le groupe traité par nusinersen dès les analyses intermédiaires<sup>17,18</sup>.

Le nusinersen (ou Spinraza® de son nom commercial) a été autorisé en mai 2017 en France (et en Europe) et reconnu comme un médicament orphelin, c'est-à-dire utilisé dans une maladie rare.

Le traitement est administré par voie intra-thécale afin de permettre la distribution aux tissus cibles du système nerveux central. L'injection est faite en 1 à 3 minutes après soustraction d'une quantité équivalente de liquide céphalo-rachidien. La posologie est adaptée à l'âge du patient. Un guidage scopique peut être proposé lorsque l'abord est difficile comme par exemple en présence de matériel d'arthrodèse vertébrale. La voie transforaminale a été étudiée sans montrer d'avantage. Une étude est actuellement en cours pour évaluer la faisabilité et l'efficacité d'une forme per os d'un équivalent du nusinersen<sup>19</sup>.



Les injections sont réalisées à J0, J15, J30, J60 puis tous les 4 mois. La concentration plasmatique maximale est atteinte entre 1,7 et 6 heures après l'injection. La demi-vie est estimée à 4 à 6 mois.

Les effets secondaires ont été étudiés et sont rares et le plus souvent peu sévères : effets biologiques (thrombopénie et anomalie de coagulation), toxicité rénale et symptômes liés au geste (syndrome post ponction lombaire). Plus récemment un risque d'hydrocéphalie a été décrit. Une circulaire a été délivrée aux professionnels de santé et cette complication doit être recherchée à chaque consultation.

En suivant ce protocole, nous avons souhaité étudier rétrospectivement l'efficacité et la sécurité du nusinersen chez les patients de notre centre traités depuis plusieurs mois. Ce sont les résultats de cette étude que nous présentons dans l'article suivant.

# ARTICLE

## AN OPEN-LABEL STUDY OF NUSINERSEN EFFICACY IN SPINAL MUSCULAR ATROPHY TYPE 1 AND 2 AFTER ONE YEAR

### INTRODUCTION

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is now a quite well-known neuromuscular disorder. This autosomal recessive disorder results in a progressive muscular atrophy including respiratory muscles, leading to death in less than 2 years for the most severe types (type 1) (cf. Table 1)<sup>1</sup>. Type 1 typical features are profound weakness and hypotonia, impaired head control, weak cry and cough, difficulty with swallowing and handling of oral secretion, respiratory insufficiency and aspiration pneumonia<sup>2</sup>. The disease is caused by a homozygous deletion or mutation in the survival motor neuron 1 (SMN1) gene, which results in degeneration of motor neurons by a decreased expression of the survival motor neuron (SMN) protein<sup>3</sup>.

All types of SMA combined have an average incidence of around 1 per 11,000 live births. SMA type 1, 2 and 3 respectively constitute 60%, 27% and 12% of all SMA cases<sup>4</sup>.

The severity and onset symptomatology of SMA depend on the copy number of SMN2, another gene involved in SMN protein production, which can partly balance the SMN1 absence. The number of copies of SMN2 genes in an individual determines the severity of disease - i.e. the more the number of copies the less severe the disease<sup>5</sup>.

Until recently, there was no hope for recovery and the only proposal for the most severe patients was palliative with supportive care which has no effect on the pathogenesis of the disease<sup>6</sup>.

After years of development, researches lead to nusinersen (Spinraza<sup>®</sup>), an antisense oligonucleotid drug acting on pre-mRNA. Its purpose is to increase the amount of functional survival motor neuron (SMN) protein by increasing the production of full length SMN2 mRNA<sup>7</sup>.

Major evidence of its efficacy came from interim analysis of a phase 3 study (ENDEAR and CHERISH)<sup>8,9</sup> whereas SHINE (an open label phase 3) study is still continuing on to evaluate its long-term efficacy, safety and tolerability.

Nusinersen has been approved in SMA treatment by the FDA since 12/2016 and by the EMA in Europe since 06/2017 for patients unable to walk independently.

The aim of this study was to assess the motor function evolution after treatment by nusinersen in patients with SMA type 1 and 2.

| SMA type   | Age of onset  | Highest motor function           | SMN2 copies number | Prognosis without treatment |
|------------|---------------|----------------------------------|--------------------|-----------------------------|
| Type 1     | < 3 months    | No head support acquired         | 1 or 2             | Life expectancy < 2 years   |
| Type 1 bis | 3 - 6 months  | Don't sit                        | 2 or 3             | Life expectancy > 2 years   |
| Type 2     | 6 - 18 months | Sit independently but don't walk | 3                  | Life expectancy > 2 years   |
| Type 3     | > 18 months   | Stand and walk                   | 3 or 4             | Survival into adulthood     |
| Type 4     | Adult         | Normal development in childhood  | > 4                | Survival into adulthood     |

*Table 1: Classification of SMA*

## METHODS

### 1. PATIENTS

Patients were selected according the following inclusion criteria: (1) genetically confirmed diagnosis of 5q-SMA (homozygous deletion of exon 7 in the SMN1 gene) with paediatric clinical onset; (2) age under 18 years old; and (3) treatment with nusinersen started between May 2017 and July 2018. They all got a medical following in Angers even for those who received several injections in Paris. No patient had participated in a previous study except for 2 of them (n° 11 and 13). There was no exclusion criterion.

In all patients, the following data were collected from the medical paper files: sex, SMA type, age at onset of symptoms, age at start of treatment, orthopaedic, motor, respiratory and nutritional status, if available.

Motor evaluation, physical examination, global evolution and course of the injection were recorded at each administration except day 15.

### 2. THERAPEUTIC PROCEDURES

In 3 patients (patients n°11, n°13 and n°17), treatments were initiated in Paris (hospitals of Garches and Bicêtre), and were continued in CHU Angers from M2. For 2 other patients, intrathecal injections became impossible to perform in Angers because of spinal arthrodesis. These 2 patients completed the treatment in Paris (Garches hospital) where injection were performed under scopy control (from M6 for patient n°18 and from M10 for n°21). Those were obligingly sent by neuro-muscular specialized paediatricians.

In all other patients, injections were performed in CHU Angers without any guiding system.

Nusinersen was administered intrathecally on days 1, 30, and 60, and then maintenance dose every four months<sup>8</sup>. The dosage was age-appropriate according to the following recommendations: 4ml (9.6mg) before 3 months, 4.3ml (10.3mg) between 3 and 6 months old, 4.5ml (10.8mg) between 6 and 12 months old, 4.7ml (11.3mg) between 12 and 24 months old and 5ml (12mg) over 24 months<sup>8</sup>.

First step was a lumbar puncture with aseptically preliminary subtraction of cerebrospinal fluid in an equivalent quantity to that of administered (around 100 drops). Step two was the slow injection of nusinersen (over 3 minutes)<sup>10</sup>.

Injections were performed while patients sitting or lying down, depending on their physical state and preference. Analgesia was only performed by nitrous oxide and local skin analgesic cream. We didn't use subcutaneous local anaesthesia neither oral nor intravenous analgesic.

As potential known side effects are thrombocytopenia, abnormal coagulation, renal toxicity, lumbar puncture's complications (headaches, back pain)<sup>11,12</sup> and hydrocephalus<sup>13</sup>, clinical examinations were performed before and after each injection, and a biological control was performed before each injection for: plasmatic blood count, coagulation assessment, electrolytes and proteinuria research.

Average length of hospitalization was 3 hours: one before injection (action of analgesic cream and time to get biological results) and two after for post-treatment surveillance.

### 3. ASSESSMENTS

The primary end point was the mean change from baseline in the developmental section (section 2) of the Hammersmith Infant Neurological Exam (HINE-2 score)<sup>14,15</sup> (cf. Annex 1). Its feasibility has been studied in SMA<sup>16</sup>. It assesses 8 items scored.

Score goes from 0 to 26 with higher scores indicating better motor function.

HINE score was assessed at each injection except day 15.

We chose to follow previous clinical trials and defined a motor milestone response as an improvement in at least one category of HINE- 2: increase  $\geq 1$  point in categories head control, rolling, sitting, crawling, standing or walking, or increase  $\geq 2$  points in category kicking.

The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders<sup>17,18</sup> (CHOP-INTEND) score was calculated for each patient. This scale allows for a more detailed evaluation of the motor function with 16 items. Highest score is 64. For children with a CHOP-INTEND score above 55/64 and over 2 years of age, the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale for SMA<sup>19</sup> (HFMSE) was added for more functional precisions. This score ranges from 0 to 66 points with 33 items related to sitting, rolling, crawling, standing, kneeling, jumping and climbing stairs.

The subjective impression of parents regarding improvements or worsening was evaluated during every patient visit. We used the Clinical Global Impressions – Improvement scale<sup>20</sup> (CGI-I) from 1 to 7 (1=very much improved; 2=much improved; 3=minimally improved; 4=no change; 5=minimally worse; 6= much worse; 7=very much worse). It compared the patient's condition during the one week period just prior to the injection to the condition before treatment initiation.

#### 4. STATISTICS

Descriptive data analyses were performed for primary and secondary endpoints.

Linear regression analyses were applied to evaluate the effect of age at diagnosis, age at onset of treatment and bulbar weakness (with dysphagia) on the motor evolution.

## RESULTS

### 1. PATIENTS

21 patients were included. Two patients were twins (n°9 and 10) and one patient had an associated autistic spectrum disorder (n°5).

The mean age at diagnosis was 15.6 months. Youngest was 2 months old and eldest was 40 months old but had been living in another country until the age of 39 months. Ages at treatment initiation were very heterogeneous due to the recent approval of nusinersen in Europe. The mean age was 52.4 months.

Table 2 shows demographic characteristics of the patients and Table 3 details patients' supportive cares at baseline.

All children were alive at the end of our study.

|                      |         |
|----------------------|---------|
| TOTAL                | n = 21  |
| <i>Gender</i>        |         |
| Female (%)           | 16 (76) |
| <i>Type</i>          |         |
| 1                    | 3       |
| 1bis                 | 4       |
| 2                    | 14      |
| <i>Complications</i> |         |
| Scoliosis            | 14      |
| Constipation         | 13      |
| Dysphagia            | 6       |

Table 2: Demographics characteristics of patients

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| SUPPORTIVE CARES         | n = 21 |
| <i>Orthopaedic</i>       |        |
| Physiotherapy            | 20     |
| Arthrodesis              | 1      |
| Spine orthosis           | 13     |
| Inferior limb orthosis   | 14     |
| Upper limb orthosis      | 3      |
| Stander                  | 12     |
| Manual wheelchair        | 5      |
| Electrical wheelchair    | 12     |
| <i>Respiratory</i>       |        |
| Chest physiotherapy      | 10     |
| Cough assistance         | 10     |
| Ventilatory support      | 7      |
| Tracheostomy             | 1      |
| <i>Digestive</i>         |        |
| Oral caloric supplements | 5      |
| Nasogastric tube         | 2      |
| Gastrostomy              | 4      |

Table 3: Supportive cares at baseline

## 2. PROCEDURES

A total of 121 intrathecal nusinersen injections were performed on 21 children (between February 2017 and September 2018) with a 96.7% technical success (i.e. 4 failures). 81 were performed in lying position and 40 in seated position. Nitrous oxide was used at each injection except for patient n°14 as a personal preference.

Treatment duration at the end of the study varied: 18 months for 1 patient, 14 months for 2 patients, 10 months for 7 patients, 6 months for 8 patients and 2 months for 3 of them.

### 3. PRIMARY END POINT

Fifteen out of the 21 patients (71.4%) showed an improvement in motor function according to the HINE-2 score (cf. Figure 1). The mean progress on the HINE-2 score was 1.4 points after 60 days of treatment, 2.8 points after 6 months and 4 points after 10 months.

The maximal increase was of 11 points after 14 months (1 patient) (cf. Figure 2). In 6 patients, scores remained stable. Four of them had low baseline score  $\leq 5/32$  and 1 had a score of 18/32 (n°6). One patient gained 1 point but in category kicking and was therefore considered stable (n°7).

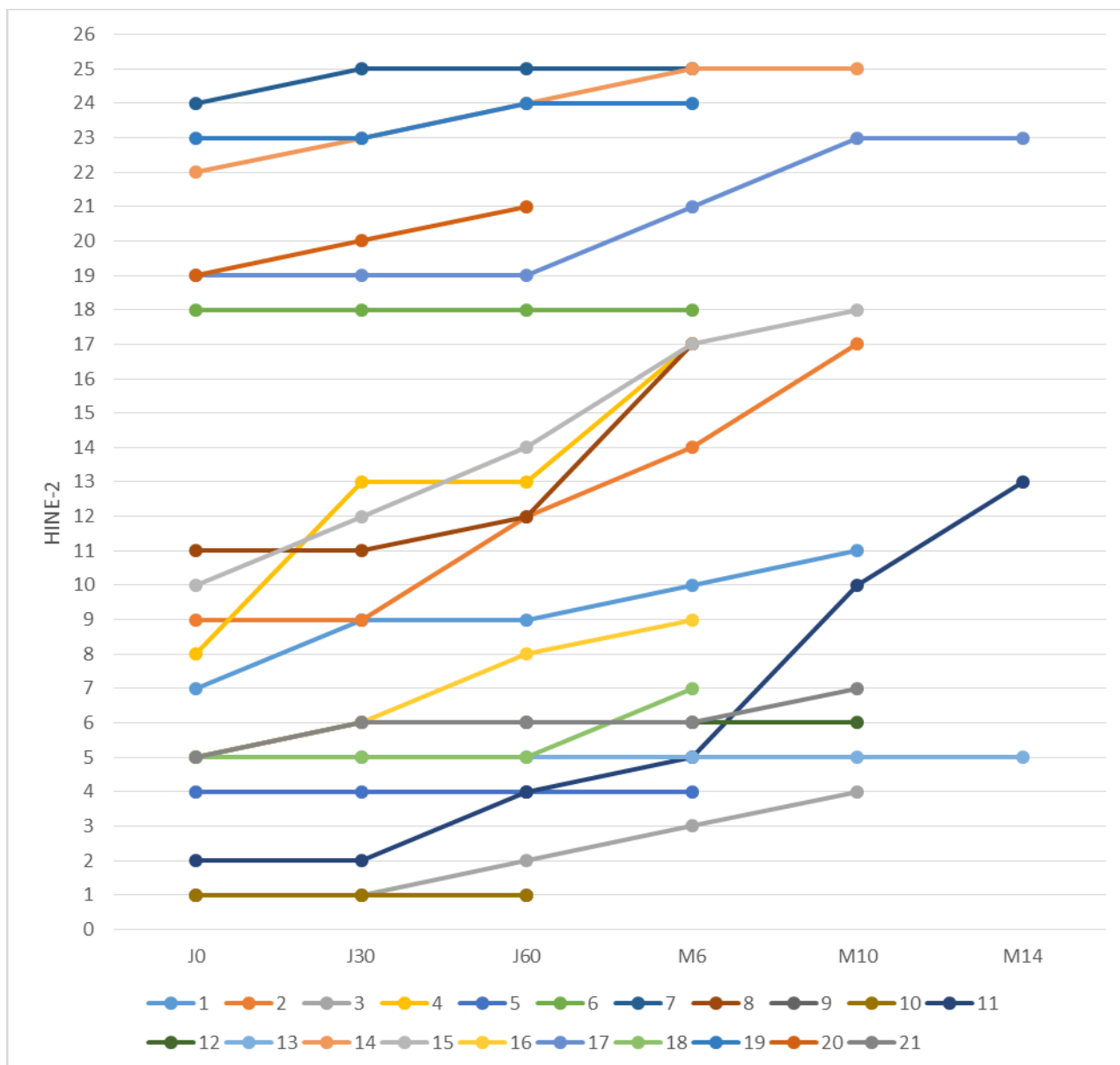


Figure 1: Evolution of HINE-2 score for each patient

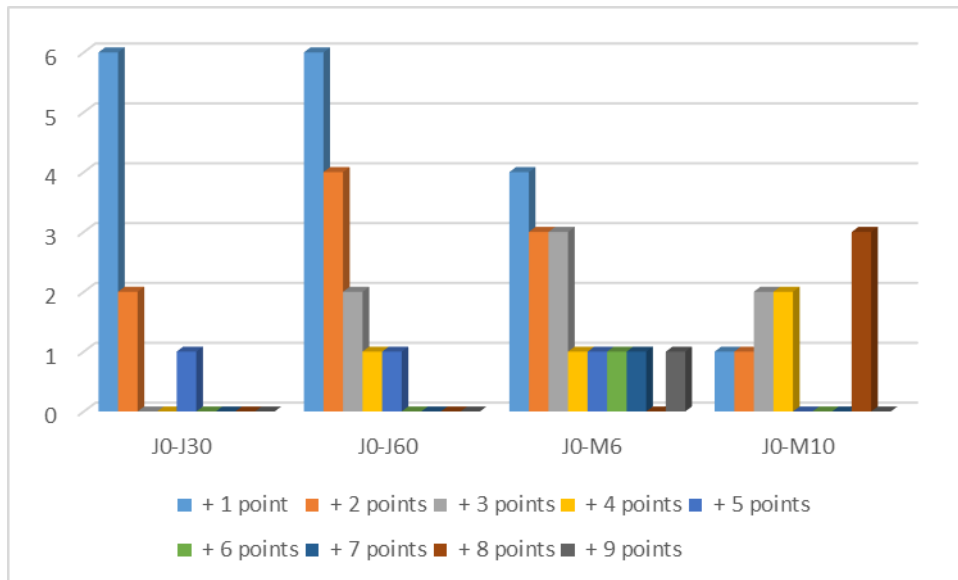


Figure 2: Points gained depending on treatment duration

#### 4. SECONDARY END POINTS

Figure 3 shows improvement on CHOP-INTEND scale for each patient. It couldn't be assessed for patient n°5 due to an associated autistic spectrum disorder. The mean progress on the CHOP- INTEND scale was 3.5 points after 1 month of treatment and 11.4 after 10 months. One participant had already a maximal score at baseline (n°7). Only 2 patients (9.5%) did not improve their score, n°9 with a low baseline score of 5/64 and n°19 with a high baseline score of 62/64.

HFMSE score was calculated only for 10 patients. The mean motor improvement on this scale was 4.5 points. The highest score obtained by a patient was 46/66 (n°19).

About the subjective improvement, rated by parents on the CGI-I scale, the median score was 3, or "minimally improve" (mean score: 2.8). An impression of a much improvement (2) was reported for 10 children at some point of treatment and no change (4) was seen at some point for 8 children. No patient was common to those 2 groups.

Linear regression analysis revealed that age at onset of treatment had an impact on motor evolution in HINE-2 score whereas age at diagnosis and bulbar weakness had no significant impact.



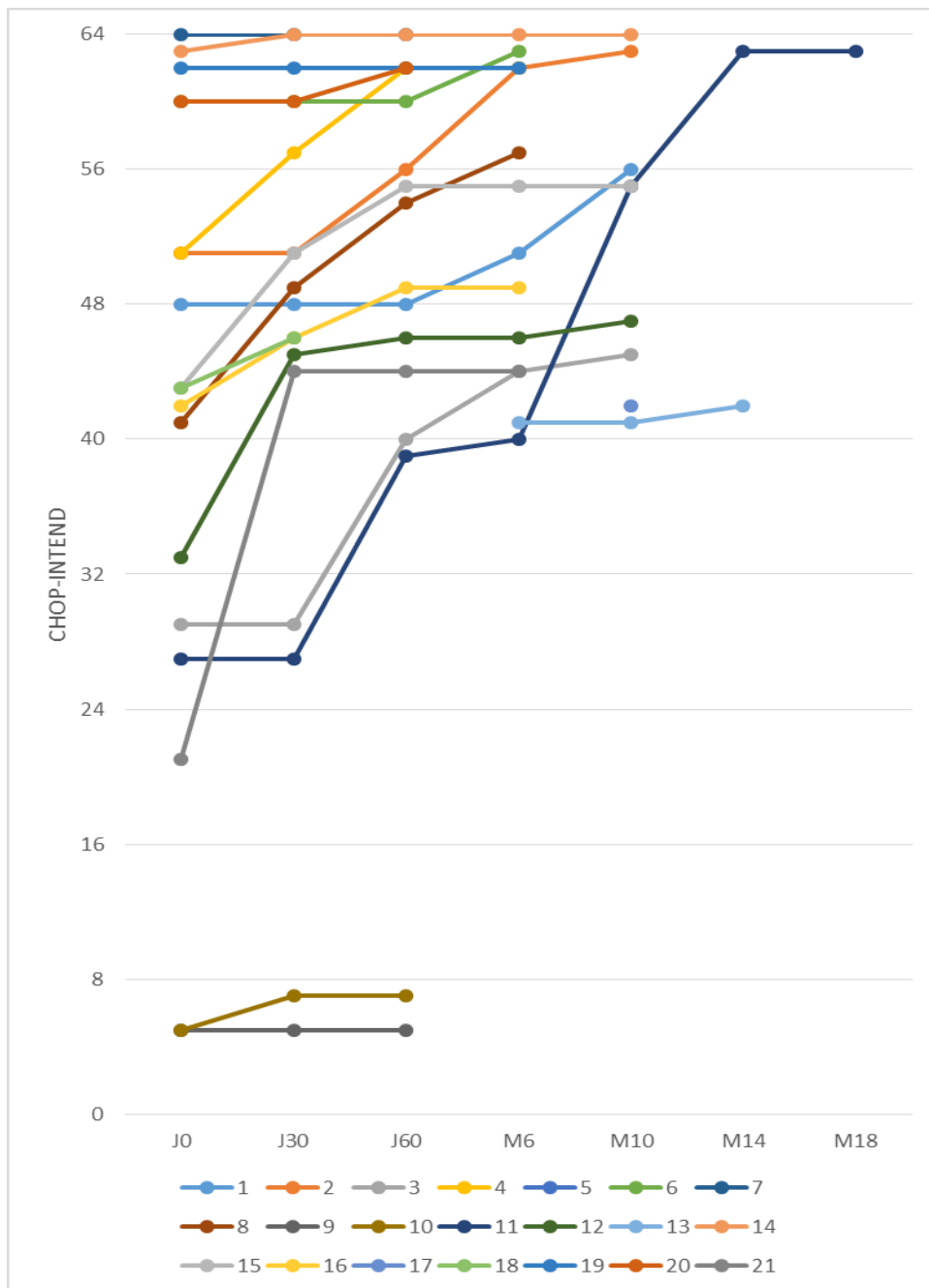


Figure 3: Evolution of CHOP-INTEND score for each patient

## 5. SAFETY

Adverse events were observed in 3 patients (17%) but only after 3.6% of injections. Only 4 events occurred: two post-lumbar puncture syndromes, one procedural headache and one vomiting requiring hospitalization for rehydration. Each side effect resolved in less than 72 hours.

No patient had biological side effect throughout the whole treatment period. They did not have symptoms of intracranial hypertension or hydrocephalia either.

## DISCUSSION

This monocentric observational retrospective study showed that most patients (15/21, 71.4%) with SMA types 1 and 2 showed an improvement in motor function when treated with nusinersen. Combined with the one who gained 1 point in category kicking, progress even reached 76,2%.

Those results are consistent with the phase 3 clinical trials<sup>8,9</sup>.

Four groups of patients emerged from our data. Firstly, patients who had a quite preserved motor function before treatment (HINE >13) and still progressed with nusinersen (n°14, 17, 19 and 20) (n=4, 19%). Secondly, patients with a quite preserved motor function before treatment but who remains stable without any improvement (n°6 and 7) (n=2, 9.5%). Thirdly, patients who started treatment with a weak HINE-2 score (<13) and then progressed (n°1, 2, 3, 4, 8, 11, 12, 15, 16, 18 and 21) (n=11, 52.4%). And finally, patients who stayed at a low motor function level even with nusinersen (n°5, 9, 10 and 13) (n=4, 19%).

If a lot of patients clearly benefited from the treatment (third group), we might ask the question about the legitimacy to treat patients with poor health state who ultimately will not improve. This study was not designed to make a difference between prolonging life and improving quality of life. Further studies are needed to identify the discriminating factors between children with improvement potential.

Age at onset of treatment was showed as an independent factor affecting the treatment efficacy on the motor function. The same was demonstrated in previous studies. So we could assume that an earlier treatment could lead to a better motor function. This could maybe prevent an early worsening in younger children with SMA type 1. With the existence of an effective treatment it seems legitimate to consider the possibility of a new-born screening.

Stronger motor improvement was observed using HINE-2 scale. It should be noted that even if some progress seemed minor, it could still be significant in the daily-life. The CHOP-INTEND could identify even very limited motor skills and therefore showed modest improvement, that way it is easier to conclude that there is an improvement. Then, change in HINE-2 could be seen as more significant. Furthermore this score was used in principal clinical trials about nusinersen<sup>8,9</sup> and proved its validity in SMA<sup>16</sup>.

There are some limitations in this study. Even if our local cohort is the second largest French patients' group treated by nusinersen, the number of patients included remains limited. Besides, ages at treatment's initiation were really heterogeneous due to treatment's approval date in Europe. It should be noted that we do not have detailed motor function description of the children before the treatment initiation, which is another limitation of the study.

Until recently there was no evidence of major safety concerns of this drug in trials. Potential side effects were thrombocytopenia, abnormal coagulation, renal toxicity and lumbar puncture's complications (headaches, back pain). More recently, some cases of hydrocephalus were described<sup>13</sup>. Signs of intracranial hypertension were researched at each appointment of our study and were not found in any patient. This confirms the global safety of nusinersen<sup>21</sup>. This is reassuring about feasibility and tolerability despite initial worries regarding this vulnerable population.

In conclusion, nusinersen appears a useful and safe treatment of SMA types 1 and 2, but long-term follow-up are obviously needed to confirm our data. Many questions remain open. The early identification of good responders remains challenging. Moreover, the duration of the treatment and effects of a potential stop are unknown. It might lead to a loss of benefits, a worsening or a stabilization<sup>8</sup>. This issue should be studied.

## ANNEX 1: HINE-2







| Milestone                                 |   |  |  |   |   |
|---|---|--|--|---|---|
| <b>Head control</b>                       | Unable to maintain head upright (normal up to 3 months) | Wobbles (normal up to 4 months)  | Maintained upright all the time (normal from 5 months)   |   |   |
| <b>Sitting</b>                            | Cannot sit  | Sits with support at hips (normal at 4 months)  | Props self up (normal at 6 months)           | Stable sitting (normal at 7-8 months)            | Pivots (rotates) (normal at 9 months)                |
| <b>Voluntary grasp (note L or R side)</b> | No grasp  | Uses whole hand  | Index finger and thumb, but immature grasp   | Pincer grasp  |   |
| <b>Ability to kick (supine)</b>           | No kicking  | Kicks horizontally but legs do not lift  | Upward (vertical) (normal at 3 months)       | Touches leg (normal at 4-5 months)               | Touches toes (normal at 5-6 months)                  |
| <b>Rolling</b>                            | No rolling  | Rolls to side (normal at 4 months)   | Prone to supine (normal at 6 months)   | Supine to prone (normal at 6 months)  |   |
| <b>Crawling or bottom shuffling</b>       | Does not lift head                                      | On elbow (normal at 3 months)                 | On outstretched hand (normal at 4 months)  | Crawling flat on abdomen (normal at 8 months)  | Crawling on hands and knees (normal at 10 months)  |
| <b>Standing</b>                           | Does not support weight                                 | Supports weight (normal at 4 months)   | Stands with support (normal at 7 months)   | Stands unaided (normal at 12 months)  |   |
| <b>Walking</b>                            |   | Bouncing (normal at 4 months)  | Cruising (walks holding on) (normal at 12 months)  | Walking independently (normal at 15 months)   |   |
| <b>SCORE</b>                              | <b>0</b>  | <b>1</b>   | <b>2</b>   | <b>3</b>  | <b>4</b>  |

Figure from BIOGEN website « Together in SMA »

## BIBLIOGRAPHY

1. Mercuri, E., Bertini, E. & Iannaccone, S. T. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol.* **11**, 443–452 (2012).
2. D’Amico, A., Mercuri, E., Tiziano, F. D. & Bertini, E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J. Rare Dis.* **6**, 71 (2011).
3. Lefebvre, S. *et al.* Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* **80**, 155–165 (1995).
4. Verhaart, I. E. C. *et al.* Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J. Rare Dis.* **12**, 124 (2017).
5. Kolb, S. J. & Kissel, J. T. Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch. Neurol.* **68**, 979–984 (2011).
6. Wang, C. H. *et al.* Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J. Child Neurol.* **22**, 1027–1049 (2007).
7. Passini, M. A. *et al.* Antisense Oligonucleotides Delivered to the Mouse CNS Ameliorate Symptoms of Severe Spinal Muscular Atrophy. *Sci. Transl. Med.* **3**, 72ra18 (2011).
8. Finkel, R. S. *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1723–1732 (2017).
9. Mercuri, E. *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N. Engl. J. Med.* **378**, 625–635 (2018).
10. Mousa, M. A. *et al.* A comprehensive institutional overview of intrathecal nusinersen injections for spinal muscular atrophy. *Pediatr. Radiol.* (2018). doi:10.1007/s00247-018-4206-9
11. Chiriboga, C. A. *et al.* Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* **86**, 890–897 (2016).
12. Hoy, S. M. Nusinersen: A Review in 5q Spinal Muscular Atrophy. *CNS Drugs* **32**, 689–696 (2018).
13. Spinraza (nusinersen) ▼ : Information sur le risque d’hydrocéphalie communicante non reliée à une méningite ou à une hémorragie - Lettre aux professionnels de santé - ANSM
14. Haataja, L. *et al.* Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J. Pediatr.* **135**, 153–161 (1999).
15. De Sanctis, R. *et al.* Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul. Disord. NMD* **26**, 754–759 (2016).
16. Bishop, K. M., Montes, J. & Finkel, R. S. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam-Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve* **57**, 142–146 (2018).
17. Glanzman, A. M. *et al.* The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul. Disord. NMD* **20**, 155–161 (2010).
18. Glanzman, A. M. *et al.* Validation of the Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr. Phys. Ther.* **23**, 322 (2011).
19. O’Hagen, J. M. *et al.* An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul. Disord. NMD* **17**, 693–697 (2007).
20. Beneke, M. & Rasmus, W. ‘Clinical Global Impressions’ (ECDEU): some critical comments. *Pharmacopsychiatry* **25**, 171–176 (1992).
21. Claborn, M. K., Stevens, D. L., Walker, C. K. & Gildon, B. L. Nusinersen: A Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *Ann. Pharmacother.* 1060028018789956 (2018).

## Conclusion

### 1. Bilan

Dans cette étude, nous avons observé des progrès moteurs selon l'échelle HINE-2 chez 71.4% des patients. Les patients qui ne progressaient pas restaient stables sur toute la période étudiée, sans aucun cas de régression motrice sous traitement. De plus, tous les patients étaient en vie à la fin de l'étude. Selon l'échelle CHOP-INTEND qui permet de mettre en évidence des progrès plus précis, 90.5% des patients avaient progressés.

Ces évolutions peuvent sembler minimes pour l'évaluateur mais peuvent pourtant avoir un impact sur la vie quotidienne en permettant certains mouvements voire en augmentant l'autonomie. Par exemple, la motricité du membre supérieur peut permettre de porter les aliments à la bouche bien que cette fonction ne soit pas précisément évaluée par l'échelle HINE-2. Actuellement dans notre cohorte, 11 patients tiennent assis sans aide dont 3 patients tiennent debout avec aide et 2 patients marchent avec aide. Pour certains autres patients, d'autres méthodes de déplacement sont rendues possible par les progrès moteurs, telle que l'utilisation d'un motilo.

Ces résultats sont cohérents avec ceux des principales études de phase 3 concernant le nusinersen.

Cependant il est important de définir précisément dans les années à venir, les caractéristiques des patients susceptibles de bénéficier du traitement. En France, l'indication est actuellement limitée au traitement des patients symptomatiques atteints de SMA type 1 ou 2 n'ayant jamais atteint un stade de marche autonome. Pour certains patients dont l'atteinte néo-natale est très sévère, le traitement soulève des questions éthiques sur la légitimité de stabiliser des patients dans un état clinique responsable d'une grande dépendance. Il est nécessaire d'obtenir des données à long-terme concernant l'évolution de ces patients et leur éventuels progrès sous traitement.

Ces patients sont également ceux chez qui l'importance d'un traitement précoce est la plus marquée, afin de stopper si possible l'atteinte musculaire rapide des premiers mois de vie. Il semble que plus tôt le traitement pourra être instauré, plus nombreuses seront les fonctions préservées. Cela concorde avec les conclusions d'études antérieures selon lesquelles une initiation précoce pourrait maximiser l'effet thérapeutique.

## 2. Perspectives

L'intérêt d'un traitement précoce ayant été signalé dans plusieurs études, les recherches actuelles s'attachent à évaluer l'efficacité d'un traitement à un stade pré-symptomatique de la maladie (étude NURTURE).

Ces observations permettent également d'évoquer la mise en place d'un dépistage néonatal systématique. Celui-ci n'était jusqu'ici pas acceptable selon les critères de l'OMS en raison de l'absence de traitement efficace<sup>20</sup>. La limite persistante à la généralisation d'un dépistage est le coût du traitement, actuellement estimé à environ 80 000 €/dose (soit 250 000€/an/patient après la 1<sup>e</sup> année). La faisabilité devra donc être évaluée par chaque pays en fonction de son système de santé.

Le coût est au cœur des discussions actuelles en France. La commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) a conclu en avril 2018 à un ratio coût-résultat extrêmement élevé. Il n'est actuellement pas possible de connaître les conséquences de ces évaluations sur la distribution du médicament.

Un autre axe de recherche sera l'évaluation du traitement chez les patients avec une SMA type 3. En effet, le traitement n'est pour l'instant pas remboursé en raison du manque de données concernant ce type de SMA ayant amené à une estimation d'un service médical rendu (SMR) de niveau V (soit nul).

Les équipes et les laboratoires cherchent aussi à produire cette molécule sous une autre galénique. La mise en place d'un oligonucléotide anti-sens par voie orale faciliterait son administration et pourrait permettre de réduire les effets secondaires dont ceux liés à la ponction lombaire (études SUNFISH et FIREFISH).

La recherche thérapeutique concernant la SMA évoluant rapidement, on est en mesure de se demander quelle sera la longévité de ce traitement invasif et contraignant quant au nombre d'injections. En effet, de nombreux essais portant sur la faisabilité d'une thérapie génique par transfert de gène sont actuellement en cours (études START et STR1VE).

Enfin, il semble nécessaire que dans le futur les études cherchent à définir les critères d'arrêt de traitement. S'agit-il d'un traitement à vie, comme cela est suggéré par la demi-vie courte de la molécule ou peut-on espérer un éloignement progressif des doses ? Une régression est à craindre en cas d'arrêt mais il existe peu de données sur ce sujet.

## Références

1. Bodensteiner, J. B. The evaluation of the hypotonic infant. *Semin. Pediatr. Neurol.* **15**, 10–20 (2008).
2. Leyenaar, J., Camfield, P. & Camfield, C. A schematic approach to hypotonia in infancy. *Paediatr. Child Health* **10**, 397–400 (2005).
3. Laugel, V. *et al.* Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates. *Eur. J. Pediatr.* **167**, 517–523 (2008).
4. Verhaart, I. E. C. *et al.* Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J. Rare Dis.* **12**, 124 (2017).
5. Lorson, C. L., Hahnen, E., Androphy, E. J. & Wirth, B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**, 6307–6311 (1999).
6. D’Amico, A., Mercuri, E., Tiziano, F. D. & Bertini, E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J. Rare Dis.* **6**, 71 (2011).
7. Kolb, S. J. & Kissel, J. T. Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch. Neurol.* **68**, 979–984 (2011).
8. Calder, A. N., Androphy, E. J. & Hodgetts, K. J. Small Molecules in Development for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *J. Med. Chem.* **59**, 10067–10083 (2016).
9. Bordet, T., Berna, P., Abitbol, J.-L. & Pruss, R. M. Olesoxime (TRO19622): A Novel Mitochondrial-Targeted Neuroprotective Compound. *Pharm. Basel Switz.* **3**, 345–368 (2010).
10. Bertini, 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.* **16**, 513–522 (2017).
11. Tiziano, F. D. *et al.* Salbutamol increases survival motor neuron (SMN) transcript levels in leucocytes of spinal muscular atrophy (SMA) patients: relevance for clinical trial design. *J. Med. Genet.* **47**, 856–858 (2010).
12. Angelozzi, C. *et al.* Salbutamol increases SMN mRNA and protein levels in spinal muscular atrophy cells. *J. Med. Genet.* **45**, 29–31 (2008).
13. Khirani, S. *et al.* Effect of Salbutamol on Respiratory Muscle Strength in Spinal Muscular Atrophy. *Pediatr. Neurol.* **73**, 78-87.e1 (2017).
14. Rigo, F. *et al.* Pharmacology of a central nervous system delivered 2'-O-methoxyethyl-modified survival of motor neuron splicing oligonucleotide in mice and nonhuman primates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **350**, 46–55 (2014).
15. Chiriboga, C. A. *et al.* Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* **86**, 890–897 (2016).
16. Finkel, R. S. *et al.* Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet Lond. Engl.* **388**, 3017–3026 (2016).
17. Finkel, R. S. *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1723–1732 (2017).
18. Mercuri, E. *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N. Engl. J. Med.* **378**, 625–635 (2018).
19. Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of RO7034067 in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy - Full Text View - ClinicalTrials.gov.
20. Wilson, J. M. & Jungner, Y. G. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Boletín Oficina Sanit. Panam. Pan Am. Sanit. Bur.* **65**, 281–393 (1968).





---

## **RÉSUMÉ DE LA THÈSE**

*Introduction* L'amyotrophie spinale infantile est une maladie neuro-musculaire caractérisée par une hypotonie axiale et proximale. Le nusinersen, nucléotide anti-sens permettant d'augmenter le nombre de protéines SMN fonctionnelles, est autorisé en Europe depuis juin 2017 et a été dès lors utilisé dans notre centre.

*Méthodes* Les patients présentant une amyotrophie spinale de type 1 et 2 et traités par nusinersen étaient inclus. Une évaluation motrice par les échelles HINE-2 et CHOP-INTEND était effectuée avant chaque injection.

*Résultats* Une progression motrice de plus de 2 points sur l'échelle HINE-2 a été observée chez 15 des 21 patients inclus. La progression moyenne était de 2.8 points à 6 mois et 4 points à 10 mois de traitement. Les effets secondaires étaient rares et sans gravité.

*Discussion* Les résultats confirment l'efficacité du nusinersen dans la progression motrice des patients atteints d'amyotrophie spinale de type 1 et 2.

---

**TITRE EN ANGLAIS** AN OPEN-LABEL STUDY OF NUSINERSEN EFFICACY IN SPINAL MUSCULAR ATROPHY TYPE 1 AND 2 AFTER ONE YEAR

---

**THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2018**

---

**MOTS CLEFS :** amyotrophie spinale, nusinersen, efficacité, Hammersmith Infant Neurological Examination

---

**INTITULÉ ET ADRESSE :**

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---