



## THESIS / THÈSE

### MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

#### Comparaison des nouvelles stratégies thérapeutiques dans le traitement de l'amyotrophie spinale avantages, limites et considérations éthiques

DENOLF, Marie

*Award date:*  
2023

*Awarding institution:*  
Universite de Namur

[Link to publication](#)

#### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

**Faculté de Médecine**

**Département de Pharmacie**

**Comparaison des nouvelles stratégies  
thérapeutiques dans le traitement de  
l'amyotrophie spinale :  
Avantages, limites et considérations éthiques**

Auteur : Denolf Marie  
Promoteur(s) : Maystadt Isabelle  
Année académique 2022-2023  
Master en sciences pharmaceutiques à finalité spécialisée



## Table des matières

1. Remerciements.....	5
2. Liste d'abréviations.....	6
3. Méthodologie .....	7
4. Introduction.....	1
5. Amyotrophie spinale .....	2
5.1 Origine .....	2
5.2 Généralités de l'amyotrophie spinale et physiopathologie .....	2
5.3 Mécanisme sous jacent et classification SMA .....	3
5.4 Diagnostic de la SMA.....	5
5.4.1 Suspicion de la SMA et tests diagnostiques.....	5
5.4.2 Le dépistage néonatal de la SMA en Belgique .....	6
6. Historique des traitements.....	7
6.1 Spinraza®.....	7
6.1.1 Généralités .....	7
6.1.2 Mécanisme d'action .....	7
6.1.3 Posologie et mode d'administration.....	8
6.1.4 Essais cliniques .....	9
6.1.5 Effets indésirables et interactions.....	10
6.1.6 Contre-indications .....	11
6.2 Zolgensma®.....	11
6.2.1 Généralités .....	11
6.2.2 Mécanisme d'action .....	11
6.2.3 Posologie et mode d'administration.....	13
6.2.4 Essais cliniques .....	13
6.2.5 Effets indésirables et interactions.....	15
6.2.6 Contre-indications .....	16
6.3 Evrysdi® .....	16
6.3.1 Généralités .....	16
6.3.2 Mécanisme d'action .....	16
6.3.3 Posologie.....	16
6.3.4 Essais cliniques .....	17
6.3.5 Effets indésirables et interactions.....	18
6.3.6 Contre-indications .....	18
6.4 Autres traitements symptomatiques dans la SMA .....	18

7.	Comparaison des thérapies.....	19
7.1	Innovation .....	19
7.2	Efficacité.....	20
7.2.1	Apparition précoce des symptômes .....	20
7.2.2	Apparition tardive des symptômes.....	21
7.2.3	Présymptomatique.....	21
7.3	Sécurité .....	22
7.4	Pharmaco-économie.....	22
7.4.1	Coûts des traitements et études de coût-efficacité .....	22
7.4.2	Limites des études.....	26
7.4.3	Remboursement .....	26
7.5	Témoignages.....	26
7.5.1	Témoignage : AFM-téléthon (Annexe 5).....	27
7.5.2	Témoignage : Ellen de Meyer (Annexe 6).....	28
8.	Point de vue éthique.....	29
8.1	Ethique patients-parents.....	29
8.1.1	Prise de décisions.....	29
8.2	Ethique sociétale .....	31
8.3	Ethique de la thérapie génique .....	32
8.4	Ethique du screening néonatal présymptomatique.....	33
9.	Discussion.....	34
10.	Perspectives.....	36
11.	Conclusion .....	37
12.	Annexes.....	39
12.1	Annexe 1 .....	39
12.2	Annexe 2 : HINE-2 .....	40
12.3	Annexe 3 : CHOP-INTEND .....	41
12.4	Annexe 4 : HFMSE.....	45
12.5	Annexe 5 : Témoignage AFM-téléthon .....	48
12.6	Annexe 6 : Témoignage Ellen de Meyer.....	50
12.7	Annexe 7 : Attestation de non-plagiat.....	52
13.	Bibliographie : .....	53

## 1. Remerciements

Je tiens à remercier ma promotrice, Madame Isabelle Maystadt ainsi que les différentes personnes et organismes que j'ai pu contacter (T. Dangouloff, E. De Meyer, O.Ethgen, l'AFM-téléthon) pour le temps qu'ils m'ont consacré et pour leur aide précieuse.

Mes remerciements vont également au jury de ce mémoire et aux lecteurs qui ont accepté de juger ce mémoire. Je tiens à remercier également ma famille et mes amis qui m'ont soutenu pendant la rédaction de ce mémoire.

Pour finir, je tiens à adresser un tout grand merci aux corps enseignants de l'Université de Namur pour nous avoir enseigné les sciences pharmaceutiques et je remercie également toutes les personnes qui m'ont permis de vivre ces cinq belles années à l'Université.

## 2. Liste d'abréviations

5'SS : Site d'épissage 5'SS

AAV : Virus Adéno-associé

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ALAT : Alanine Aminotransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

ASAT : Aspartate Aminotransférase

ASO : Oligonucléotide Antisens

ATMP : Advanced therapy medical product

BCRP : Breast Cancer Resistance Protein

BSC : Best Supportive Care

BSEP : Bile Salt Export Pump

BSID-II : Bayley Scales of Infant Development II

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

CK : Créatine-Kinase

CYP : Cytochrome P450

EMA : European Medicines Agency

ESE2 : Amplificateur d'épissage exonique 2

FDA : Food and Drug Administration

FW-B : Fédération Wallonie-Bruxelles

HAS : Haute Autorité de Santé

HINE-2 : Hammersmith Infant Neurological Examination

hnRNP : Ribonucléoprotéines hétérogènes

ICER : Institute for Clinical and Economic Review - Incremental cost-effectiveness ratio

IgG : Immunoglobuline G

ISS-1 : Site intronique d'épissage-1 silencieux

MF32 : Motor Function Measure (32-item)

NCPE : National Centre for Pharmacoeconomics

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

OA : Onasemnogene Abersparvovec

OAT : Organic Anion Transporter

OATP : Organic Anion Transporting Polypeptides

OCT : Organic Cation Transporter

ONE : Office de la Naissance et de l'Enfance

P-gp : Glycoprotéine P (Permeability-glycoprotein)

QALY : Quality-Adjusted Life Year

RS : Revue Systématique

SMA : Spinal Muscular Atrophy

SMN : Survival Motor Neuron

### 3. Méthodologie

Au cours de ce mémoire, plusieurs bases de données ont été consultées. Parmi celles-ci, pubmed est le moteur de recherche qui a été le plus utilisé. L'outil MeSH a permis de sélectionner des articles. Seuls les plus pertinents et les plus récents ont été choisis. Les mots clés principaux qui ont été encodés sont « spinal muscular atrophy », « Zolgensma », « Spinraza », « Evrysdi », « ethical perspective », « pharmaco-economics », « newborn screening ». Les outils google scholar, cochrane et minerva, science direct ont également été utilisés.

Afin d'établir une comparaison des traitements, la base de données ClinicalTrials.gov et les résumés des caractéristiques des produits de l'agence européenne des médicaments ou European Medicines Agency (EMA) ont été consultés pour analyser les différents essais cliniques réalisés et récolter les informations concernant la posologie, les effets indésirables, les interactions ainsi que les contre-indications.

Plusieurs sites web d'associations caritatives, comme celui de l'AFM-téléthon, ont permis d'obtenir des données pertinentes sur la physiopathologie de la maladie et sur les thérapies.

Pour obtenir des informations plus pragmatiques, deux témoignages ont été récoltés. Celui d'une intervenante de l'AFM-téléthon ainsi que celui de Ellen de Meyer.



## 4. Introduction

Chaque année en Belgique, ce sont 10 à 15 nouveaux cas d'amyotrophie spinale (SMA pour « spinal muscular atrophy ») qui sont diagnostiqués. Avec une incidence estimée à 1/12.000 dans le monde, cette pathologie fait partie des maladies neuromusculaires génétiques rares. Elle se manifeste par une faiblesse musculaire au niveau des quatre membres ainsi qu'au niveau des muscles respiratoires. La pathologie est divisée en quatre catégories selon l'âge de survenue des symptômes (SMA de type I à IV). Dans les formes néonatales et infantiles (SMA de type I ou maladie de Werdnig Hoffman et SMA de type II) le pronostic est défavorable. La plupart des patients décèdent au cours des deux premières années de vie par suite d'une insuffisance respiratoire. (Clinique universitaire saint-luc, 2018)(Urtizbera and Daidj, 2018)(Orphanet, 2021)

Depuis quelques années, les essais cliniques se multiplient afin de trouver des thérapies efficaces dans la prise en charge de la SMA, en particulier de la SMA de type I, c'est-à-dire la forme la plus sévère. Ces traitements ont pour objectif d'améliorer la qualité de vie des patients et de permettre une survie à long terme. Il y a donc un réel enjeu dans la découverte de ces médicaments. Parmi les essais cliniques, trois traitements se sont avérés efficaces contre cette maladie neuromusculaire. Le Spinraza<sup>®</sup>, un oligonucléotide, est le premier traitement ayant obtenu son autorisation de mise sur le marché. Ensuite, le Zolgensma<sup>®</sup>, petit bijou de la thérapie génique, ayant obtenu récemment son remboursement en Belgique. Enfin, l'Evrysdi<sup>®</sup>, un modificateur d'épissage, est également ressorti concluant de ses études cliniques et possède à présent son autorisation de mise sur le marché en Europe. (AFM-téléthon, 2022)

Au travers de ce mémoire, la physiopathologie de la SMA de même que les méthodes diagnostiques seront abordées en premier lieu. Par après, chaque traitement sera analysé en différentes sous-parties comprenant le mécanisme d'action, la posologie et le mode d'administration, les essais cliniques ainsi que les effets indésirables, les interactions et les contre-indications. Ces informations permettront de dresser une comparaison des différentes thérapies en fonction de leur efficacité et leur sécurité. L'innovation et la pharmaco-économie seront également comparées. Afin d'avoir une dimension plus pragmatique de ces traitements, deux témoignages de parents de patients seront rapportés et différents points de vue éthiques seront abordés. Enfin, la discussion et les perspectives de la SMA mèneront à la conclusion de ce mémoire.

## 5. Amyotrophie spinale

### 5.1 Origine

L'histoire de la SMA remonte aux années 1890 avec les travaux de Guido Werdnig et de Johann Hoffman. Leurs articles réunis ont permis d'obtenir une vision assez complète des aspects cliniques et physiopathologiques de la maladie, dont les causes moléculaires ne pouvaient cependant pas être identifiées en regard des connaissances scientifiques de l'époque. (Genentech, 2020)

### 5.2 Généralités de l'amyotrophie spinale et physiopathologie

L'amyotrophie spinale fait partie des maladies neuromusculaires génétiques rares qui résultent d'anomalies de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Cette maladie atteint les motoneurones, des cellules nerveuses localisées dans la moelle épinière, qui exercent la fonction de relais pour la transmission des ordres de motricité aux muscles. À la suite du manque d'influx nerveux au niveau des fibres musculaires, ces dernières s'atrophient et entraînent une fonte et une faiblesse musculaire. (AFM-téléthon, 2020a)

Il existe différentes amyotrophies spinales en fonction des muscles qui sont atteints. La plus connue est l'amyotrophie spinale proximale. Comme son nom l'indique, cette forme touche prioritairement les muscles proximaux localisés au niveau des ceintures scapulaire et pelvienne. Le gène Survival Motor Neuron 1 (*SMN1*) en est le principal gène causal. Deux autres formes sont également connues à ce jour, ce sont les formes distales qui touchent les muscles des extrémités (mains et pieds) et la forme bulbo-spinale qui atteint également les muscles bulbaires. Ces formes sont très hétérogènes sur le plan génétique. Ce mémoire se focalisera sur l'amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1*. (AFM-téléthon, 2020a)

Plusieurs symptômes découlent de cette maladie. Ci-dessus, la faiblesse musculaire a d'ores et déjà été citée puisque c'est la conséquence la plus fréquente. Mais la SMA peut donner également une diminution de l'endurance, de la fatigue et être douloureuse pour les personnes atteintes. Bien que les capacités intellectuelles soient conservées, plusieurs fonctions essentielles peuvent également être altérées comme la déglutition et la mastication ou encore la respiration. Ces personnes sont susceptibles de souffrir de contractures, de scoliose et de réduction de densité osseuse. En fin de compte, toutes ces atteintes ont de lourdes conséquences psychologiques chez les patients et leurs familles. (SMA europe, 2022)

### 5.3 Mécanisme sous jacent et classification SMA

L'amyotrophie spinale est due à des anomalies génétiques. Le gène qui cause cette maladie est le gène de survie du motoneurone 1 (*SMN1*, Survival Motor Neuron 1, OMIM#600354) localisé au niveau du chromosome 5, en 5q13. Comme son nom l'indique, ce gène permet de préserver à la fois l'intégrité et le bon fonctionnement des motoneurones. La SMA se transmet sur le mode autosomique récessif. Cela signifie que pour être atteint de la maladie, il est nécessaire que les deux allèles du gène *SMN1* soient mutés. Dans ce cas, il ne sera pas possible pour ces gènes de synthétiser la protéine de survie SMN et par conséquent, cela entraînera la dégénérescence des motoneurones ainsi que l'atrophie des fibres musculaires. Les manifestations de cette perte de fonction de *SMN1* peuvent être très précoces puisque les niveaux d'expression de la protéine SMN sont très élevés lors du développement embryonnaire et post-natal précoce, alors qu'une diminution de l'expression va se faire tout au long de la vie. Cette réduction physiologique se fait en deux temps, elle va d'abord être très brutale au cours des trois premiers mois, ce qui occasionne une perte de plus de 95 % des unités motrices à l'âge de six mois et puis va diminuer de manière progressive. (AFM-téléthon, 2019)(Ojala et al., 2021)(Keinath et al., 2021)

Sur le plan moléculaire, la mutation du gène *SMN1* rapportée chez une très grande majorité de patients correspond à la délétion intragénique de l'exon 7. La plupart des patients atteints de SMA présentent une perte de fonction bi-allélique du gène *SMN1* due à une délétion homozygote de l'exon 7. Des mutations ponctuelles « perte de fonction » ont cependant déjà été décrites, soit à l'état hétérozygote composite avec une délétion de l'exon 7 en trans, soit à l'état homozygote essentiellement dans la descendance de couples consanguins. (AFM-téléthon, 2019)

De plus, *SMN1* n'est pas le seul gène influençant la maladie sur le plan phénotypique. En effet, il existe un pseudogène, *SMN2* (Survival Motor Neuron 2, OMIM#601627), qui est également situé en 5q13 et dont le nombre de copies influence la sévérité de la pathologie de manière inversement proportionnelle. *SMN2* a une séquence pratiquement identique à *SMN1* à l'exception d'un nucléotide situé au niveau de l'exon 7 (840C>T). A cause de cette variation nucléotidique qui provoque presque systématiquement un épissage de l'exon 7, ce gène *SMN2* n'a pas la capacité de produire une grande quantité de protéines SMN fonctionnelles (seuls 10 % de la protéine SMN générée par *SMN2* sera entièrement fonctionnelle). Ce pourcentage est insuffisant pour permettre aux motoneurones de survivre et de stimuler les fibres musculaires

en l'absence de protéine SMN produite par le gène *SMN1*. (Qian et al., 2015)(AFM-téléthon, 2022)

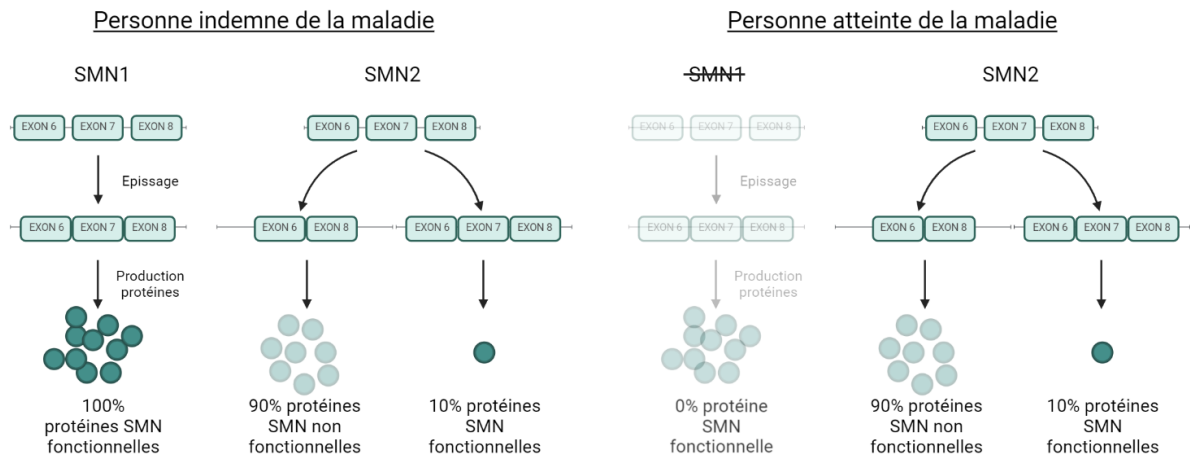


Figure 1 : Mécanisme sous-jacent de l'amyotrophie spinale (BioRender, 2022)

Néanmoins, la gravité de la maladie va dépendre du nombre de copies du gène *SMN2*, ce nombre varie entre un et huit. Plus le nombre de copies est élevé, plus le début de la pathologie est retardé et moins les symptômes de la SMA sont sévères. Cependant, la production de la protéine du gène *SMN2* ne compensera jamais le manque du *SMN1* malgré un nombre de copies important. Ce critère est pris en compte lors de la sélection de cohorte dans les essais cliniques, mais ne permet pas à lui seul de prendre des décisions médicales, qui reposent avant tout sur les observations cliniques. (Qian et al., 2015)(AFM-téléthon, 2022)

Sur le plan clinique, il existe plusieurs formes d'amyotrophie spinale proximale liée au *SMN1*. Il est possible de différencier les quatre sortes de SMA en fonction de l'âge d'apparition des premiers symptômes et du niveau de capacités motrices maximales atteintes par le patient. Premièrement, la SMA de type I, surnommée également « maladie de Werdnig-Hoffmann » en référence aux scientifiques qui ont décrit la maladie, est la forme la plus précoce puisqu'elle débute avant l'âge de six mois. En ce qui concerne l'évolution des capacités motrices de l'enfant, elle sera minime, car l'enfant ne va jamais atteindre l'aptitude à s'asseoir de manière autonome. Certains experts vont également décrire la SMA de type 0 comme étant la forme qui débute au stade fœtal, cela signifie que durant la grossesse le bébé aura une activité motrice plus faible classiquement décrite comme une « immobilité foetale ». Cependant, d'autres experts considèrent plutôt cette présentation précoce comme une forme anténatale du type I. Ensuite, la SMA de type II correspond à une apparition de symptômes entre six et dix-huit mois. Contrairement à la SMA I, l'enfant pourra se mettre en position assise, mais n'aura pas

la capacité de marcher de façon autonome. La SMA de type III débute plus tardivement, entre l'âge de dix-huit mois et l'âge de six ans. Ces enfants atteignent la capacité de marcher de façon autonome. Enfin, la SMA de type IV est une forme adulte qui se caractérise par des problèmes de mobilité et de marche de survenue tardive, généralement modérés, le déficit musculaire engendrant rarement une dépendance motrice importante. Cette classification est reprise dans Tableau 8 (Annexe 1) (SMA europe, 2022)(AFM-téléthon, 2019)

Cependant, la maladie peut varier au cours du temps, c'est la raison pour laquelle il est possible de retrouver également une classification qui se base sur le niveau de motilité actuel des patients : « non sitters » (patients n'ayant pas la capacité d'assise ni de marche indépendante), « sitters » (patients pouvant s'asseoir, mais pas marcher) et « walkers » (patients pouvant marcher). C'est cette classification qui est plutôt utilisée par les professionnels en rééducation. (AFM-téléthon, 2019)

## 5.4 Diagnostic de la SMA

### 5.4.1 Suspicion de la SMA et tests diagnostiques

En-dehors de protocoles de screening moléculaire néonatal, la suspicion de la SMA repose avant tout sur l'anamnèse et l'examen clinique. D'un point de vue clinique, les difficultés se présenteront plus ou moins précocement dans le développement du patient en fonction du type de SMA. Lorsque ce dernier est au stade fœtal, le diagnostic peut déjà être suspecté lors du suivi échographique fœtal. Cette technique permettra de détecter un syndrome d'immobilité fœtale secondaire à l'atteinte très précoce des motoneurones du fœtus. En cas de SMA de type I, en général, c'est l'atteinte motrice qui met la puce à l'oreille en période néonatale. Cette paralysie musculaire proximale contraste avec l'état d'alerte et le bon contact visuel des nouveau-nés atteints. Plus rarement, ce sont les difficultés respiratoires qui mènent au diagnostic. Chez l'enfant ou l'adolescent, la consultation sera motivée par l'apparition de difficultés motrices et une fatigabilité musculaire anormale pendant des efforts comme la course à pied ou la montée des escaliers. Enfin, au stade adulte, la SMA de type IV sera suspectée sur base d'une faiblesse musculaire proximale progressive. Dans tous les cas, une fois que le médecin suspecte la SMA, des examens complémentaires sont indispensables pour confirmer le diagnostic et exclure d'autres causes de faiblesse musculaire proximale. (AFM-téléthon, 2019)

Le dosage des enzymes musculaires aide au diagnostic différentiel. En effet, l'enzyme dosée est la créatine-kinase (CK), qui est libérée lorsqu'il y a une souffrance des cellules musculaires. La SMA étant un processus lent et progressif, seule une infime quantité de créatine-kinase est libérée, contrairement à certaines myopathies qui entraînent des taux de CK sériques très élevés. L'électromyogramme va permettre quant à lui de mesurer l'activité électrique des muscles et la vitesse de la conduction nerveuse. En cas d'amyotrophie spinale, ce test suggère une atteinte du motoneurone plutôt qu'un pattern myogène. (AFM-téléthon, 2019)

Le test le plus efficace à l'heure actuelle est le test génétique, qui consiste en une méthode quantitative de dosage génique. Ce test vise à détecter la délétion de l'exon 7 au niveau des copies du gène *SMN1*. Il a une sensibilité qui se situe entre 95-98 %. Ce test permet également de quantifier le nombre de copies du gène *SMN2*. Si la délétion homozygote de l'exon 7 n'est pas confirmée, il est indiqué de continuer les investigations génétiques en cas de forte suspicion clinique de la SMA. Il convient en effet dans ce cas de réaliser un séquençage complet du gène *SMN1* à la recherche de mutation ponctuelle « perte de fonction ». Ce séquençage est compliqué par la présence du pseudogène *SMN2* et requiert une grande expertise. (AFM-téléthon, 2019)

#### 5.4.2 Le dépistage néonatal de la SMA en Belgique

Le dépistage néonatal de pathologies congénitales fut introduit en Belgique en 1968. À cette époque, ce test ne permettait d'identifier que la phénylcétonurie, une maladie métabolique rare. À la suite de cette découverte, plusieurs autres maladies métaboliques, dont la prise en charge précoce apporte un réel bénéfice, ont pu être également dépistées via ce test de screening, appelé test de Guthrie. Il consiste à récolter quelques gouttes du sang sur un papier buvard entre le deuxième et quatrième jour de vie de l'enfant. Ce test de Guthrie est gratuit et non obligatoire. (Dépistage néonatal, 2022)

Depuis peu, des projets pilotes ont été implémentés en Belgique pour compléter le dépistage des maladies métaboliques offert par le test de Guthrie avec le dépistage de l'amyotrophie spinale. Dans le cas de la SMA, le dépistage ne repose pas sur des dosages métaboliques. Les quelques gouttes de sang sont analysées par un test génétique afin de rechercher une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN1*. Si ce dernier revient positif, une deuxième analyse est faite pour préciser le nombre de gènes *SMN2* que possède le patient. (Dépistage néonatal, 2022)

L'approbation des trois thérapies efficaces dans le traitement de la SMA a été un argument majoritaire pour réaliser des projets pilotes de dépistage néonatal de la SMA. En effet, ces traitements sont plus efficaces lorsqu'ils sont administrés rapidement au patient, en particulier avant l'arrivée des symptômes. Un projet pilote intitulé « Sun May Arise On SMA » a été réalisé dans la région de Liège en Belgique de mars 2018 à février 2021. Durant ces trois années consécutives, 136.339 nouveau-nés ont été dépistés pour la délétion de l'exon 7 du *SMN1*. Parmi ces nourrissons, neuf d'entre eux ont été identifiés comme atteints de l'amyotrophie spinale avec une délétion homozygote de l'exon 7. De plus, à posteriori, un nourrisson a également été identifié comme hétérozygote pour la délétion de l'exon 7, mais avec une mutation ponctuelle sur l'autre allèle. Ce faux négatif est dû au fait que le test de Guthrie détecte spécifiquement la délétion homozygote du *SMN1*, mais ne détecte pas les mutations ponctuelles. Grâce à ce projet pilote, la SMA fait maintenant partie des vingt maladies du programme de dépistage organisé dans toutes les maternités de la Fédération Wallonie-Bruxelles (FW-B), il est également organisé à domicile en cas de nécessité. Ce programme est à la charge de l'office de la naissance et de l'enfance (ONE). Il permet donc de rechercher de manière systématique une affection qui est invisible à la naissance et ensuite en cas de réponses positives, de proposer directement une prise en charge et un traitement efficace. A l'image de ces initiatives wallonnes, un projet pilote de dépistage néonatal de la SMA est en cours en Flandres. (Dépistage néonatal, 2022)(Boemer et al., 2021)

## 6. Historique des traitements

### 6.1 Spinraza®

#### 6.1.1 Généralités

Le Spinraza® a obtenu son statut de médicament orphelin en 2011. C'est également la première thérapie pour la SMA qui a été approuvée. En effet, Biogen a obtenu son autorisation de mise sur le marché par la Food and Drug Administration (FDA) le 23 décembre 2016 et quelques mois plus tard, le 30 mai 2017, en Europe. Il est indiqué pour les patients atteints d'amyotrophie spinale par déficience en protéine *SMN*, causée par une perte de fonction bi-allélique du gène *SMN1*.(EMA, 2018a)(FDA, 2022)(FDA, 2020)

#### 6.1.2 Mécanisme d'action

Le Spinraza® comporte le principe actif nusinersen qui est un oligonucléotide antisens (ASO) dirigé contre *SMN2*. Les ASO sont endocytés dans les cellules lors de l'administration intrathécale. Une fois présent dans le cytoplasme cellulaire, ce médicament a pour stratégie

d'augmenter l'inclusion de l'exon 7 lors de la transcription en ARNm de *SMN2* et par la suite de favoriser la production d'une protéine SMN de longueur complète et donc fonctionnelle. Plus précisément, le Spinraza® est un ASO qui va influencer l'épissage. La séquence du nusinersen lui permet de s'apparier spécifiquement sur le pré-ARNm *SMN2*. Entre les exons 7 et 8, se situe un site intronique d'épissage-1 silencieux (ISS-1) qui est lié à des ribonucléoprotéines hétérogènes (hnRNP). Lorsque ces dernières sont liées au ISS-1, elles bloquent l'épissage de l'exon 7 et empêchent la production d'une SMN de longueur appropriée au départ de la séquence *SMN2*. Lorsque le nusinersen se combine au pré-ARNm *SMN2*, il engendre un déplacement des hnRNPs, ce qui rend le site intronique d'épissage ISS1 actif et permet ainsi d'inclure l'exon 7 au niveau de l'ARN messager et de produire une protéine SMN fonctionnelle. (EMA, 2018a)(Ojala et al., 2021) (Drugbank, 2023)

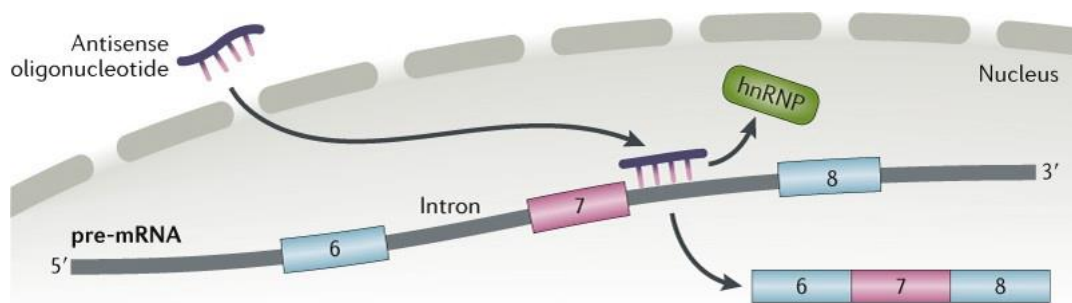


Figure 2 : Mécanisme d'action du nusinersen (Chen, 2019)

### 6.1.3 Posologie et mode d'administration

L'instauration du Spinraza® chez les patients atteints de SMA ne doit être faite que par un médecin expert en SMA afin de peser le pour et le contre de ce traitement. Le nusinersen s'administre par injection intrathécale entre deux vertèbres lombaires par des professionnels de la santé formés pour la réalisation des ponctions lombaires. Cela permet d'atteindre la moelle épinière et le cerveau via le liquide céphalo-rachidien, ce qui ne serait pas possible via une injection intraveineuse puisque ce principe actif ne peut pas passer la barrière hémato-encéphalique à cause de sa taille. Préalablement à l'injection, il est nécessaire de ponctionner un volume de liquide céphalo-rachidien équivalent au volume de nusinersen qui sera administré. Pour assister cette intervention, il est possible de recourir à une sédation du patient en fonction de son âge et de son état clinique. De plus, un guidage échographique est parfois nécessaire afin d'aider à l'injection lorsque le médicament est administré à des jeunes patients ou des patients souffrant de scoliose. (EMA, 2018a)



En ce qui concerne son schéma de posologie, la dose recommandée est de 12 mg soit 5 ml par administration. Le début du traitement se fera le plus tôt possible suivant l'avis du médecin expert. Le schéma d'administration se compose de quatre doses de charges (jours 0, 14, 28 et 63) suivies d'une dose d'entretien tous les quatre mois. Il n'y a pas de recommandations de fin de traitement puisqu'il est nécessaire d'évaluer l'efficacité de ce dernier au cas par cas suivant la réponse au traitement du patient. (EMA, 2018a)

#### 6.1.4 Essais cliniques

Plusieurs essais cliniques ont été réalisés lors du développement du Spinraza<sup>®</sup>. Parmi ceux-ci, l'essai ENDEAR et l'essai CHERISH étaient des études de phase 3, randomisées, en double-aveugle, à doses multiples et dont le contrôle est un placebo sous forme d'injection. En ce qui concerne les données d'efficacité de ces études, toutes deux ont obtenues des résultats statistiquement significatifs. Ensuite, l'essai NURTURE est une étude en phase ouverte qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité du Spinraza<sup>®</sup> administré en présymptomatique. (AFM-téléthon, 2022)(EMA, 2018a)

##### 6.1.4.1 *Symptômes à apparition infantile*

L'essai ENDEAR est un essai pour la SMA infantile qui s'est réalisé sur 121 patients âgés de moins de 6 mois. Ce sont des patients chez qui une SMA de type I était suspectée. Le critère principal de cette étude était le délai jusqu'au décès ou jusqu'à la nécessité de ventilation assistée continue. Cette étude a démontré des effets statistiquement significatifs sur la survie sans événement ainsi que sur la survie globale. Le pourcentage de patients qui ont répondu aux critères de développement moteur avec l'échelle HINE-2<sup>1</sup>(Annexe 2) a également été encourageant. Enfin, cette étude a fait intervenir également les critères CHOP-INTEND<sup>2</sup>(Annexe 3) ce qui a permis d'obtenir une évaluation chiffrée de la capacité motrice des enfants. Ces résultats se sont avérés également statistiquement significatifs. (AFM-téléthon, 2022)(EMA, 2018a)

##### 6.1.4.2 *Symptômes à apparition tardive*

L'essai CHERISH est un essai qui concerne les patients atteints de SMA avec révélation tardive des symptômes. Il a été réalisé sur 126 enfants de plus de six mois. Le critère principal faisait appel au score HFMSE<sup>3</sup>(Annexe 4) ce qui a permis d'évaluer les capacités physiques des

---

<sup>1</sup> HINE : Hammersmith Infant Neurological Examination : Echelle de mesure destinée à évaluer le développement de la fonction neurologique globale destinée aux enfants avec un développement typique entre deux mois et deux ans. (MFM, 2019)

<sup>2</sup> CHOP-INTEND : Children's Hospital Of Philadelphia Infant TEst of Neuromuscular Disorders : Instrument validé pour évaluer la capacité motrice des adultes et enfants non ambulants atteints de SMA. (MFM, 2019)

<sup>3</sup> HFMSE : Hammersmith Functional Motor Scale Expanded : échelle utilisée pour l'évaluation des capacités physiques chez les patients atteints d'amyotrophie spinale de type II et III. (MFM, 2019)

patients atteints de SMA. Des résultats statistiquement significatifs ont été obtenus en ce qui concerne le score HFMSE. Il a été aussi remarqué qu'au plus tôt l'enfant reçoit l'injection, au mieux est son évolution par la suite. (AFM-téléthon, 2022)(EMA, 2018a)

#### *6.1.4.3 Présymptomatique*

L'essai NURTURE inclut des enfants âgés de six semaines ou moins. Ces enfants sont recrutés après confirmation génétique de la SMA 5q. Ils sont considérés comme susceptibles de développer un SMA de type I ou II, cela est expliqué par le nombre de copies de *SMN2* qu'ils possèdent et également par la concordance de phénotype avec un frère ou une sœur déjà atteint de la maladie. Les résultats de cette étude sont très positifs puisque les acquisitions motrices des enfants traités par le nusinersen ont dépassé les attentes des chercheurs. À la suite de l'injection en présymptomatique, 100 % des enfants ont acquis la position assise et 88 % sont capables de marcher. De plus, le critère d'évaluation principal est le délai de survie (ou décès) ainsi que la nécessité de survie assistée. Ce dernier s'est révélé positif lors des études intermédiaires puisque tous les patients sont toujours en vie. (AFM-téléthon, 2022)(EMA, 2018a)(De Vivo et al., 2019)

#### *6.1.4.4 Autres*

Pour faire suite aux deux essais randomisés, l'essai SHINE est une phase d'extension en ouvert qui a pour objectif d'évaluer la tolérance et la sécurité du Spinraza® à long terme. Cet essai est en cours actuellement. Les derniers résultats répertoriés indiquent une amélioration de la force motrice et une stabilisation de la maladie. (AFM-téléthon, 2022)(EMA, 2018a)

### **6.1.5 Effets indésirables et interactions**

#### *6.1.5.1 Effets indésirables*

Lors des essais cliniques du nusinersen, des effets indésirables ont été répertoriés. Parmi ceux-ci, les céphalées, les vomissements et les dorsalgies font partie des effets les plus fréquemment rencontrés (1/10). Certains de ces effets indésirables peuvent être liés à l'acte de la ponction lombaire. (EMA, 2018a)

#### *6.1.5.2 Interactions*

Le nusinersen n'a pas été soumis à des études d'interactions. Cependant, les études in-vitro ont démontré que ce principe actif n'a pas d'influence inhibitrice ou inductrice sur les cytochromes P450. Cela signifie qu'il ne devrait pas interagir avec d'autres médicaments. Il a été également recensé que le Spinraza® n'est pas le substrat des transporteurs BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ou BSEP. (EMA, 2018a)

### 6.1.6 Contre-indications

Le nusinersen n'est pas soumis à des contre-indications en particulier. Ce produit sera tout de même évité chez les patients présentant une hypersensibilité à un des composants de l'injection. Il sera également nécessaire de prendre des précautions face aux patients souffrant d'une scoliose. De plus, le nusinersen est en grande partie éliminé au niveau rénal et certains cas de néphrotoxicité ont été observés. Il est donc indiqué de s'assurer de l'absence de protéinurie et de vérifier la fonction rénale du patient avant administration. Enfin, plusieurs cas de thrombocytopénie (baisse du taux de plaquettes sanguines) ont également été répertoriés. Par conséquent, il est conseillé de vérifier la numération plaquettaire et de réaliser un contrôle de coagulation avant et pendant un traitement par Spinraza®. (EMA, 2018a)(Cartwright and Upadhyya, 2021)

## 6.2 Zolgensma®

### 6.2.1 Généralités

Le Zolgensma® est une thérapie génique qui a obtenu son statut de médicament orphelin en 2015 et son autorisation de mise sur le marché par la FDA le 24 mai 2020 et près d'un an plus tard, le 18 mai 2020, en Europe. Il est indiqué chez les enfants de moins de deux ans atteints d'amyotrophie spinale par mutation bi-allélique du gène *SMN1* et portant jusque trois copies du gène *SMN2*. (EMA, 2020)(C. for B. E. and FDA, 2022). (EMA, 2022)(Novartis, 2021)

### 6.2.2 Mécanisme d'action

Le Zolgensma® est composé du principe actif « onasemnogene abeparvovec (OA) » et d'un vecteur de virus adénoassocié (AAV) recombinant non répliquatif. Cette thérapie va introduire une copie fonctionnelle du gène *SMN1* pour pallier le déficit de ce dernier chez les patients atteints de SMA. Ce nouveau gène fonctionnel est placé à l'intérieur d'un vecteur qui va livrer le principe actif aux cellules motoneurones. (EMA, 2020)(Novartis, 2022)

Le vecteur AAV est composé d'une capsid d'un virus adénoassocié de sérotype 9 (AAV9). Ce dernier n'est plus pathogène pour l'homme puisque son ADN viral est retiré pour y placer le principe actif. La capsid va être capable de traverser la barrière hémato-encéphalique et de venir délivrer le gène *SMN1* humain au niveau des cellules des motoneurones sans interférer avec le génome du patient. Concernant sa composition, le principe actif possède un promoteur indispensable pour activer la transcription du nouveau gène *SMN1*, à l'origine d'une expression continue et maintenue de la protéine de survie des motoneurones, SMN. Ce promoteur

constitutif est un amplificateur du cytomégalovirus/promoteur hybride de l'actine  $\beta$  de poulet. L'OA est également doté d'extrémités complémentaires qui forment des boucles doubles brins. Celles-ci vont avoir la capacité de former un épisome circulaire qui va permettre au principe actif de persister dans les cellules des motoneurones. C'est grâce à ce mécanisme que la protéine sera exprimée de manière stable et maintenue dans le noyau des cellules lorsque celles-ci ne font plus de division cellulaire. (EMA, 2020)(Novartis, 2022)

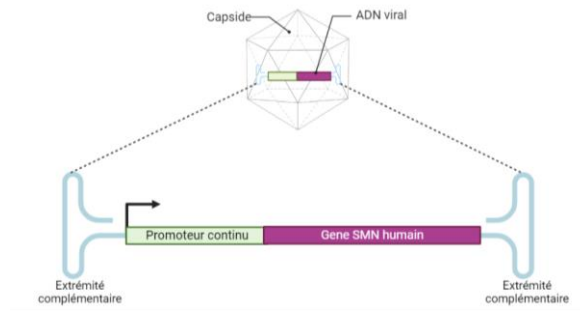


Figure 3 : Composition du principe actif onasemnogène abéparvéc (BioRender, 2022)

Cette production continue est un atout majeur du Zolgensma<sup>®</sup>. En effet, cela lui permet d'être un traitement à une seule injection qui agit rapidement en provoquant l'expression continue de la protéine SMN. La restauration de la production de cette protéine permet de préserver la fonction musculaire des patients et ainsi de stopper la progression de la SMA. De fait, lorsque la protéine est produite, elle va permettre aux motoneurones de survivre et ainsi éviter l'atrophie des fibres musculaires. (EMA, 2020)(Novartis, 2022)

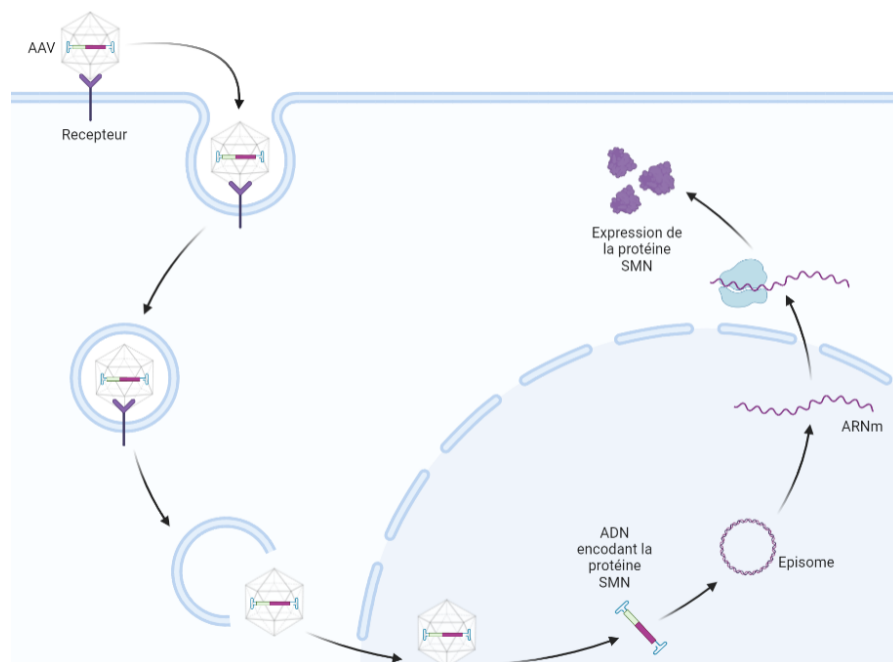


Figure 4 : Mécanisme d'action du Zolgensma<sup>®</sup> (BioRender, 2022)

### 6.2.3 Posologie et mode d'administration

L'administration du Zolgensma<sup>®</sup> se fait uniquement dans un milieu hospitalier et sous la supervision d'un médecin expert dans la prise en charge de la SMA. Avant l'administration du traitement, plusieurs précautions sont à réaliser. Premièrement, il est nécessaire d'effectuer un bilan biologique du patient comprenant : la recherche d'anticorps anti-AAV9, une étude de la fonction hépatique (alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT), bilirubine totale), le dosage de la créatinine, la numération de la formule sanguine (taux d'hémoglobine, numération plaquettaire) et le dosage de la troponine I. De plus, lors de la programmation de la perfusion par Zolgensma<sup>®</sup>, il faut également programmer une surveillance étroite de la fonction hépatique et des taux de plaquettes ainsi que de la troponine I après perfusion. Une immunomodulation par corticoïde est aussi nécessaire pour diminuer la réponse immunitaire induite par le vecteur AAV9. Ce traitement corticoïde sera administré 24 heures avant la perfusion ainsi que pendant plusieurs jours après le traitement. L'OA est administré par perfusion intraveineuse unique de 60 minutes à l'aide d'un pousse-seringue. La dose recommandée est de  $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, le volume à administrer sera différent en fonction du poids du patient. (EMA, 2020)

### 6.2.4 Essais cliniques

Lors des évaluations cliniques du Zolgensma<sup>®</sup>, plusieurs essais sur différentes cohortes ont été réalisés. Les essais START, STRIVE et STRIVE-EU ont été réalisés sur une population avec des symptômes qui sont apparus lors du début de l'enfance. L'essai SPRINT est une étude ouverte de phase III pour étudier l'administration en présymptomatique. Enfin, un essai pour des formes d'apparition plus tardives, l'essai STEER, sera également réalisé dans peu de temps. (AFM-téléthon, 2022)(EMA, 2020)

#### 6.2.4.1 *Symptômes à apparition infantile*

Le tout premier essai clinique qui a été réalisé pour évaluer l'efficacité du Zolgensma<sup>®</sup> est l'essai START. Il s'est réalisé de mai 2014 à décembre 2017 sur 15 nourrissons âgés de 6 mois atteints de la SMA de type I et présentant des symptômes de la maladie. Les résultats ont été encourageants puisque la totalité de ces enfants ont survécu après la perfusion au Zolgensma<sup>®</sup>. Pour faire suite à cet essai, il y a en ce moment un essai START dit à long terme pour évaluer la tolérance et la durée de la réponse au traitement sur 15 ans. Cependant, contrairement aux résultats initiaux de l'essai START, les résultats intermédiaires au bout de la 5<sup>ème</sup> année de suivi sont moins bons. En effet, il a été rapporté que plusieurs patients souffrent d'effets

indésirables graves (détresse respiratoire, insuffisance respiratoire aigue, pneumonie, déshydratation, bronchiolite). Cependant, il est également stipulé qu'après l'analyse, ces effets ne seraient pas directement corrélés à l'injection du Zolgensma®. (AFM-téléthon, 2022)(EMA, 2020)

Ensuite, l'essai STRIVE aux USA et son équivalent européen STRIVE-EU ont été réalisés. Ce sont des essais de phase 3, en ouvert à un seul bras, à dose unique en intraveineux de Zolgensma®. Tout d'abord, l'essai STRIVE s'est réalisé sur 22 nourrissons atteints de SMA de type I et ayant deux copies du gène *SMN2*. Avant l'injection, ces patients ne nécessitaient pas de ventilation et pouvaient s'alimenter par voie orale sans nécessité de sonde. Plusieurs résultats à la suite de l'étude ont été prometteurs. En effet, au bout de 14 mois, 91 % des patients ne nécessitaient toujours pas de ventilation et au bout de 18 mois, 59,1 % des participants avaient la capacité de se tenir assis sans assistance pendant 30 secondes ou plus. Enfin, en ce qui concerne le score CHOP-INTEND, 95,5 % des patients ont obtenu un score supérieur ou égal à 40, ce qui est encourageant puisque les patients atteints de SMA de type I n'ayant pas eu accès au traitement n'atteignent que très rarement ce score de 40. (AFM-téléthon, 2022)(EMA, 2020)

Enfin, l'essai européen quant à lui a réalisé la perfusion sur 33 patients atteints de SMA de type I et possédant deux copies du gène *SMN2*. Les résultats obtenus ont également été favorables puisque près de 97 % des patients n'ont pas nécessité de ventilation au bout de 14 mois (survie sans événement) et 43,8 % ont pu se tenir assis sans assistance supplémentaire pendant plus de 10 secondes vers 18 mois. Pour finir, près de 72,7%, des patients ont également obtenu un score CHOP-INTEND de plus de 40. (AFM-téléthon, 2022)(EMA, 2020)

#### 6.2.4.2 *Présymptomatique*

Pour évaluer l'efficacité du Zolgensma® lors de son administration en présymptomatique, l'essai SPRINT a été élaboré. C'est une étude ouverte de phase III incluant à ce jour 29 nourrissons âgés de maximum 6 semaines. Le recrutement de ces nourrissons se fait en majorité lorsqu'un membre de la fratrie est touché par la maladie. Parmi ceux-ci, 14 d'entre eux sont porteurs de deux copies de *SMN2* et 15, de trois copies. Concernant les patients possédant deux copies de *SMN2*, ils ont tous survécu sans nécessité de ventilation permanente et l'ensemble des patients ont obtenu un score CHOP-INTEND supérieur à 58 lors des visites à 18 mois. Ensuite, les nourrissons qui ont trois copies de *SMN2* ont été suivis jusqu'à 24 mois. Ils ont également tous survécu sans nécessité de ventilation. (AFM-téléthon, 2022)(EMA, 2020)

#### 6.2.4.3 *Symptômes à apparition tardive*

L'essai STEER va se faire via une administration en intrathécale. Il a commencé en février 2022 et se déroulera jusqu'en octobre 2024. Il fait suite à l'essai STRONG qui a été suspendu par la FDA à la suite d'effets secondaires sur les animaux. (AFM-téléthon, 2022)(EMA, 2020)

### 6.2.5 Effets indésirables et interactions

#### 6.2.5.1 *Effets indésirables*

À la suite de la perfusion de Zolgensma® lors des essais cliniques, plusieurs effets indésirables ont été recensés. Parmi ceux-ci, l'augmentation des enzymes hépatiques, dont les transaminases, est l'effet indésirable le plus fréquent puisqu'il est retrouvé dans près d'un quart des cas. Il a été prouvé que malgré l'augmentation des transaminases, les patients sont restés asymptomatiques et les taux ont baissé après l'administration de prednisolone. On note cependant que quelques enfants ont souffert d'insuffisance hépatique aiguë dans les deux mois qui ont suivi l'administration du Zolgensma®. Une nouvelle fois, l'administration de corticoïdes a pu aider les enfants à se rétablir. Parmi les effets qui ont été rapportés, une thrombopénie transitoire a été identifiée dans 6 % des cas. Cependant, seulement deux semaines après la perfusion au Zolgensma®, les taux se sont réajustés. Ensuite, dans 5 % des cas, il a été observé qu'une augmentation de troponine 1 pouvait également survenir après l'administration du traitement. Cet événement n'a néanmoins pas engendré de signes de souffrance cardiaque. Enfin, certains patients ont également souffert de vomissements et de fièvre à la suite de la perfusion. (EMA, 2020)

Concernant l'immunogénicité, il a été signalé que le titre d'anticorps anti-AAV9 peut augmenter à la suite de la perfusion, démontrant une réaction immunitaire face au produit injecté (antigène viral du non-soi). Malgré le déclenchement d'une réaction immunitaire face à l'injection, les patients n'ont pas souffert d'effets indésirables, ce qui ne permet pas d'établir une corrélation entre le taux d'anticorps anti-AAV9 et certains effets indésirables. De plus, il est prouvé que le taux d'anticorps anti-AAV9 varie beaucoup à la suite des influences externes et internes liées aux méthodes de dosage. (Ojala et al., 2021)(EMA, 2020)

#### 6.2.5.2 *Interactions*

Les médicaments recensés comme hépatotoxiques sont à éviter lors du traitement au Zolgensma®. Cependant, il n'y a pas eu d'étude d'interactions entre médicaments.

De plus, le patient doit suivre un traitement immunosuppresseur avec des corticoïdes. Par conséquent, il est nécessaire d'adapter le schéma de vaccination de l'enfant. (EMA, 2020)

## 6.2.6 Contre-indications

Au vu des effets indésirables rencontrés durant les essais cliniques, un bilan biologique doit être réalisé. Ce dernier contient une recherche d'anticorps anti-AAV9. La présence de ces anticorps chez un nouveau-né peut être d'origine maternelle (passage transplacentaire des immunoglobuline G (IgG)). Ces anticorps peuvent altérer l'efficacité du médicament en prenant le vecteur viral pour cible. C'est pourquoi, si ce taux est trop élevé, le traitement sera contre-indiqué chez le patient. Dans le cadre de ce bilan biologique, un dosage des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT et bilirubine), un dosage de la créatinine, une numération de la formule sanguine et un dosage de la troponine I sont également réalisés. (EMA, 2020)

## 6.3 Evrysdi<sup>®</sup>

### 6.3.1 Généralités

Depuis peu, un troisième médicament pour traiter la SMA est autorisé aux Etats-Unis et en Europe : le risdiplam. Son nom commercial est l'Evrysdi<sup>®</sup>, c'est un traitement oral ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché le 7 août 2020 aux USA et un peu de temps après, le 28 mars 2021, en Europe. Son indication comprend les patients âgés de deux mois ou plus qui sont atteints de la SMA 5q de type I à III avec une à quatre copies du *SMN2*. En général, ce médicament est donné chez les enfants de plus de deux ans. (EMA, 2021)(AFM-téléthon, 2020b)

### 6.3.2 Mécanisme d'action

Le risdiplam est une petite molécule qui permet de modifier l'épissage du pré-ARNm de *SMN2* au même titre que le nusinersen, dans le but d'inclure l'exon 7 dans l'ARN messager et de produire une protéine SMN complète et fonctionnelle. L'inclusion de l'exon 7 repose sur la liaison à la fois au site d'épissage 5 (5'ss) de l'intron 7 ainsi qu'à l'amplificateur d'épissage exonique 2 (ESE2) de l'exon 7. Cependant, contrairement au nusinersen, le risdiplam, au vu de sa petite taille, est capable de passer la barrière hémato-encéphalique lorsqu'il est pris par voie orale. (Ojala et al., 2021)(EMA, 2021)

### 6.3.3 Posologie

La dose de risdiplam administrée dépend de l'âge, mais également du poids corporel. Elle varie entre 0,20 mg/kg et 5 mg. En ce qui concerne sa prise, l'Evrysdi<sup>®</sup> doit être préalablement reconstitué auprès d'un pharmacien ou autres professionnels de santé. Une fois reconstitué, le patient pourra prendre cette solution buvable via une seringue orale fournie avec le



médicament. Cette solution comprendra à chaque ml 0,75 mg de principe actif. Au niveau de la posologie du traitement, le patient doit prendre son traitement une fois par jour au même horaire, après un repas. Pour s'assurer que tout le médicament a été ingéré, il est nécessaire de boire un verre d'eau après l'administration (en cas de sonde, celle-ci doit être également rincée). Pour les patients très jeunes, il y a des recommandations concernant la période d'allaitement. Il est demandé de ne pas administrer le médicament durant cette période. L'Evrysdi® pourra être dispensé une fois que l'allaitement sera fini. (EMA, 2021)

### 6.3.4 Essais cliniques

Pour évaluer l'efficacité de l'Evrysdi®, plusieurs essais cliniques ont été réalisés. Parmi ceux-ci, il existe deux essais internationaux, un essai pour la forme infantile, le FIREFISH et un essai pour les formes tardives, le SUNFISH. (EMA, 2021)

#### 6.3.4.1 *Symptômes d'apparition infantile*

Premièrement, le FIREFISH s'est déroulé en deux parties avec un total de 62 participants. Les patients inscrits dans cette étude sont âgés de moins de deux ans et ont reçu un diagnostic de SMA de type I. La première partie de l'essai fut destinée à évaluer la tolérance du médicament et à préciser la dose tandis que la deuxième partie visait à évaluer l'efficacité. Après 24 mois de traitement, 82,9 % des patients n'ont pas nécessité de ventilation permanente (taux de survie sans événement). Le critère d'efficacité principal était : « la capacité de s'asseoir sans soutien pendant au minimum 5 secondes après 12 mois de traitement ». Ce critère est évalué avec une échelle de motricité globale BSID-II<sup>4</sup>, item 22. En ce qui concerne les résultats, lors de la seconde partie, 29 % des patients ont été capable de répondre positivement à ce critère d'efficacité. Ce sont des résultats positifs puisque des patients souffrant d'amyotrophie spinale non traités ne pourraient pas s'asseoir sans soutien et seuls 25 % pourraient vivre sans ventilation après quelques mois. Enfin, concernant le score CHOP-INTEND, 90,2 % ont vu une augmentation de 4 points au 24<sup>ème</sup> mois. (AFM-téléthon, 2020b)(EMA, 2021)(Kakazu et al., 2021)

#### 6.3.4.2 *Symptômes à apparition tardive*

Ensuite, l'essai SUNFISH comprenait 231 patients de 2 à 25 ans atteints de SMA de type II et III. Il s'est également déroulé en deux parties pour évaluer la tolérance et la sécurité de l'Evrysdi®. La seconde partie fut un essai randomisé en double aveugle face à un placebo. Le

---

<sup>4</sup>BSID-II : Bayley Scales of Infant Development II : outil d'évaluation du développement formel complet pour diagnostiquer les retards de développement dans la petite enfance. (Balasundaram and Avulakunta, 2022)

critère principal dans cette étude était le changement entre le score initial MFM32<sup>5</sup> et le score à 12 mois de traitement. Cette échelle, exprimée en pourcentage, évalue de manière élargie la fonction motrice pour une population large de patients SMA. La conclusion de l'étude a été positive puisque le critère principal fut statistiquement significatif lors de la comparaison des scores MFM32 entre les patients traités à l'Evrysdi® face à ceux traités au placebo. Il y a eu également une amélioration cliniquement significative de la fonction motrice à un an de traitement. (EMA, 2021)(AFM-téléthon, 2020b)(Kakazu et al., 2021)

### 6.3.5 Effets indésirables et interactions

#### 6.3.5.1 Effets indésirables

Certains effets indésirables fréquents ont été répertoriés durant les essais cliniques. Environ une personne sur deux a souffert de fièvre et une personne sur cinq de maux de tête. De plus, certains (16,7%) se sont plaints de diarrhées ainsi que d'éruptions cutanées (16,7%). (EMA, 2021)

#### 6.3.5.2 Interactions

Le risdiplam est métabolisé par certains cytochromes P450 (CYP), dont le 1A1, le 3A4 et le 3A7. Cependant, après une étude avec un inhibiteur fort du CYP3A4, l'itraconazole, l'association de ces deux médicaments n'a pas engendré d'effets indésirables particuliers, ce qui n'engendre pas d'adaptation de posologie. Il y a néanmoins une interaction possible avec la metformine qui peut demander une surveillance plus approfondie. (EMA, 2021)

### 6.3.6 Contre-indications

L'Evrysdi® est contre-indiqué chez les patients de moins de deux mois, mais ne présente pas d'autres restrictions mis à part si le patient est dans l'incapacité de prendre son traitement par voie orale. (EMA, 2021)

## 6.4 Autres traitements symptomatiques dans la SMA

Bien que les patients bénéficient de ces médicaments, ce ne sont pas des traitements curatifs. Ils permettent d'améliorer la qualité de vie et de combattre l'évolution naturelle de la maladie, mais le patient reste atteint de la SMA. Par conséquent, en plus de leurs traitements de fond, les patients devront suivre des thérapies supplémentaires. (AFM-téléthon, 2019)

---

<sup>5</sup> MFM32 : 32-item Motor Function Measure : échelle quantitative qui permet de mesurer les capacités fonctionnelles motrices chez une personne atteinte d'une maladie neuromusculaire. (MFM, 2019)

La prise en charge de la SMA est multidisciplinaire. Elle comprend toutes sortes de thérapies qui agissent sur les différents systèmes du corps humain touchés. En effet, cela nécessite d'agir au niveau respiratoire, musculaire, digestif, nutritionnel, circulatoire, mais également au niveau cardiaque et urinaire suivant les différentes complications liées à l'atteinte musculaire. Seules les prises en charge orthopédique et respiratoire seront discutées brièvement. (AFM-téléthon, 2019)

Tout d'abord, la prise en charge orthopédique est composée de différentes compétences comme la kinésithérapie, l'utilisation d'appareillages (chaussures thérapeutiques, attelles, orthèse...) et la chirurgie. Ces pratiques sont importantes pour éviter des complications liées au déficit en mouvements des patients. Elles maintiennent à la fois la flexibilité musculaire et articulaire. Plus précisément, la kinésithérapie va préserver la mobilité tandis que les appareillages vont permettre aux patients de maintenir une bonne posture. La chirurgie, quant-à-elle, sera la dernière option lorsqu'une déformation orthopédique est non stabilisée. (AFM-téléthon, 2019)

D'autre part, la prise en charge respiratoire est fondamentale puisque la plupart des enfants décèdent d'insuffisance respiratoire. Evidemment, la gravité des symptômes dépend de la forme dont le patient est atteint. Parmi les pratiques pour améliorer les fonctions respiratoires, la kinésithérapie va favoriser les mouvements et la flexibilité de l'appareil respiratoire. De plus, des techniques de toux assistée sont également appliquées pour permettre une meilleure évacuation des bronches et éviter les infections respiratoires. (AFM-téléthon, 2019)

## 7. Comparaison des thérapies

### 7.1 Innovation

Parmi ces trois thérapies, chacune est innovante à sa façon. Le Spinraza<sup>®</sup> peut être considéré comme une thérapie innovante, car ce fut la première qui a été mise sur le marché pour le traitement de la SMA, autrefois sans solution thérapeutique. Ensuite, le Zolgensma<sup>®</sup> fait beaucoup parler de lui notamment car il fait partie des petits bijoux de la thérapie génique, ce type de thérapie constituant un domaine très innovant de l'industrie pharmaceutique pour les maladies rares. Enfin, l'Evrysdi<sup>®</sup> quant à lui, permet aux patients de prendre un traitement oral chaque jour pour améliorer leurs symptômes sans passer par l'étape des injections intrathécales ou l'injection intraveineuse à l'hôpital. Tout dépend donc de ce qu'on appelle un médicament innovant.

Selon l'AFMPS, les médicaments de thérapies innovantes ou Advanced Therapy Medical Product (ATMP) sont des médicaments à usage humain qui comprennent la thérapie génique, la thérapie cellulaire somatique, l'ingénierie tissulaire et les médicaments combinés de thérapie innovante. Suivant cette définition, seul le Zolgensma<sup>®</sup> peut être considéré comme un médicament de thérapie innovante. (AFMPS, 2018)

D'autres organismes, comme la Haute Autorité de Santé (HAS) en France, définissent le médicament innovant comme étant un médicament qui amène un progrès par rapport à une autre thérapie existante. Dans ce cas, tout dépend du progrès dont il est question. En effet, si ce progrès se base sur le mécanisme d'action, le Zolgensma<sup>®</sup> se différencie des deux autres thérapies dû au fait qu'il permet d'administrer directement le gène *SMN1* au patient. Néanmoins, les ASO semblent également montrer de bons résultats et amènent un net progrès pour une pathologie jusqu'alors non traitable. Ensuite, si le progrès est une durée d'action plus longue, il semble que ce soit le Zolgensma<sup>®</sup> qui l'emporte. En effet, il ne nécessite qu'une injection. Cela est dû au fait que ce gène reste en permanence dans le compartiment cellulaire, ce qui lui permet de produire la protéine nécessaire en continu. Les oligonucléotides sont quant à eux plus sensibles à la dégradation et nécessitent donc de réitérer l'administration du traitement. (Sénat, n.d.)

## 7.2 Efficacité

Avant de commencer la comparaison d'efficacité entre ces trois traitements, il est utile de mentionner que ces médicaments ne concernent pas forcément la même catégorie de personnes. En effet, le Zolgensma<sup>®</sup> va être indiqué chez des nourrissons atteints d'une SMA de type I avec maximum de deux copies de *SMN2* alors que les autres thérapies sont moins strictes quant au profil des patients qui sont légitimes à recevoir la thérapie. Afin d'être le plus objectif possible, la comparaison se fera entre les études cliniques réalisées aux différents stades d'apparition des symptômes puisque l'efficacité est corrélée à la période d'administration.

### 7.2.1 Apparition précoce des symptômes

Les trois médicaments ont été soumis à des études chez des patients avec des symptômes d'apparition précoce. Premièrement, le critère principal concerne le taux de décès et la nécessité de ventilation assistée permanente. Ce critère a été évalué pour toutes les thérapies et en général, les patients traités ont une meilleure survie que les non-traités pour les trois traitements. Par la suite, différentes échelles ont été utilisées pour étudier les acquisitions motrices. Il s'agit de l'échelle HINE-2 pour l'essai ENDEAR, et la BSID-III pour le

FIREFISH. L'essai STRIVE utilise quant à lui un critère moteur à savoir l'événement « se tenir assis sans assistance ». Il est donc fastidieux et peu équitable de comparer ces différents résultats ensemble. Pour avoir une idée de l'efficacité de chaque traitement, il est nécessaire de les examiner au cas par cas. Enfin, le CHOP-INTEND a été étudié pour les essais cliniques des trois thérapies. Cependant, une nouvelle fois, ce score est utilisé sous différentes façons. En effet dans le cas du Spinraza® et l'Evrysdi®, il étudie le nombre de personnes ayant eu une amélioration de 4 points alors que pour Zolgensma®, seul le pourcentage de patients ayant atteint un score maximal est indiqué. (Cartwright and Upadhy, 2021)

Tableau 1 : Comparaison des échelles et résultats dans les études de cohortes à apparition précoce des symptômes

	Spinraza®	Zolgensma®		Evrysdi®
	ENDEAR	START	STRIVE	FIREFISH
Décès ou nécessité de ventilation permanente	39% (traités) >< 68% (non traités)	0% (traités) >< 25% (non traités)	9% (91% de survie sans événement)	17,1% (82,9% de survie sans événement)
Acquisition motrice (Échelles ≠)	<i>HINE-2</i> : 51% (traités) >< 0% (non traités)	/	<i>Se tenir assis sans assistance (30 sec)</i> : 59,1%	<i>BSID-III</i> : 29%
CHOP-INTEND	<i>Amélioration de 4 points</i> : 71% (traités) >< 3% (non traités)	/	<i>Scores obtenus</i> : 95,5% : ≥ 40 63,6% : ≥ 50 40,9% : ≥ 58	<i>Amélioration de 4 points</i> : 90,2%

### 7.2.2 Apparition tardive des symptômes

Concernant, les essais cliniques pour les patients avec une survenue tardive des symptômes, seul l'essai CHERISH du Spinraza® et le SUNFISH de l'Evrysdi® ont publié des résultats. L'essai pour le Zolgensma® a été suspendu. Suivant le tableau ci-dessous, deux échelles différentes ont été utilisées pour évaluer l'acquisition motrice des patients traités. Cela ne permet à nouveau pas d'avoir une comparaison très équivalente. (Cartwright and Upadhy, 2021)

Tableau 2 : Comparaison des échelles et résultats dans les études à apparition tardive des symptômes

	Spinraza®	Zolgensma®	Evrysdi®
	CHERISH	STRONG	SUNFISH
Evaluation motrice	<i>HSFME</i> : 3,9 (traités) >< -1,0 (non traités)	/	<i>MF32</i> : 1,36 (traités) >< -0,19 (non traités)

### 7.2.3 Présymptomatique

Précédemment, il a été mentionné qu'une étude en présymptomatique a été réalisée à la fois pour le Spinraza® et pour le Zolgensma®. Ces deux études ont fait appel au même score pour

comparer le développement moteur. Les résultats obtenus montrent des similarités. En effet, le CHOP-INTEND obtenu pour le Spinraza® se rapproche de celui obtenu pour le Zolgensma®. Enfin, pour le critère principal, c'est-à-dire le décès ou la nécessité de ventilation permanente, aucun patient n'est arrivé à ce stade dans les deux essais. (Cartwright and Upadhy, 2021)

Tableau 3 : Comparaison des résultats dans les études présymptomatiques

	Spinraza®	Zolgensma®
	NURTURE	SPRINT
CHOP-INTEND	- 61,0 (2 copies SMN2) - 62,6 (3 copies SMN2)	- ≥ 58,0 (2 copies SMN2) - /
Décès ou nécessité de ventilation permanente	0% (100% de survie)	0% (100% de survie)

### 7.3 Sécurité

Suivant les effets indésirables et les contre-indications des trois médicaments, il est possible d'établir un schéma d'indication suivant les critères biométriques des patients.

Premièrement, lorsque le sujet est âgé de moins de deux ans, le Zolgensma® ou le Spinraza® seront préférentiellement administrés. Pour décider lequel des deux traitements sera administré en fonction des effets secondaires et contre-indications, on va se baser sur le bilan biométrique réalisé avant l'injection du Zolgensma®. Lorsque ce dernier montre une élévation du taux d'anticorps anti-AAV9 ou autres paramètres limitants, il est préférable d'administrer le Spinraza®. En l'absence de contre-indication, on privilégiera le Zolgensma®. (Cartwright and Upadhy, 2021)

Ensuite, pour des patients plus âgés, le Spinraza® et l'Evrysdi® peuvent être indiqués. Pour ce faire, il faudra considérer les effets secondaires et les contre-indications des deux médicaments. Dans ce cas, le Spinraza® demande plus de précautions puisqu'il est nécessaire de prendre en considération le risque de néphrotoxicité et de thrombocytopenie. Les dorsalgies et scolioses sont également à prendre en compte, compte tenu du mode d'administration intrathécale du Spinraza®. C'est la raison pour laquelle le patient présentant une de ces complications devrait préférentiellement bénéficier d'un traitement par Evrysdi®. (Cartwright and Upadhy, 2021)

### 7.4 Pharmaco-économie

#### 7.4.1 Coûts des traitements et études de coût-efficacité

Afin de comparer les prix de ces médicaments, il est nécessaire de prendre en considération des évaluations économiques qui font intervenir l'efficacité et la qualité de vie des patients. Premièrement, concernant le coût de ces médicaments, le Zolgensma® est le plus cher puisqu'il

s'élève à 2.061.700 € l'injection. Il est suivi du Spinraza® qui coûte 88.298 € le flacon de 5 mL et enfin de l'Evrysdi® qui a un prix de 8.966 € le flacon de 80 mL. Cela ne permet pas de faire une comparaison équitable étant donné que la posologie et le schéma d'administration ne sont pas les mêmes. En effet, le Zolgensma® n'est administré qu'une seule fois au patient, alors que le Spinraza® nécessite quatre doses de charge et ensuite des doses d'entretien tous les quatre mois. L'Evrysdi®, quant-à-lui est un traitement journalier. Le coût est donc difficilement déterminé puisqu'il n'y a pas de recommandation en ce qui concerne la cessation du risdiplam et du nusinersen. Il est important de noter que cette somme ne comprend pas tous les coûts médicaux supplémentaires (hospitalisations et consultations) qui s'ajoutent aux traitements administrés. Il y a également des coûts dits « indirects » qui ne sont pas pris en compte comme les dépenses en transports pour les rendez-vous médicaux par exemple. (Ojala et al., 2021)(CBIP, 2022)

Tableau 4 : Comparaison des coûts directs (CBIP, 2022)

	Spinraza®	Zolgensma®	Evrysdi®
Prix du traitement la première année	529.788 €	2.061.7000 €	+/- 270.000 € (pour un enfant de plus de 2 ans, poids ≥ 20kg)
Prix des années suivantes	264.894 €	0 €	+/- 270.000€

Afin d'évaluer quel traitement a le meilleur rapport coût-efficacité, plusieurs études ont été réalisées pour comparer la pharmaco-économie de ces médicaments. Pour commencer, la première comparaison provient d'une revue systématique (RS) réalisée en 2020. Elle reprend neuf études concernant le coût annuel des soins de santé des patients atteints d'amyotrophie spinale ainsi que six évaluations de rapports coût-efficacité. Il a été estimé que la forme la plus sévère, la SMA de type I, a un coût annuel qui se situe entre 75.047\$ et 196.429\$/an, alors que les coûts des trois autres formes de l'amyotrophie spinale varient entre 27.157\$ et 82.474\$/an. La RS démontre également l'importance de se faire traiter puisque cela mène à une diminution du coût annuel de la prise en charge de la maladie. (Dangouloff et al., 2021)

Tableau 5 : Estimation des coûts annuels en fonction du type de SMA (Dangouloff et al., 2021)

Estimation des coûts annuels	
SMA de type I	Entre 75.047\$ et 196.429\$/an
SMA de type II, III, IV	Entre 27.157\$ et 82.474\$/an

Une seule étude de la RS compare les deux premiers traitements entre eux, c'est-à-dire le Spinraza® et le Zolgensma®. Les résultats de cette étude sont exprimés avec la notion d'ICER

(incremental cost-effectiveness ratio), c'est-à-dire le rapport coût-efficacité incrémentiel. Dans ce contexte, l'ICER sert à connaître le coût additionnel du Zolgensma<sup>®</sup> permettant d'obtenir une unité d'efficacité supplémentaire par rapport au Spinraza<sup>®</sup>. L'unité d'efficacité utilisée est le QALY « quality-adjusted life years » ou « années de vie ajustées sur la qualité », lorsque cette unité est utilisée, il est plus approprié de parler d'étude de coût-utilité. Les QALYs correspondent à une pondération d'année de vie par des indices de qualité. Cette notion doit être comparée à un seuil de disponibilité à payer pour pouvoir démontrer si le Zolgensma<sup>®</sup> est coût-efficace par rapport au Spinraza<sup>®</sup>. Dans cette étude, l'ICER du Zolgensma<sup>®</sup> est de 31.379\$/QALY lorsqu'il est comparé au Spinraza<sup>®</sup>. Cela signifie que pour un seuil de disponibilité à payer fixé à 500.000\$/QALY, le Zolgensma<sup>®</sup> serait plus rentable que le Spinraza<sup>®</sup> puisque l'ICER est inférieur à cette somme. (Malone et al., 2019)(ICER, 2019) (Dean et al., 2021)

Afin de générer de tels résultats, cette première étude a utilisé une analyse de coût-utilité pour comparer les coûts et effets relatifs du Zolgensma<sup>®</sup> et du Spinraza<sup>®</sup>. Cette analyse a été réalisée sur base d'un modèle de Markov avec cinq états de santé qui réfèrent les étapes de motricités globales. Le modèle de Markov est un modèle qui va discrétiser une vie par un ensemble d'états de santé mutuellement exclusifs. Cela permet d'évaluer les coûts et l'effectivité des différentes thérapies dans le futur. A la suite de cette première étude, l'Institute for Clinical and Effectiveness Review (ICER) a publié également une analyse de coût-utilité comparant à nouveau les deux médicaments, mais cette fois-ci à l'aide d'un autre modèle avec d'autres critères pour caractériser l'évolution de la maladie. Malgré cela, ils ont également pu conclure que le Zolgensma<sup>®</sup> était plus intéressant que le Spinraza<sup>®</sup> puisqu'ils ont estimé que le coût supplémentaire par QALY du Zolgensma<sup>®</sup> comparé au Spinraza<sup>®</sup> est de 139.000\$/QALY pour un seuil de disponibilité à payer qui s'élève également à 500.000\$/QALY. Enfin, le modèle de cet institut a lui aussi été mis à jour, par les mêmes experts ayant publié la première étude, ce qui a donné un modèle renouvelé avec d'autres critères plus adaptés à la situation actuelle (comme la prise en compte du remboursement du médicament). Ce modèle actualisé a obtenu des résultats comparables aux modèles précédents et une nouvelle fois le Zolgensma<sup>®</sup> est ressorti avec un rapport coût-utilité plus avantageux que le Spinraza<sup>®</sup>. (Malone et al., 2019) (ICER, 2019) (Dean et al., 2021)

Ces différentes études ont permis de prouver que le Zolgensma<sup>®</sup> est plus bénéfique en termes de coût-utilité que le Spinraza<sup>®</sup>. En effet, malgré les différences entre les trois modèles d'états



de santé, le Zolgensma<sup>®</sup> s'est révélé chaque fois plus rentable. Ces études n'apportent aucune donnée concernant le coût de l'Evrysdi<sup>®</sup> comparé aux autres traitements.

Tableau 6 : Comparaison des coûts et QALYs du Zolgensma et Spinraza sur différents modèles (ICER, 2019) (Dean et al., 2021)

Modèle	Modèle de base		ICER		Modèle mis à jour	
Thérapie	Zolgensma <sup>®</sup>	Spinraza <sup>®</sup>	Zolgensma <sup>®</sup>	Spinraza <sup>®</sup>	Zolgensma <sup>®</sup>	Spinraza <sup>®</sup>
Life-years*	19,81	7,11	19,76	7,64	20,09	9,06
QALY*	15,65	5,29	13,46	3,24	13,33	2,85
Coût*	6,641M\$	6,316M\$	5,301M\$	3,884M\$	3,931M\$	4,602M\$
Coût/QALY gagné (ICER)	31.379\$/QALY (Prix du Zolgensma <sup>®</sup> :5M\$)		139.000\$ (Prix du Zolgensma <sup>®</sup> : 2M\$)		/ (Prix du Zolgensma <sup>®</sup> : 2.125M\$)	
Seuil de disponibilité à payer	500.000\$/QALY		500.000\$/QALY		/	
Conclusion	Zolgensma <sup>®</sup> coût-efficace VS Spinraza <sup>®</sup>		Zolgensma <sup>®</sup> coût-efficace VS Spinraza <sup>®</sup>		Zolgensma <sup>®</sup> coût-efficace VS Spinraza <sup>®</sup>	

\* Prix escompté de 3%

Ensuite, afin de comparer les trois traitements disponibles pour l'amyotrophie spinale, le National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) d'Irlande a également fait parvenir une analyse des coûts et de l'efficacité. Cette recommandation du NCPE comprend une analyse différentielle des coûts et des bénéfices du risdiplam en comparaison aux meilleurs soins de soutien (BSC : best supportive care) ainsi qu'au nusinersen (Spinraza<sup>®</sup>) et au OA (Zolgensma<sup>®</sup>). (NCPE, 2022)

Concernant les résultats obtenus lors des analyses de coût-efficacité dans le traitement des patients atteints de la SMA de type I, le risdiplam a un coût total nettement supérieur aux deux autres traitements. Les QALYs gagnés par le risdiplam sont également supérieurs, mais l'OA obtient des QALYs comparables pour un coût total plus faible. L'ICER du risdiplam lorsqu'il est comparé avec l'OA s'élève à 7.326.448 \$/QALY. Cette donnée ne permet pas de conclure que le risdiplam est coût-efficace par rapport au OA puisqu'il est nécessaire de comparer cette valeur à un seuil de disponibilité à payer. Toutefois, cela signifierait dépenser plus de 7 milliards de dollars pour acquérir un QALY supplémentaire, ce qui n'est pas rentable. Enfin, concernant le nusinersen, il n'est pas avantageux puisque l'OA permet de gagner 1,5 QALY de plus pour un prix moins élevé. (NCPE, 2022)

Dans la SMA de type II et III, seul l'Evrysdi<sup>®</sup> et le Spinraza<sup>®</sup> sont comparés puisque le Zolgensma<sup>®</sup> n'est pas administré chez les enfants atteints de ces formes de SMA. Ici, tout deux coûtent plus de 5 milliards de dollars pour obtenir seulement 0,27 et 0,11 QALY respectivement. (NCPE, 2022)

Tableau 7 : Comparaison des coûts et QALYs entre les trois médicaments (NCPE, 2022)

**Table 1 Results of Applicant's corrected\* base case cost-effectiveness analysis for patients with Type 1 SMA**

	Total Costs (€)	Total QALYs	Incremental Costs (€)	Incremental QALYs	ICER (€ per QALY)
<b>Risdiplam</b>	4,814,569	9.71	-	-	-
<b>BSC</b>	472,701	2.43	4,341,868	7.28	596,547
<b>Nusinersen</b>	3,422,009	7.98	1,392,560	1.73	806,307
<b>OA</b>	3,091,817	9.48	1,722,753	0.24	7,326,448

**Abbreviations:** ICER: incremental cost-effectiveness ratio; QALY: quality-adjusted life year; BSC: best supportive care OA Onasemnogene abeparovéc  
 Incremental results are presented for risdiplam versus comparators. Figures in the table are rounded, and so calculations may not be directly replicable. Analyses are at list prices. \* The Review Group corrected the cost applied for OA in the Applicant's base case.

**Table 2 Results of Applicant's base case cost-effectiveness analysis for patients with Type 2 and 3 SMA**

	Total Costs (€)	Total QALYs	Incremental Costs (€)	Incremental QALYs	ICER (€ per QALY)
<b>Risdiplam</b>	5,602,712	0.27	-	-	-
<b>BSC</b>	1,657,143	-0.47	3,945,569	0.74	5,339,479
<b>Nusinersen</b>	5,307,779	0.11	294,933	0.16	1,829,157

**Abbreviations:** ICER: incremental cost-effectiveness ratio; QALY: quality-adjusted life year; BSC: best supportive care  
 Incremental results are presented for risdiplam versus comparators. Figures in the table are rounded, and so calculations may not be directly replicable. Analyses are at list prices.

## 7.4.2 Limites des études

Ces différentes études ne permettent pas de faire une bonne comparaison des coûts des traitements. En effet, aucun des trois modèles ne comparent les trois médicaments de la SMA entre eux et même si l'étude de la NCPE le fait, elle est réalisée par le centre national de pharmaco-économie d'Irlande, dont le système de soins de santé n'est probablement pas équivalent au système belge. De ce fait, les résultats ne sont possiblement pas transposables tels quels à notre pays. Cette remarque est valable également pour les autres études puisque les coûts de soins de santé peuvent varier d'un pays à l'autre.

## 7.4.3 Remboursement

Les trois médicaments administrés dans le traitement de la SMA ont tous le statut de spécialité originale, c'est-à-dire le statut de médicament orphelin. Ils sont également tous les trois remboursés en Belgique. Le premier médicament Spinraza<sup>®</sup> est remboursé depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2018. Ensuite, le Zolgensma<sup>®</sup> est remboursé depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2021 et pour finir, l'Evrysdi<sup>®</sup> vient d'obtenir son remboursement le 1<sup>er</sup> juin 2022. (Inami, 2022)

## 7.5 Témoignages

Afin d'avoir une dimension un peu plus pragmatique sur la question, deux témoignages ont été réalisés. Le premier concerne le groupe d'intérêt de l'AFM-téléthon représenté par une maman d'une jeune fille de 29 ans qui reçoit en ce moment l'Evrysdi<sup>®</sup>. Le deuxième témoignage est celui d'Ellen de Meyer, mère de la petite Pia de quatre ans qui a reçu il y a trois ans l'injection Zolgensma<sup>®</sup>. Lors de ces témoignages, plusieurs thématiques ont été abordées : le vécu de l'annonce diagnostique, les craintes des parents, l'accès au traitement, la qualité de vie de

l'enfant et des parents après traitement, ainsi que les effets secondaires et les coûts réels pour les patients.

### 7.5.1 Témoignage : AFM-téléthon (Annexe 5)

Lors de cette rencontre, la personne qui a supervisé l'interview a à la fois parlé de son vécu puisqu'elle a une fille de 29 ans atteinte de la SMA de type II, mais a également abordé ses connaissances en général puisqu'elle fait partie du groupe d'intérêt de l'AFM téléthon. Ce groupe est composé de patients ou de parents de patients, très impliqués dans la recherche et l'accompagnement des familles SMA en France où les trois traitements sont maintenant disponibles.

Premièrement, concernant le diagnostic, elle spécifie qu'il est en général très mal vécu par les familles. Cependant, à l'heure actuelle, plusieurs traitements sont disponibles contrairement à quelques années auparavant, ce qui amène un peu d'espoir aux familles. Ensuite, la question des indications a été abordée. En général, lorsque le diagnostic est posé chez un nourrisson atteint de la SMA de type I ou II, le Zolgensma® est proposé en première intention, car il est efficace directement. Ensuite, pour les patients plus âgés, le choix se fait entre l'Evrysdi® et le Spinraza®. Chez les enfants, le Spinraza® a tendance à avoir une meilleure efficacité sur le terrain. Cependant, l'administration de l'un ou l'autre dépend fortement de l'appréciation du patient. En effet, certains préfèrent aller une fois tous les trois ou quatre mois se faire injecter le Spinraza®, alors que d'autres vont préférer avoir recours à un traitement oral quotidien.

À propos de la qualité de vie à la suite du traitement, cette maman a parlé de son vécu personnel puisque sa fille a vu une très forte diminution de son état de fatigue depuis qu'elle prend l'Evrysdi®. Elle ressent également une légère amélioration de sa fonction motrice car elle sait à présent écrire et broder alors qu'il y a quelques mois cela était encore inenvisageable. Sa fonction respiratoire évolue également positivement.

Enfin, concernant les effets indésirables, aucun n'est vraiment répertorié dans la pratique mis à part que l'Evrysdi® est de moins en moins bien toléré avec l'âge. En effet, il a tendance à engendrer des nausées et vomissements lors de la prise. Au sujet de l'injection intrathécale du Spinraza®, cette dernière ne semble pas être douloureuse puisque plusieurs patients de l'AFM-téléthon en sont à leur 20-22<sup>ème</sup> piqûres et ne ressentent aucun effet en particulier.

### 7.5.2 Témoignage : Ellen de Meyer (Annexe 6)

Dans ce témoignage, Ellen, la mère de Pia, détaille le chemin parcouru avant de recevoir le diagnostic de Pia. Elle explique que c'est seulement après avoir vu un enfant de l'âge de sa petite fille qu'elle s'est rendue compte que Pia était faible et ne bougeait pas assez pour son âge. Ellen a commencé à consulter des spécialistes lorsque Pia avait trois mois et demi et ce n'est qu'à 5 mois qu'elle a été diagnostiquée de la SMA. Lors du diagnostic, Ellen spécifie qu'elle a eu des rendez-vous avec plusieurs médecins. Le premier n'avait pas beaucoup de connaissance sur la maladie donc elle a décidé de transférer Pia à l'hôpital d'Anvers où un neurologue les a pris en charge. À cette période, un essai clinique pour le Zolgensma<sup>®</sup> était en train de se dérouler, néanmoins Pia n'a pas pu y être inscrite, car le quota de participants était atteint. Afin qu'elle puisse tout de même bénéficier d'un traitement, Pia a démarré avec le Spinraza<sup>®</sup>. Cependant, Ellen affirme qu'elle n'a pas vu une grande amélioration à la suite de l'injection de ce traitement. C'est la raison pour laquelle les parents de Pia se sont renseignés sur le Zolgensma<sup>®</sup>. Ce traitement n'étant pas encore approuvé en Europe et par conséquent, pas remboursé non plus, et le prix s'élevant à 1.950.000 €, ils se sont lancés dans une campagne d'appel aux dons qui fut très réussie. Pia a donc reçu le Zolgensma<sup>®</sup> à 10 mois et demi. Elle fait partie des enfants qui reçoivent un double traitement (Spinraza<sup>®</sup> + Zolgensma<sup>®</sup>). En effet, pour mettre toutes les chances de guérison de son côté, le neurologue leur a conseillé de continuer les injections au Spinraza<sup>®</sup> même après l'administration du Zolgensma<sup>®</sup>.

Concernant les améliorations motrices de Pia, elle a la capacité à présent de s'asseoir sans aide, elle peut contrôler sa tête et ses membres supérieurs. Cependant, puisque le Zolgensma<sup>®</sup> a été reçu tardivement (10 mois et demi), elle n'a pas de grande amélioration au niveau des membres inférieurs, ce qui l'empêche de marcher et de se tenir debout. Malgré cela, Pia est capable de se nourrir et de parler sans difficulté. Ellen évoque une réelle évolution puisque Pia peut maintenant se déplacer seule en chaise roulante alors qu'il y a quelque temps, elle n'était encore qu'un bébé qui savait à peine bouger. Ces améliorations motrices ont été bénéfiques pour permettre à Pia et à ses parents d'avoir une meilleure qualité de vie. En effet, alors que le pronostic vital de Pia était engagé, il y a un peu plus de trois ans, à l'heure actuelle, c'est une enfant qui montre continuellement des progrès au niveau de ses fonctions motrices. Malgré tout, elle poursuit de nombreuses thérapies (aqua thérapie, pneumologie, physiothérapie...) et même si elle se déplace en chaise roulante, Pia est à présent une enfant enthousiaste.

À propos des effets secondaires, Pia n'a pas manifesté d'effets indésirables, bien que le médicament puisse être nocif sur la fonction hépatique. Cependant, lors des injections à la

cortisone post-traitement au Zolgensma<sup>®</sup>, elle a souffert d'œdèmes, un effet relativement fréquent de la corticothérapie.

## 8. Point de vue éthique

### 8.1 Ethique patients-parents

#### 8.1.1 Prise de décisions

Lors du diagnostic, certains parents peuvent exprimer une réticence face à ces nouvelles thérapies. Pour ce faire, le médecin doit être rassurant et doit également bien expliquer le bénéfice qu'aura le traitement sur l'évolution de la maladie de l'enfant. Toutefois, ce dernier doit aussi être honnête avec les parents et les patients puisque ce sont des traitements symptomatiques et non-curatifs de la maladie, et qu'il n'y a pas encore un long recul par rapport à ces nouvelles thérapies. De plus, lors des formes les plus sévères, ce sont des nourrissons et des enfants en bas âge qui sont atteints. Ces derniers n'ont ni la capacité ni l'autorisation légale de prendre des décisions. C'est la raison pour laquelle il est important que les parents reçoivent les informations les plus complètes possibles afin que la décision soit prise en toute connaissance de cause. (Yeo et al., 2022)

Que ce soient les adultes ou les enfants, ils sont éthiquement vulnérables à leur façon. En effet, l'adulte ne peut pas espérer une efficacité maximale des traitements pour la SMA puisque ceux-ci, une fois donnés tardivement, sont moins efficaces. Néanmoins, ils ont tout de même l'opportunité d'être traités par le Spinraza<sup>®</sup> ou l'Evrysdi<sup>®</sup>. C'est au prestataire de soins de peser le pour et le contre de ces traitements face à leurs investissements et leurs coûts. D'autant plus que les personnes atteintes de maladies génétiques incurables n'ont pas la même perception de risque qu'autrui. Ces derniers ont tendance à surestimer les bénéfices de la thérapie et par conséquent, de sous-estimer les risques ainsi que la charge mentale et physique d'un tel traitement. C'est la raison pour laquelle le médecin doit discuter longuement avec le patient afin s'assurer que le traitement réponde bien à ses attentes. (Yeo et al., 2022)

Du point de vue des enfants, c'est un peu différent puisque le traitement est bien plus efficace lorsqu'il est pris tôt. En effet, l'idéal est d'être traité avant l'âge de 6 mois puisque c'est à ce stade-là que la plupart des neurones dégénèrent. C'est pourquoi, il est important que les parents prennent une décision rapidement afin de préserver la fonction motrice de leur bébé. Malheureusement, cette décision peut entraîner des conséquences puisque les risques futurs ne sont pas encore connus. Seules les données générées au cours des années durant lesquelles les

médicaments sont administrés aux patients permettront d'avoir du recul sur les effets secondaires. Cela concerne également l'évolution du patient, la durabilité des traitements ou encore la possibilité de modification du phénotype des patients. Le rôle du médecin est donc très important dans de telles décisions puisqu'il doit pouvoir expliquer aux parents sur quelles cibles cellulaires ces traitements agissent et quels sont les possibles risques dans le développement futur de leur enfant. Enfin, il y a d'autres problématiques, comme les assurances et les coûts, qui rentrent en jeu. Par exemple, si le patient bénéficie déjà d'un traitement pris en charge par une assurance-maladie, il se peut que ce dernier ne puisse plus bénéficier d'une aide, si dans le futur, l'enfant nécessite un autre traitement. De plus, lorsque ces traitements ne sont ni disponibles, ni remboursés dans le pays d'origine, les parents sont amenés à réunir cette somme d'argent monumentale par tous les moyens possibles. Même si ces thérapies sont un espoir pour les parents, elles entraînent des responsabilités financières et des répercussions mentales pour les parents. (Yeo et al., 2022)

#### *8.1.1.1 Quality of life*

En temps général, l'évaluation de la qualité de vie est une valeur de plus en plus utilisée lorsqu'il y a des décisions à prendre d'ordre pharmaco-économique ou concernant l'efficacité du traitement. Cependant, dans le cas de l'amyotrophie spinale, ces mesures se basent essentiellement sur l'évaluation motrice du patient ce qui limite l'étendue du critère de « qualité de vie ». Par exemple, les facteurs comme le bien-être, l'autonomie, les relations sociales avec les amis ou la famille et la santé mentale ne sont pas évalués. Cette dernière possède une place importante quand il s'agit de maladie dégénérative, car la peur omniprésente de perdre des capacités fonctionnelles influence énormément la santé mentale des patients et de leurs parents. (Ojala et al., 2021)(Yeo et al., 2022)

De plus, lorsqu'il s'agit d'enfants, ce sont la plupart du temps les parents qui doivent répondre à ce type d'évaluation puisqu'ils n'ont pas la capacité cognitive de le faire. C'est problématique car il est toujours préférable que ce soit le patient lui-même qui s'évalue afin de se rapprocher au mieux de la réalité. Qui plus est, pour les enfants, l'évaluation des fonctions motrices a tendance à être positive. Néanmoins, chez les adultes, l'évaluation motrice ne sera pas aussi positive que chez les enfants. Elle va plutôt tendre vers la stabilisation de la maladie ou vers une amélioration mineure des fonctions motrices. Cependant, il ne faut pas négliger cette petite progression. En effet, pour ces patients, le fait de pouvoir continuer à entreprendre leurs actions

journalières est un gros point positif à prendre en considération. (Ojala et al., 2021)(Yeo et al., 2022)

Enfin, la qualité de vie ne se résume pas qu'à celle du patient puisque les parents ont un grand rôle à jouer lorsque leur enfant est atteint d'une maladie génétique incurable. Si ces derniers souhaitent une amélioration des fonctions motrices de leur enfant, le traitement de fond ne suffit pas puisque de nombreuses autres actions non-pharmacologiques sont nécessaires comme la physiothérapie, la pneumologie et autres. Tous ces rendez-vous font partie de l'emploi du temps des parents, c'est pourquoi, la plupart d'entre eux sont obligés de réduire leur temps de travail, et même parfois d'arrêter leurs activités professionnelles pour avoir la possibilité de s'occuper amplement de leur enfant. En plus de cette charge sur leur emploi du temps, avoir un enfant atteint d'un handicap est une charge émotionnelle énorme pour les parents. Lorsqu'ils prennent la décision de tel ou tel traitement, certains peuvent ressentir des regrets, voire se culpabiliser si l'enfant n'évolue pas comme ils l'auraient espéré ou alors s'il développe des effets indésirables dans leurs développements futurs. (Yeo et al., 2022)

## 8.2 Ethique sociétale

Un des plus grands débats qui rythme les géants pharmaceutiques est le développement des médicaments orphelins. Est-il intéressant d'investir dans la recherche et le développement de médicaments qui ne sont administrés qu'à une infime partie de la population mondiale quand on peut investir dans des traitements ayant la possibilité de subvenir au besoin de plusieurs milliers de personnes ? Les besoins d'un individu sont mis en balance face aux besoins de la collectivité. Toutefois, les firmes ont quelques avantages lors du développement de médicaments orphelins, ces derniers les motivent à se lancer dans la recherche et dans le développement de ce type de thérapie. Parmi ces avantages, il y a l'accès à la procédure centralisée qui permet aux industries de ne déposer qu'une demande unique auprès de l'EMA ainsi que dix ans d'exclusivité commerciale qui leur promettent une protection face à la concurrence. De plus, ces firmes bénéficieront de réduction de frais pour certaines actions comme les assistances, protocoles ou les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et ainsi de suite. Pour les firmes, c'est très souvent une question de stratégie. Et si elles n'arrivent pas à obtenir des bénéfices avec le développement des médicaments orphelins, il est très possible qu'elles changent de fusil d'épaules et consacrent leurs efforts et leurs finances sur des médicaments qui rapportent plus de bénéfices. (EMA, 2018b)

Lors du développement des médicaments Spinraza<sup>®</sup> et Zolgensma<sup>®</sup>, Biogen et Novartis ont respectivement reçu beaucoup de critiques face aux prix élevés de leurs médicaments. En effet, Biogen a reçu une plainte concernant les revenus qu'ils percevaient sur les ventes de Spinraza<sup>®</sup> puisque la firme aurait fait un bénéfice de quatre fois le coût réel pour la recherche et le développement. Ces prix ne sont pas justifiés et mettent en péril le système d'assurance-maladie des pays. A ce jour, un abus de position dominante chez les industries pharmaceutiques qui développent des médicaments orphelins est dénoncé. Du côté de Novartis, l'industrie ayant développé le Zolgensma<sup>®</sup>, la plus grande polémique concerne le système de loterie qu'ils ont mis en place pour tirer au sort les enfants pouvant bénéficier de la thérapie. En effet, alors que le médicament n'était pas encore autorisé dans plusieurs pays, Novartis a lancé un tirage au sort pour désigner seulement une petite centaine de bébés qui, à la suite de ce tirage, avaient la chance de recevoir le Zolgensma<sup>®</sup>. Évidemment, cette « loterie » a fait beaucoup parler d'elle puisque cette pratique ne respecte en rien la dignité humaine et les valeurs morales des patients. Pour ce programme, Novartis a reçu une condamnation de la part de SMA Europe, organisation à but non-lucratif dans la SMA, puisque selon eux, cette action met en compétition plusieurs milliers de bébés atteints de la SMA, ce qui aura pour conséquence de diviser les communautés. A cela, les ministres de la Santé du Benelux, d'Irlande et d'Autriche ajoutent que ce système accroît la détresse des familles puisque de faux espoirs leur sont donnés. Il n'est en aucun cas une bonne solution pour les soins de santé de comparer la vie d'un bébé à un jeu. Enfin, concernant Roche, firme qui a développé l'Evrysdi<sup>®</sup>, ils évitent en ce moment les critiques puisqu'ils ont fixé un prix concurrentiel avec les deux autres thérapies. (Test-achat Santé, 2019)(Dyer, 2020)

### 8.3 Ethique de la thérapie génique

Depuis plusieurs années, plusieurs polémiques concernant les découvertes scientifiques font surface dans notre société. En commençant par les organismes génétiquement modifiés dans l'alimentation, ensuite le transhumanisme et depuis deux ans, les vaccins du COVID-19. Toute cette nouvelle aire des recherches scientifiques fait peur à l'être humain. Les maladies neurodégénératives d'origine génétique utilisent de nouvelles technologies qui peuvent à leurs tours faire parler d'elles. Dans le cas de la SMA, le Zolgensma<sup>®</sup> est une thérapie génique insérant un nouveau gène chez l'individu afin de soigner ou du moins améliorer l'état du patient atteint. Ce type de thérapie est exposé aux critiques de la communauté des droits des personnes handicapées qui argumente que le fait de vouloir combattre le handicap reflète une intolérance à la diversité et témoigne également d'attitudes blessantes envers les personnes



handicapées. Toutefois, ici, la thérapie génique vise non pas à éviter de mettre au monde un enfant handicapé comme lors des sélections d'embryons, mais plutôt à conférer une vie meilleure aux nourrissons atteints de la maladie et aux parents. De plus, contrairement aux formes de handicap plus légères, la SMA peut être mortelle lorsque les enfants sont atteints de la forme la plus sévère, il est donc important de les soigner. Par conséquent, si la thérapie génique est la solution la plus performante alors il sera éthiquement conseillé de venir en aide aux patients atteints avec ce type de traitements. (Gyngell et al., 2020)

#### 8.4 Ethique du screening néonatal présymptomatique

Le dépistage néonatal soulève pareillement des questions éthiques importantes. En effet, les parents sont confrontés à prendre des décisions pour leur enfant avant même qu'il ne développe des symptômes. Il est donc compliqué pour ces jeunes parents d'admettre l'avantage de ces thérapies, qui présentent des risques d'effets secondaires parfois non négligeables, puisqu'ils viennent de mettre au monde un enfant qui ne semble présenter aucun signe de maladie jusqu'à présent. En effet, à l'annonce d'un tel diagnostic, plusieurs facteurs peuvent dissuader les parents. C'est le cas du manque d'informations concernant le bénéfice des traitements, des coûts associés à ce type de traitements (consultations, thérapies supplémentaires, hospitalisations...), des craintes dues aux ponctions lombaires répétées ainsi que des nombreux déplacements dans les institutions pour assurer le suivi de l'enfant. De plus, certains parents ont tendance à vouloir s'assurer que l'enfant va développer des symptômes avant de prendre la décision de le traiter afin d'être certain de ne pas avoir la lourde responsabilité d'administrer un traitement inutile et risqué à leur enfant. (Ross and Kwon, 2019)

Ensuite, la SMA possède une variabilité importante de présentation clinique. En effet, lorsqu'un patient revient positif pour une délétion homozygote du *SMN1*, le sang sera soumis à une deuxième analyse pour déterminer le nombre de copies de *SMN2*. Néanmoins, lorsque ce patient porte trois copies, il peut développer différents phénotypes, allant d'une forme sévère à une forme qui ne se manifeste qu'à l'âge adulte. Cela pose problèmes, car les directives concernant les tests génétiques pédiatriques s'opposent aux diagnostics effectués sur les enfants pour une maladie qui se déclare à l'âge adulte pour plusieurs raisons. Une de celles-ci est le fait de mettre une étiquette de malade sur un enfant qui est encore asymptomatique et qui pourrait l'être encore pendant plusieurs années. Ils appellent cela le « vulnerable child syndrome ». Lorsque les enfants sont atteints d'une forme plus bénigne de la maladie, les

parents ne souhaitent pas forcément en être informés à la naissance. (Keinath et al., 2021) (Ross and Kwon, 2019)

Etant donné que les dépistages réalisés à la naissance sont psychologiquement et émotionnellement très compliqué à vivre pour les parents, il est primordial de peser le pour et le contre de ce type de démarche. D'autant plus que l'annonce d'une telle maladie peut entraver les liens forts qui se tissent entre les parents et leur enfant lors des premiers jours de vie. (Ross and Kwon, 2019)

## 9. Discussion

Au cours de ce mémoire, plusieurs critères de comparaison ont été abordés. En premier lieu, l'efficacité de chacun des traitements a été analysée. De plus, l'innocuité et le coût des thérapies ont également été évalués. D'autres critères comme les perspectives éthiques, le témoignage des parents et l'innovation des traitements ont également permis d'ajouter de la valeur à cette comparaison.

Commençons par l'efficacité, comme mentionné précédemment, les trois traitements proposés ne sont pas administrés aux mêmes catégories de patients. C'est la raison pour laquelle la comparaison ne peut se faire qu'en fonction du stade de l'apparition des symptômes. De plus, au sein même de ces comparaisons, les études cliniques n'utilisent pas les mêmes échelles de motricité, ce qui ne permet à nouveau pas d'obtenir une évaluation équivalente entre les différents traitements. Malgré cela, les essais cliniques sur la cohorte de patients à symptomatologie précoce comparent tout de même les trois traitements puisque à ce stade, les trois stratégies thérapeutiques peuvent être envisagées. Seul le critère « décès ou ventilation assistée en permanence » est commun aux différentes études et selon les résultats, le Zolgensma<sup>®</sup> permettrait d'avoir un meilleur taux de survie que les deux autres traitements à ce stade là de la maladie. Néanmoins, une nouvelle fois, ces résultats sont à interpréter avec prudence puisque les essais cliniques sont divergents sur plusieurs autres critères.

Ensuite, la comparaison de la sécurité a permis de cibler quel traitement est idéal dans différentes situations. Pour rappel, le Zolgensma<sup>®</sup> est le choix de première intention lorsque l'enfant est âgé de moins de deux ans sauf en cas d'élévation du taux d'anticorps anti-AAV9 lors des tests préliminaires. Ensuite, si le patient est plus âgé, il pourra bénéficier du Spinraza<sup>®</sup> à moins qu'un effet indésirable ou qu'une contre-indication ne l'en empêche. Le traitement par

voie orale, le risdiplam, peut quant à lui être privilégié dans les formes très tardives de la maladie.

Par après, plusieurs études ont été réalisées pour évaluer les coûts des traitements. À l'heure actuelle, ce critère n'est plus décisif puisque les patients ou leurs parents bénéficient d'un remboursement complet du traitement. Malgré cela, ces thérapies restent très coûteuses pour la société. Il y a donc des décisions stratégiques à prendre pour les firmes pharmaceutiques et le système des soins de santé.

Parmi tous ces critères quantitatifs, il a été nécessaire de prendre en considération une dimension plus pragmatique. C'est la raison pour laquelle les deux témoignages récoltés ont pu apporter des informations réalistes sur les différents aspects qui entourent ces traitements. Premièrement, le témoignage de l'AFM-téléthon confirme que le traitement proposé en première intention chez les enfants âgés de moins de deux ans est le Zolgensma®. Cependant, lorsque les enfants sont plus âgés, ce ne sont pas seulement les effets indésirables et les contre-indications qui rentrent en compte dans le choix entre le Spinraza® et Evrysdi®, mais également les préférences du patient et des parents. De plus, dans la littérature, le risque de douleur causée par l'administration intrathécale du Spinraza® est souvent mentionné. Cependant, ici, l'AFM-téléthon affirme que, parmi les nombreux patients traités au Spinraza®, aucun ne s'est plaint des effets néfastes de cette pratique. Enfin, l'intervenante du groupe de soutien de l'AFM-téléthon a également parlé de sa fille de 29 ans qui est atteinte de la SMA de type II. Elle affirme que bien que sa fille n'ait pas pu recevoir de traitement plus tôt, l'Evrysdi® lui a permis d'obtenir une amélioration légère de ses fonctions motrices et respiratoires ainsi qu'une diminution de son état de fatigue, ce qui peut éventuellement être considéré comme de faibles progrès pour les soignants mais comme de grandes victoires pour la patiente.

Deuxièmement, le témoignage de la maman de Pia nous a prouvé une nouvelle fois qu'un traitement donné précocement permet d'avoir des résultats beaucoup plus performants sur les fonctions motrices. Malgré cela, Pia, ayant bénéficié du Zolgensma®, réalise des progrès qui semblaient inatteignables sans traitement. Le Zolgensma® démontre de nouveau une grande efficacité en pratique et ne procure pas d'effets indésirables graves chez la plupart des enfants. Ce témoignage permet également de souligner l'importance du dépistage néonatal. En effet, comme l'a mentionné Ellen, ce n'est qu'à l'âge de trois mois et demi qu'elle a remarqué que Pia était plus faible que les enfants du même âge et c'est seulement vers cinq mois que sa petite

filles a été diagnostiquée de la SMA. Dès lors, ce temps précieux est irrécupérable et ne permet plus à ces enfants de bénéficier des meilleurs avantages des thérapies comme le Zolgensma®.

Le point de vue éthique, quant à lui, a permis de retenir un point majeur pour la prise en charge de la SMA. Celui-ci est d'informer le mieux possible les parents et les patients, lorsqu'ils sont en âge de décider, des bénéfices et des risques de la thérapie. Les prestataires de soins de santé sont tenus de donner tous les renseignements possibles pour que les parents ou patients puissent prendre en compte et conscience les meilleures décisions pour leur enfant ou eux-mêmes. En effet, c'est un des plus grands fardeaux dans la prise en charge des maladies infantiles, car on a beau s'assurer de l'efficacité et de la sécurité des médicaments, si les parents ne sont pas convaincus, l'enfant ne recevra pas de traitement ou du moins pas à temps, ce qui constitue une perte de chance pour l'enfant.

## 10. Perspectives

Les progrès dans la prise en charge de la SMA ne vont pas s'arrêter en si bon chemin puisqu'à l'heure actuelle, de nombreux autres projets sont déjà en route. C'est le cas de plusieurs essais cliniques qui étudient l'association entre différents traitements. Parmi eux, l'essai RESPOND, qui prend fin en septembre 2024, étudie l'association entre le Zolgensma® et le Spinraza®. Une initiative qui est déjà d'actualité puisque Ellen de Meyer a affirmé que Pia bénéficie actuellement du Spinraza® alors qu'elle a été traitée il y a trois ans par le Zolgensma®. (AFM-téléthon, 2022)

Par ailleurs, plusieurs molécules sont étudiées en ce moment par les firmes pharmaceutiques. Parmi celles-ci, certains médicaments utilisés dans d'autres maladies neuromusculaires, comme la pyrothigmine, sont à l'essai afin d'observer leur effet sur la SMA. Il y a également d'autres études qui sont réalisées et qui étudient des molécules complémentaires aux traitements de fond actuellement sur le marché. C'est le cas de l'apitegromab qui agit directement sur la croissance des muscles. (AFM-téléthon, 2022)

Le futur de l'amyotrophie spinale ne se résume pas seulement aux développements de nouveaux traitements. En effet, au cours de ce mémoire, le diagnostic s'est imposé comme un élément clé dans la prise en charge des maladies rares comme la SMA. Malgré cela, ce type de démarche reste un défi de taille. La Belgique s'est montrée précurseur dans ce domaine grâce au projet pilote à succès qui a permis l'inclusion de la SMA dans les maladies systématiquement dépistées à la naissance. En revanche, ce n'est pas le cas partout, seuls

quelques pays dans le monde et en Europe ont systématisé le dépistage de la SMA. Toujours est-il que les différents projets qui ont abouti permettent d'encourager les autres pays à progresser également dans cette direction. Par ailleurs, le projet belge ne s'est pas arrêté en si bon chemin puisqu'à l'heure actuelle, un nouveau programme voit le jour. Celui-ci est nommé le « baby detect » et il a pour objectif de dépister non plus vingt maladies avec le test de Guthrie, mais bien 120 maladies graves et traitables chez l'enfant avant l'apparition des symptômes. Par rapport au dépistage du programme officiel actuel, seulement quatre à huit gouttes supplémentaires de sang seront prélevées lors du test de Guthrie.

Ce projet pourrait permettre de grandes avancées dans la médecine puisqu'un monde idéal serait un monde où toutes les maladies rares pourraient être diagnostiquées à la naissance pour bénéficier de traitements les plus précoces et efficaces possibles. Cependant, tout ce développement autour des maladies rares a un coût sociétal considérable, d'autant plus que la recherche évolue très rapidement et que de nombreuses maladies rares sont découvertes au fil des années. Sera-t-il envisageable à l'avenir de tester tous les nouveau-nés pour un nombre croissant de maladies rares ? (Servais et al., 2022)

De plus, le dépistage néonatal est exposé à des problèmes éthiques lorsque ce dernier détecte une forme tardive de la SMA. Pour ce faire, à l'avenir, il serait envisageable de mettre en place un protocole plus strict afin de ne pas avertir les parents dès la naissance d'une amyotrophie spinale, ou autres maladies rares, qui se développent plus tardivement, et de planifier le moment le plus opportun pour la transmission de l'information.

Enfin, le coût de la recherche et du développement ne cesse de croître, car le développement doit suivre des normes de qualité de plus en plus strictes. La recherche demande également énormément de financement pour aboutir à la mise sur le marché de médicaments orphelins, non seulement à cause de leur complexité, mais également à cause de la difficulté de réaliser des essais cliniques sur des cohortes très limitées de patients atteints de maladies rares. Jusqu'où les firmes vont-elles pouvoir investir dans le développement de ces médicaments orphelins et quels moyens notre système de soins de santé est-il prêt à consacrer aux patients atteints de maladies rares ?

## 11. Conclusion

L'ensemble des informations recueillies au cours de ce mémoire souligne l'efficacité et les avantages du Zolgensma<sup>®</sup>, particulièrement lorsqu'il est administré en présymptomatique. Ce

petit bijou de la thérapie génique fait largement les preuves de son efficacité dans la prise en charge des patients atteints d'amyotrophie spinale, non seulement en termes de survie, mais également sur le plan de la préservation ou de l'amélioration des fonctions motrices. Il fait partie des thérapies les plus innovantes de ces dernières années grâce à son mécanisme d'action et son injection unique. Certes, une thérapie aussi prometteuse n'est pas sans risques. Elle peut entraîner des perturbations hépatiques et une réaction immunitaire, mais la balance bénéfice/risque reste néanmoins favorable étant donné que dans la majorité des cas, l'évolution naturelle de la pathologie entraîne un décès avant l'âge de deux ans suite à une insuffisance respiratoire. Cela fait maintenant un an que le Zolgensma<sup>®</sup> est remboursé, ce qui signifie qu'à l'avenir, il ne causera plus une source de stress lié au financement du traitement pour les parents avec un enfant atteint de SMA.

L'efficacité du Zolgensma<sup>®</sup> est corrélée à la période à laquelle l'injection est réalisée. Par conséquent, il est préférable d'administrer le traitement le plus tôt possible. En d'autres termes, bien que le traitement puisse être administré jusqu'à l'âge de deux ans, il est conseillé de le commencer au cours des premiers mois de la vie en raison du déclin rapide de l'expression de la protéine SMN. C'est la raison pour laquelle le dépistage néonatal est d'une importance capitale, puisqu'un enfant diagnostiqué à la naissance pourra être traité durant la période néonatale et ainsi profiter du bénéfice maximal du traitement. Pour tous les nouveau-nés et leurs parents, la stratégie de dépistage néonatal associée au remboursement du Zolgensma<sup>®</sup> est très prometteuse, et la Belgique est un des pays précurseurs dans le domaine puisque la FW-B offre à présent la possibilité de dépister tous les nouveau-nés et de leur proposer un traitement performant qui ne nécessite qu'une seule injection intraveineuse. (Keinath et al., 2021)

Evidemment, cette solution n'est pas envisageable pour les patients atteints de la SMA chez qui le Zolgensma<sup>®</sup> n'est plus indiqué. Cependant, les deux autres thérapies disponibles, le Spinraza<sup>®</sup> et l'Evrysdi<sup>®</sup>, sont efficaces pour limiter la progression des symptômes de l'amyotrophie spinale et peuvent allonger l'espérance de vie des patients de manière très significative. De plus, il ne faut pas négliger le fait que tous ces traitements de fond doivent s'accompagner d'autres thérapies, comme les prises en charge orthopédique et respiratoire, qui sont hautement nécessaires pour permettre aux patients d'acquérir les meilleures capacités motrices et de conserver au maximum leurs fonctions respiratoires sur le long terme.

## 12. Annexes

### 12.1 Annexe 1

Tableau 8 : Classification des types de SMA (McPherson, 2020)

Type de SMA	Age	Symptômes	Pronostic vital
Type I	< 6 mois	<ul style="list-style-type: none"><li>- Forme la plus sévère</li><li>- Incapacité de se tenir assis sans support</li><li>- Problèmes de respiration et de déglutition</li></ul>	Décès dû à des difficultés respiratoires souvent lors des trois premières années de vie
Type II	6-18 mois	<ul style="list-style-type: none"><li>- Capacité de s'asseoir sans support, mais pas d'autonomie pour se tenir debout et marcher</li><li>- Muscles généralement plus faibles</li><li>- Augmentation de la faiblesse des muscles respiratoires (difficulté de tousser → augmentation du risque d'infections thoraciques)</li><li>- Possibilité de développement de scoliose plus tard</li></ul>	Espérance de vie possiblement raccourcie (en général, ils atteignent l'âge adulte)
Type III	18 mois - 6 ans	<ul style="list-style-type: none"><li>- Capacité de se tenir debout et marcher (peut nécessiter de l'aide)</li><li>- Possibilité de perdre la capacité de marcher avec le temps</li><li>- Fonctions respiratoires intactes</li></ul>	Espérance de vie généralement pas affectée
Type IV	Début de l'âge adulte	<ul style="list-style-type: none"><li>- Faiblesse musculaire</li><li>- Difficulté de marcher</li></ul>	Espérance de vie pas affectée












## 12.2 Annexe 2 : HINE-2

### ÉTAPES DU DÉVELOPPEMENT MOTEUR : HINE - PARTIE 2

Nom du patient _____	Initiales du patient ____
-------------------------	------------------------------



### PARTIE 2 : DÉVELOPPEMENT DE LA FONCTION MOTRICE (ÉTAPES DU DÉVELOPPEMENT MOTEUR DE HINE)

	0	1	2	3	4	
<b>Contrôle de la tête</b>	ne peut pas maintenir sa tête droite <i>(normal &lt; 3 m.)</i>	dodeline <i>(normal à 4 m.)</i>	tenue droite en permanence <i>(normal à 5 m.)</i>			Observé :  Rapporté à (âge) :
<b>Position assise</b>	ne parvient pas à maintenir la position assise	maintient la position assise avec un soutien externe (au niveau des hanches)  <i>(normal à 4 m.)</i>	maintient la position assise seul avec soutien  <i>(normal à 6 m.)</i>	maintient une position assise stable  <i>(normal à 7 m.)</i>	pivote  <i>(normal à 10 m.)</i>	Observé :  Rapporté à (âge) :
<b>Préhension volontaire</b>	aucune préhension	utilise toute la main	index et pouce mais préhension immature	préhension en pince		Observé :  Rapporté à (âge) :
<b>Capacité à donner des coups de pied (couché sur le dos)</b>	aucun coup de pied	coups de pieds horizontaux, les jambes ne se soulèvent pas	membres inférieurs décollés vers le haut (à la verticale)  <i>(normal à 3 m.)</i>	touche ses jambes  <i>(normal à 4-5 m.)</i>	touche ses orteils  <i>(normal à 5-6 m.)</i>	Observé :  Rapporté à (âge) :
<b>Capacité à se retourner</b>	ne se retourne pas	se retourne sur le côté <i>(normal à 4 m.)</i>	se retourne ventre-dos ou dos-ventre <i>(normal à 6 m.)</i>	se retourne dos-ventre et ventre-dos <i>(normal à 7 m.)</i>		Observé :  Rapporté à (âge) :
<b>Capacité à ramper</b>	ne lève pas la tête	en appui sur les coudes  <i>(normal à 3 m.)</i>	en appui sur les mains, bras tendus  <i>(normal à 4-5 m.)</i>	rampe à plat sur l'abdomen  <i>(normal à 8 m.)</i>	se déplace à quatre pattes  <i>(normal à 10 m.)</i>	Observé :  Rapporté à (âge) :
<b>Capacité à tenir debout</b>	ne porte pas son poids sur les membres inférieurs	porte son poids sur les membres inférieurs <i>(normal à 4-5 m.)</i>	tient debout avec soutien <i>(normal à 8 m.)</i>	tient debout sans soutien <i>(normal à 12 m.)</i>		Observé :  Rapporté à (âge) :
<b>Capacité à marcher</b>		rebondit avec ses jambes (flexions-extensions répétées des jambes) <i>(normal à 6 m.)</i>	marche en prenant appui <i>(normal à 11 m.)</i>	marche <i>(normal à 15 m.)</i>		Observé :  Rapporté à (âge) :
						<b>SCORE TOTAL</b>

Évaluateur : Nom en majuscules : \_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_

Date de l'évaluation :  /  /   /     Heure de l'évaluation (HH:MM) : \_\_\_\_ : \_\_\_\_ au format 24 heures (00:00 - 23:59)



## 12.3 Annexe 3 : CHOP-INTEND

Nom : \_\_\_\_\_

Diagnostic : \_\_\_\_\_

Examineur : \_\_\_\_\_ Âge gestationnel : \_\_\_\_\_

Date de l'évaluation : \_\_\_\_\_ Heure de l'évaluation : \_\_\_\_\_ h \_\_\_\_\_ Délai écoulé depuis le dernier repas : \_\_\_\_\_

Date de naissance : \_\_\_\_\_ État de santé actuel : \_\_\_\_\_ Infection des VAS  Gastrostomie

Ventilation non invasive  Nbre heures/jour \_\_\_\_\_ Présence de la VNI pendant le test

Item	Position	Procédure du test	Réponse notée	Score			
<b>1</b> Mouvement spontané (membres supérieurs)	Allongé sur le dos.	Observez tout au long du test.  L'examineur peut soutenir le bras ou la jambe et caresser la main ou le pied pour solliciter une réponse.	Mouvement actif de l'épaule contre gravité (coudes décollés de la surface).	4	<b>G</b>	Score max. :  État :	
			Mouvement actif du coude contre gravité (main et avant-bras en dehors de la surface).	3			<b>D</b>
			Mouvement actif du poignet.	2			
			Mouvement isolé actif des doigts.	1			
			Absence de mouvement des membres supérieurs.	0			
<b>2</b> Mouvement spontané (membres inférieurs)	Allongé sur le dos.	Observez tout au long du test.  L'examineur peut soutenir le bras ou la jambe et caresser la main ou le pied pour solliciter une réponse.	Mouvement actif de la hanche contre gravité (pieds et genoux décollés de la surface).	4	<b>G</b>	Score max. :  État :	
			Mouvement actif d'adduction/rotation interne de la hanche contre gravité (genoux décollés de la surface).	3			<b>D</b>
			Mouvement actif du genou et/ou de la hanche contre gravité (extension et flexion en abduction et rotation externe de hanche).	2			
			Mouvement isolé actif de la cheville.	1			
			Absence de mouvement des membres inférieurs.	0			
<b>3</b> Agriffement de la main	Allongé sur le dos.	Placez votre « petit doigt » (ou un jouet du même diamètre) dans la main du sujet jusqu'à ce que la réponse d'agrippement soit sécurisée, puis soulevez lentement le bras et la main, jusqu'à décoller l'épaule de la surface du plan d'examen.	Maintient l'agrippement avec l'épaule décollée de la surface.	4	<b>G</b>	Score max. :  État :	
			Maintient l'agrippement avec le coude décollé de la surface (même légèrement) mais l'épaule repose sur la surface.	3			<b>D</b>
			Maintient l'agrippement avec l'avant-bras décollé de la surface mais le coude est toujours en appui sur la surface.	2			
			Maintient l'agrippement uniquement, sans traction.	1			
			Aucun agrippement, ou le hochet ou le stylo glisse.	0			
<b>4</b> Tête alignée dans l'axe médian*	En position allongée sur le dos avec la tête alignée dans l'axe médian.	Stimulation visuelle avec un objet attrayant dans l'axe médian. <i>Si le sujet maintient l'alignement dans l'axe pendant 5 secondes, tournez sa tête en rotation maximale disponible et donnez-lui une stimulation visuelle pour l'encourager à revenir dans l'axe.</i>	Effectue une rotation active complète de la tête en partant de 90° jusqu'à l'axe médian.	4	<b>G&gt;D</b>	Score max. :  État :	
			Effectue une rotation active incomplète de la tête en partant de 90° vers l'axe médian.	3			<b>D&gt;G</b>
			Maintient la tête à plus ou moins 15° de l'axe médian pendant au moins 5 secondes.	2			
			Maintient la tête à plus ou moins 15° de l'axe médian pendant moins de 5 secondes.	1			
			La tête tombe sur le côté et aucun mouvement actif pour rejoindre l'axe médian n'est noté.	0			

Item	Position	Procédure du test	Réponse notée	Score		
<b>5</b> Adducteurs des hanches	En position allongée sur le dos, la couche doit être retirée.	Positionnez les membres inférieurs hanches fléchies et en adduction, les pieds écartés correspondant à la largeur du bassin, les genoux ne doivent pas être en contact l'un contre l'autre.	Maintient le genou sans contact avec la surface du plan d'examen pendant plus de 5 secondes ou soulève les pieds de la surface du plan d'examen.	4	G	Score max. :
			Maintient le genou décollé de la surface du plan d'examen pendant 1 à 5 secondes.	2	D	État :
			Ne maintient pas les genoux décollés de la surface du plan d'examen.	0		
<b>6</b> Retournement (induit par les membres inférieurs)	En position allongée sur le dos (membres supérieurs le long du corps). <b>Le côté testé est le membre soulevé et tourné vers le côté opposé.</b>	1. En tenant la partie inférieure de la cuisse du sujet, fléchissez la hanche et le genou et exercez une adduction vers l'axe médian. Lorsque le bassin est perpendiculaire, continuez à appliquer une traction et faites une pause dans cette position. 2. Lorsque le bassin est perpendiculaire, continuez à maintenir une tension en diagonale par rapport au corps pour permettre au sujet de tenter de tourner la partie supérieure du corps.	Lorsqu'une traction est appliquée à la fin de la manœuvre, se retourne sur le ventre avec contrôle latéral de la tête.	4	G	Score max. :
			Se retourne sur le ventre de la position allongée sur le côté sans contrôle latéral de la tête (mais dégage complètement le bras en appui sur la surface du plan d'examen pour finir de se retourner).	3	D	État :
			Le bassin, le tronc et le membre supérieur se soulèvent de la surface du plan d'examen, la tête tourne et le sujet se met sur le côté (le membre supérieur passe la ligne médiane et se place devant le corps).	2		
			Le bassin et le tronc se soulèvent de la surface du plan d'examen et la tête tourne sur le côté. Le membre supérieur reste derrière le tronc.	1		
			Le bassin est soulevé passivement de la surface du plan d'examen sans participation active.	0		
<b>7</b> Retournements (induits par les membres supérieurs)*	En position allongée sur le dos (membres supérieurs le long du corps). <b>Le côté testé est le membre soulevé et tourné vers le côté opposé.</b>	1. Tenez le sujet au niveau du coude et avancez le membre testé dans l'axe médian vers l'épaule opposée. Maintenez une traction sur le membre supérieur testé et faites une pause avec les épaules perpendiculaires à la surface du plan d'examen pour permettre au sujet de tourner la partie inférieure du corps. 2. Continuez à appliquer une traction sur le membre supérieur en attendant que les membres inférieurs et les hanches se positionnent sur le côté.	Se retourne sur le ventre avec un contrôle latéral de la tête (le sujet soulève latéralement la tête de la surface d'appui pour terminer le retournement vers la position allongée sur le ventre).	4	G	Score max. :
			Se retourne sur le ventre sans contrôle latéral de la tête (mais dégage complètement le bras d'appui pour finir de se retourner).	3	D	État :
			Se tourne sur un côté (la jambe se dégage et exerce une adduction pour ramener le bassin à la verticale).	2		
			La tête tourne sur le côté et l'épaule et le tronc se décollent activement de la surface.	1		
			La tête tourne sur le côté ; le corps reste mou ou l'épaule se soulève passivement sans participation active.	0		
<b>8</b> Flexion de l'épaule, flexion du coude et abduction horizontale	Allongé sur le côté avec le membre supérieur en appui sur le corps, épaule en extension et coude à 30° de flexion et en appui sur le corps (le bras testé doit être maintenu le long du corps).	Encourager la préhension d'un jouet présenté à une distance équivalente à la longueur du membre supérieur, au niveau de l'épaule du côté testé (vous pouvez réaliser des stimulations et observez les mouvements spontanés).	Décolle la main de la surface en essayant d'attraper l'objet (le sujet réalise une abduction horizontale de l'épaule contre gravité).	4	G	Score max. :
			Fléchit l'épaule jusqu'à 45° sans mouvement contre gravité.	3	D	État :
			Fléchit le coude après que le membre supérieur soit dégagé de l'axe médian.	2		
			Capable de dégager le membre supérieur de l'axe médian.	1		
			Aucune tentative (le bras reste collé au tronc du sujet).	0		

Item	Position	Procédure du test	Réponse notée	Score	
<b>9</b> Flexion de l'épaule et flexion du coude	Assis (légèrement incliné vers l'arrière d'environ 20°) à califourchon sur la jambe d'un parent avec un maintien possible du tronc et de la tête.	Présentez un jouet dans l'axe médian et à hauteur de l'épaule à une distance équivalente à la longueur du membre supérieur (vous pouvez réaliser des stimulations et observer les mouvements spontanés).	Réalise une abduction ou une flexion de l'épaule jusqu'à 60°.	<b>4</b>	<b>G</b>  <b>D</b> État :    
			Réalise une abduction ou une flexion de l'épaule jusqu'à 30°.	<b>3</b>	
			Toute flexion ou abduction de l'épaule.	<b>2</b>	
			Réalise uniquement une flexion de coude.	<b>1</b>	
			Ne soulève pas le membre supérieur.	<b>0</b>	
<b>10</b> Extension du genou	Assis (légèrement incliné vers l'arrière d'environ 20°) à califourchon sur la jambe d'un parent avec un maintien possible du tronc et de la tête, la partie inférieure des jambes du sujet doit être positionnée à la verticale.	Caressez la plante du pied ou pincez doucement l'orteil.	Réalise une extension active de genou supérieur à 45°. Le mouvement ne doit pas être le résultat d'un balancement passif de la jambe.	<b>4</b>	<b>G</b>  <b>D</b> État :    
			Réalise une extension active de genou entre 15° et 45°.	<b>2</b>	
			Toute extension de genou.	<b>1</b>	
			Aucune extension du genou.	<b>0</b>	
<b>11</b> Flexion de la hanche et dorsiflexion du pied	Maintenez le dos du nourrisson contre votre poitrine, les membres inférieurs ballants. Maintenez l'appui sur l'abdomen du sujet.	Caressez la plante du pied.	Fléchit la hanche ou le genou à plus de 30°.	<b>4</b>	<b>G</b>  <b>D</b> État :    
			Fléchit la hanche ou le genou.	<b>3</b>	
			Réalise une dorsiflexion de cheville.	<b>2</b>	
			Aucun mouvement actif de la hanche, du genou ou de la cheville n'est noté.	<b>0</b>	
<b>12</b> Contrôle de la tête*	Le sujet est positionné assis, avec l'examineur empoignant les deux épaules. Positionnez le tronc du sujet dans une position érigée, tronc, épaules et tête dans l'axe.	Le sujet est positionné assis en face de l'examineur, membres inférieurs devant le sujet sur le plan d'examen, avec l'examineur empoignant les deux épaules (l'évaluation des scores 1 et 4 peut être retardée jusqu'à la fin du test).	Redresse la tête en partant d'une flexion de tête complète et bouge la tête en contrôlant le mouvement.	<b>4</b>	<b>G</b>  <b>D</b> État :    
			Maintient la tête dans l'axe médian et en position redressée pendant plus de 15 secondes.	<b>3</b>	
			Maintient la tête dans l'axe médian pendant plus de 5 secondes avec la tête pouvant être inclinée jusqu'à un angle de 30° en flexion ou extension.	<b>2</b>	
			Lève ou tourne activement la tête deux fois en 15 secondes (non uniquement pour un mouvement de la tête dû à l'effort de respiration).	<b>1</b>	
			La tête pend sans mouvement actif.	<b>0</b>	
<b>13</b> Flexion du coude (à noter avec l'item 14)	Position allongée sur le dos.	Tiré assis : tirer le sujet vers l'avant en position assise, avec les bras tendus et épaules fléchies à 45° au point de pratiquement soulever la tête de la surface du plan d'examen.	Fléchit activement le coude.	<b>4</b>	<b>G</b>  <b>D</b> État :    
			Contraction visible du biceps sans flexion du coude.	<b>2</b>	
			Aucune contraction visible du biceps.	<b>0</b>	
<b>14</b> Flexion du cou (à noter avec l'item 13)	Position allongée sur le dos.	Tiré assis : tirer le sujet vers l'avant en position assise, avec les bras tendus et épaules fléchies à 45°, au point de pratiquement soulever la tête de la surface du plan d'examen.	Soulève la tête de la surface du plan d'examen.	<b>4</b>	<b>G</b>  <b>D</b> État :    
			Contraction visible du muscle sterno-cléido-mastoïdien.	<b>2</b>	
			Aucune contraction visible du muscle sterno-cléido-mastoïdien.	<b>0</b>	

Item	Position	Procédure du test	Réponse notée	Score	
<b>15</b> Extension de la tête/ du cou (Landau)	Suspension ventrale : en position allongée sur le ventre, tenu avec une main sur la partie supérieure de l'abdomen.	Stimulez les muscles paravertébraux bilatéralement le long de la colonne vertébrale du cou jusqu'au sacrum.  L'horizontale est définie par l'axe frontal de la tête = 0°, soit parallèle à la surface du plan d'examen.	Si la tête est en extension au niveau du plan horizontal ou au-dessus.	<b>4</b>	Score max. :  État :
			Si la tête est en extension partielle, mais pas au niveau du plan horizontal.	<b>2</b>	
			Si aucune extension active de la tête n'est notée.	<b>0</b>	
<b>16</b> Incurvation spinale (Galant)	Suspension ventrale : en position allongée sur le ventre, tenu avec une main sur la partie supérieure de l'abdomen.	Stimulez les muscles paravertébraux thoraco-lombaires à droite puis à gauche avec l'ongle du pouce (réflexe de Galant) ou stimulez-les sur les flancs ou sous le pied. Pour les sujets de plus de 10 kg, les genoux et la tête peuvent toucher le plan d'examen.	Mouvement du bassin du côté du stimulus latéralement par rapport à l'axe médian.	<b>4</b>	Score max. :  État :
			Contraction des muscles paravertébraux.	<b>2</b>	
			Pas de contraction des muscles paravertébraux.	<b>0</b>	
<b>Score total, score maximal de chaque côté pour chaque item (64 points max.) :</b>					

\*Adapté à partir du Test de performance motrice du nourrisson, Campbell SK, ; et al, 2001.

**Rétractions :**

- G  D  flexion de genou  
G  D  flexion plantaire de cheville (présente < 20° genou tendu)  
G  D  adduction de hanche G  D  rétraction de la bandelette ilio tibiale  
(noter si l'abduction du membre inférieur en rotation externe pour toucher la surface du plan d'examen est impossible)  
G  D  antéversion d'épaule  
G  D  flexion de coude  
G  D  rotation du cou  
G  D  inclinaison latéral du cou  
 Plagiocéphalie  Courbure spinale fixée



**État comportemental :** (Brazelton, TB. Neonatal Behavioral Assessment Scale, 2<sup>e</sup> éd. 1984)

- |        |                                   |        |                            |
|--------|-----------------------------------|--------|----------------------------|
| État 1 | Sommeil profond                   | État 2 | Sommeil léger              |
| État 3 | Sommeil ou semi-sommeil           | État 4 | Alerte, avec un regard vif |
| État 5 | Yeux ouverts, activité importante | État 6 | Pleurs                     |

**Environnement du test :**

Dans l'idéal, il est recommandé d'effectuer le test tôt le matin ou au même moment dans la journée, environ 1 heure après un repas, lorsque le sujet est rassasié et alerte mais pas agité.  
Vêtements : uniquement une couche, sauf si le nourrisson a froid.  
Effectuez le test sur un plan d'examen rembourré ferme recouvert.  
Effectuez le test à l'aide d'un hochet ou d'un jouet pour encourager la participation.  
Il est possible d'utiliser une tétine uniquement si cela est nécessaire pour maintenir un état Brazelton de 4 ou 5 (voir définition).  
Marquer comme CNT (non testé) si le patient ne peut pas être testé. NE PAS MARQUER 0.

## 12.4 Annexe 4 : HFMSE

Échelle de fonction motrice Hammersmith							
Nom				Date de naissance			
Jour de l'examen				Durée de l'examen			
Date de la chirurgie orthopédique				Nom de l'évaluateur			
Veuillez entourer d'un cercle le niveau actuel de mobilité autonome le plus élevé <span style="float: right;">LPR = Limité par des rétractions S = Score</span> <b>Aucun - Se retourne - Se déplace sur les fesses - Rampe - Marche avec des béquilles/un châssis/un déambulateur</b> <b>Marche avec orthèse genou-cheville-pied ou orthèse pédi-jambière - Marche indépendante</b>							
Commentaires : ..... .....							
Test	Instruction	2	1	0	LPR	S =	Commentaires
<b>1. Rester assis sur une surface plane/chaise</b> Notez du mieux que vous pouvez d'après ce que vous voyez Capable de rester assis sur le bord d'une surface plane ou sur une surface plane/par terre	<i>Peux-tu tenir assis sur la surface plane/chaise sans t'aider de tes mains pendant 3 secondes ? (Dos non soutenu avec ou sans appui des pieds)</i>	Capable de rester assis sans s'aider de ses mains pendant 3 secondes minimum.	A besoin de s'aider d'une main pour rester en équilibre pendant 3 secondes.	A besoin de s'aider des deux mains pour rester en équilibre. Incapable de rester assis.			<b>Item 1</b> Posture prédominante de la colonne vertébrale.  Posture prédominante des membres inférieurs.
<b>2. Rester assis, membres inférieurs alignés</b> Membres inférieurs alignés = les genoux peuvent être fléchis, les rotules pointant vers le haut, les chevilles écartées de < 10 cm	<i>Peux-tu rester assis par terre/sur la surface plane sans t'aider de tes mains et les jambes droites pendant 3 secondes ?</i>	Capable de rester assis par terre/sur la surface plane, les membres inférieurs alignés, sans s'appuyer sur les mains pendant 3 secondes.	Capable de rester assis par terre/sur la surface plane, les membres inférieurs alignés, en s'aidant d'une main pendant 3 secondes.	Capable de rester assis en s'aidant des deux mains pendant 3 secondes. Ou incapable de rester assis en maintenant la position droite.			 Entourez d'un cercle la posture prédominante de la colonne vertébrale et des membres inférieurs.
<b>3. Porter une main à la tête en position assise</b> Se touche la tête avec la main au-dessus du niveau de l'oreille	<i>Peux-tu porter ta main au niveau de la tête (au-dessus de l'oreille) sans pencher la tête ?</i>	Capable d'amener une main à la tête. La tête et le tronc restent dans l'axe.	Peut seulement amener la main à la tête avec une flexion de la tête.	Incapable d'amener une main à la tête, même en bougeant la tête et le tronc.			D/G
<b>4. Porter les 2 mains à la tête en position assise</b> Les mains doivent toucher la tête au-dessus du niveau des oreilles	<i>Peux-tu lever les deux mains en même temps, jusqu'à la tête, sans pencher la tête ?</i>	Capable de mettre les deux mains sur la tête. Les membres supérieurs ne sont pas en contact avec le tronc. La tête et le tronc restent dans l'axe.	Capable de mettre les deux mains sur la tête, mais seulement en utilisant la flexion, l'inclinaison de la tête ou du tronc, avec reptation des mains ou en levant les mains l'une après l'autre.	Incapable de mettre les deux mains sur la tête.			
<b>5. Passer de la position couchée sur le dos à la position couchée sur le côté</b>	<i>Peux-tu rouler d'un côté puis de l'autre ? Essaie de ne pas utiliser les mains.</i>	Capable de rouler sur le côté à partir de la position de départ dans les deux directions.	Peut seulement rouler sur le côté droit ou gauche dans une direction (D/G).	Incapable de rouler sur aucun des 2 côtés.			Les épaules du sujet doivent être perpendiculaires au sol et le tronc et les hanches doivent être dans l'axe des épaules.
<b>6. Se retourner de la position couchée sur le ventre à la position couchée sur le dos en passant par le côté droit</b>	<i>Peux-tu te retourner sur le dos en passant par le côté droit ?</i>	Se retourne sur le dos par la droite sans s'aider des membres supérieurs.	Se retourne sur le dos en tirant ou poussant sur les membres supérieurs.	Incapable de se retourner sur le dos.			
<b>7. Se retourner de la position couchée sur le ventre à la position couchée sur le dos en passant par le côté gauche</b>	<i>Peux-tu te retourner sur le dos en passant par le côté gauche ?</i>	Se retourne sur le dos par la gauche sans s'aider des membres supérieurs.	Se retourne sur le dos en tirant ou poussant avec les membres supérieurs.	Incapable de se retourner sur le dos.			
<b>8. Se retourner de la position couchée sur le dos à la position couchée sur le ventre en passant par le côté droit</b>	<i>Peux-tu te retourner sur le ventre en passant par le côté droit ?</i>	Se retourne sur le ventre par la droite sans s'aider des membres supérieurs.	Se retourne sur le ventre en tirant ou poussant avec les membres supérieurs.	Incapable de se retourner sur le ventre.			
<b>9. Se retourner de la position couchée sur le dos à la position couchée sur le ventre en passant par le côté gauche</b>	<i>Peux-tu te retourner sur le ventre en passant par le côté gauche ?</i>	Se retourne sur le ventre par la gauche sans s'aider des membres supérieurs.	Se retourne sur le ventre en tirant ou poussant avec les membres supérieurs.	Incapable de se retourner sur le ventre.			

Test	Instruction	2	1	0	LPR	S =	Commentaires
<b>10. Passer de la position assise à la position couchée</b>	<i>Peux-tu t'allonger en contrôlant le mouvement ?</i>	Capable de s'allonger avec contrôle du mouvement en se mettant sur le côté ou en s'agrippant à ses vêtements.	Capable de s'allonger en tombant vers l'avant et en roulant sur le côté.	Incapable ou bascule vers l'arrière.			
<b>11. Se redresser sur les avant-bras</b>	<i>Peux-tu te redresser sur les avant-bras et maintenir cette position pendant 3 secondes ?</i>	Capable de se redresser sur les avant-bras en gardant la tête relevée pendant 3 secondes.	Maintient la position pendant 3 secondes lorsqu'il a été ainsi positionné.	Incapable.			
<b>12. Relever la tête, en position sur le ventre</b>	<i>Peux-tu relever la tête en laissant les bras le long du corps pendant 3 secondes ?</i>	À plat-ventre, capable de relever la tête et de la maintenir pendant 3 secondes en laissant les membres supérieurs le long du corps.	Relève la tête avec appui des membres supérieurs devant lui pendant 3 secondes.	Incapable.			
<b>13. Se redresser sur les membres supérieurs en extension</b>	<i>Peux-tu te redresser sur les mains, les bras tendus et maintenir cette position pendant 3 secondes ?</i>	Capable de se redresser sur les membres supérieurs en extension en gardant la tête relevée pendant 3 secondes.	Capable de maintenir la position les membres supérieurs en extension pendant 3 secondes une fois positionné.	Incapable.			
<b>14. Passer de la position couchée à la position assise</b>	<i>Peux-tu passer de la position couchée sur le dos à la position assise sans te mettre sur le ventre ?</i>	Capable en s'allongeant sur le côté.	Se retourne sur le ventre ou vers le sol.	Incapable.			
<b>15. Se mettre à quatre pattes</b>	<i>Peux-tu te mettre à quatre pattes en relevant la tête et rester dans cette position pendant 3 secondes ?</i>	Arrive à se mettre à quatre pattes, tête relevée, pendant 3 secondes.	Reste en position pendant 3 secondes après avoir été positionné.	Incapable.			
<b>16. Avancer à quatre pattes</b>	<i>Peux-tu avancer à quatre pattes ?</i>	Capable d'avancer à quatre pattes. Déplace les quatre membres en appui deux fois minimum.	Déplace les quatre membres en appui une seule fois.	Incapable.			
<b>17. Relever la tête, allongé sur le dos</b>	<i>Peux-tu relever la tête pour regarder tes orteils en gardant les bras croisés pendant 3 secondes ?</i>	Sur le dos, la tête doit être fléchie dans l'axe du tronc. Le menton se déplace vers la poitrine. La position doit être maintenue pendant 3 secondes.	La tête est relevée, mais avec une inclinaison latérale ou sans flexion du cou. La position doit être maintenue pendant 3 secondes.	Incapable.			
<b>18. Tenir debout, avec soutien</b>	<i>Peux-tu rester debout pendant 3 secondes en utilisant une main d'appui ?</i>	Peut tenir debout pendant 3 secondes en utilisant une main d'appui.	Capable de tenir debout pendant 3 secondes avec un soutien minimal du tronc (pas des hanches).	Capable de tenir debout pendant 3 secondes avec une main d'appui, mais a besoin d'un soutien aux hanches et/ou aux genoux. Ou incapable.			
<b>19. Tenir debout sans soutien</b>	<i>Peux-tu rester debout sans appui pendant 3 secondes ?</i>	Peut se tenir debout sans appui plus de 3 secondes.	Se tient debout sans appui pendant 3 secondes.	Se tient debout sans appui moins de 3 secondes ou ne tient pas debout sans appui.			
<b>20. Faire quelques pas</b>	<i>Peux-tu marcher sans aide ? Montre-moi.</i>	Capable de faire plus de 4 pas sans assistance.	Capable de faire 2 à 4 pas sans assistance.	Incapable.			
<b>21. Fléchir la hanche droite couché sur le dos</b>	<i>Peux-tu amener le genou droit à la poitrine ? Une aide avec les bras pour réaliser l'activité n'est pas autorisée.</i>	Flexion complète de la hanche.	Amorce la flexion de la hanche droite et du genou (plus de 10 % de l'amplitude de mouvement possible).	Incapable.			
<b>22. Fléchir la hanche gauche couché sur le dos</b>	<i>Peux-tu amener le genou gauche à la poitrine ?</i>	Flexion complète de la hanche	Amorce la flexion de la hanche gauche et du genou (plus de 10 % de l'amplitude de mouvement possible).	Incapable.			

<b>23. Passer de la position à genoux, dressé, à celle du chevalier servant genou droit à terre</b>	<i>Peux-tu soulever le genou gauche et mettre ton pied à plat par terre sans t'aider des bras et rester dans cette position pendant 10 secondes ?</i>	Il est possible pour le sujet d'utiliser ses membres supérieurs pour se mettre dans la bonne position, mais il doit ensuite rester 10 secondes sans aide des membres supérieurs.	Reste dans la position du chevalier servant genou droit à terre en prenant appui sur ses membres supérieurs.	Incapable.			
<b>Test</b>	<b>Instruction</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>LPR</b>	<b>S =</b>	<b>Commentaires</b>
<b>24. Passer de la position à genoux, dressé, à celle du chevalier servant genou gauche à terre</b>	<i>Peux-tu soulever le genou droit et mettre ton pied à plat par terre sans t'aider des bras et rester dans cette position pendant 10 secondes ?</i>	Il est possible pour le patient d'utiliser ses membres supérieurs pour se mettre dans la bonne position, mais il doit ensuite rester 10 secondes sans aide des membres supérieurs.	Reste dans la position du chevalier servant genou gauche à terre en prenant appui sur ses membres supérieurs.	Incapable.			
<b>25. Passer de la position à genoux, dressé, à la position debout en prenant appui sur la jambe gauche (en passant par la position genou droit à terre)</b>	<i>Peux-tu te mettre debout à partir de cette position en démarrant par la jambe gauche sans utiliser tes mains ? Une démonstration pourra être nécessaire.</i>	Capable sans appui des membres supérieurs.	Capable de décoller les genoux de la surface du plan d'examen (en prenant appui ou non sur ses membres supérieurs).	Incapable.			
<b>26. Passer de la position à genoux, dressé, à la position debout en prenant appui sur la jambe droite (en passant par la position genou gauche à terre)</b>	<i>Peux-tu te mettre debout à partir de cette position en démarrant par la jambe droite sans utiliser tes mains ? Une démonstration pourra être nécessaire.</i>	Capable sans appui des membres supérieurs.	Capable de décoller les genoux de la surface du plan d'examen (en prenant appui ou non sur ses membres supérieurs).	Incapable.			
<b>27. Passer de la station debout à la position assise par terre</b>	<i>Peux-tu t'asseoir par terre, de manière contrôlée ? Essaie de ne pas utiliser les bras. N'importe quelle position assise peut être utilisée dès l'instant qu'elle est confortable.</i>	Capable de s'asseoir sans appui et avec contrôle du mouvement.	S'assoit par terre, mais avec appui des membres supérieurs ou sans contrôle du mouvement.	Incapable.			
<b>28. S'accroupir</b>	<i>Peux-tu t'accroupir ? Imagine que tu dois t'asseoir sur un siège qui est très bas.</i>	S'accroupit sans utiliser les membres supérieurs.	Commence à s'accroupir (plus de 10 %), prend appui sur ses membres supérieurs.	Incapable.			
<b>29. Sauter de 30 cm vers l'avant</b>	<i>Peux-tu sauter le plus loin possible, à pieds joints, de cette ligne jusqu'à l'autre ?</i>	Saute de 30 cm minimum, à pieds joints.	Saute de 5 à 28 cm, à pieds joints.	Incapable d'amorcer le saut à pieds joints.			
<b>30. Monter 4 marches en se tenant à une rampe</b>	<i>Peux-tu monter les marches ? Tu peux utiliser la rampe.</i>	Monte 4 marches, en se tenant à une rampe et en alternant les pieds.	Monte 2 à 4 marches, avec une rampe, en alternant ou non les pieds.	Incapable de monter 2 marches en se tenant à une rampe.			
<b>31. Descendre 4 marches en se tenant à une rampe</b>	<i>Peux-tu descendre les marches ? Tu peux utiliser la rampe.</i>	Descend 4 marches, en se tenant à une rampe et en alternant les pieds.	Descend 2 à 4 marches, avec une rampe, en alternant ou non les pieds.	Incapable de descendre 2 marches en se tenant à une rampe.			
<b>32. Monter 4 marches sans s'aider des membres supérieurs</b>	<i>Peux-tu monter les marches ? Cette fois-ci, essaie de ne pas utiliser la rampe.</i>	Monte 4 marches, sans s'aider des membres supérieurs, en alternant les pieds.	Monte 2 à 4 marches, sans s'aider des membres supérieurs, en alternant ou non les pieds.	Incapable de monter 2 marches sans s'aider des membres supérieurs.			
<b>33. Descendre 4 marches, sans s'aider des membres supérieurs</b>	<i>Peux-tu descendre les marches ? Cette fois-ci, essaie de ne pas utiliser la rampe.</i>	Descend 4 marches, sans s'aider des membres supérieurs, en alternant les pieds.	Descend 2 à 4 marches, sans s'aider des membres supérieurs, en alternant ou non les pieds.	Incapable de descendre 2 marches sans s'aider des membres supérieurs.			
<b>SCORE</b>		<b>Nombre de 2 =</b>	<b>Nombre de 1 =</b>	<b>Nombre de 0 =</b>	<b>TOTAL =</b>		<b>/66</b>

## 12.5 Annexe 5 : Témoignage AFM-téléthon

### Généralités sur les traitements :

Le Zolgensma® est efficace sur les bébés directement.

L'Evrysdi, il n'y a que très peu de patients qui le prennent, sa fille a 29 ans et prend ce traitement. Elle est atteinte de l'amyotrophie spinale SMA II.

Le Spinraza est efficace chez les enfants, ils ont tendance à avoir une meilleure efficacité avec l'Evrysdi. En général l'efficacité d'Evrysdi est moindre car les adultes ne renouvèlent moins leur système nerveux.

Lorsqu'on a un bébé qui est atteint, la première intention est le Zolgensma.

Ensuite en ce qui concerne l'Evrysdi et le Spinraza : les médecins vont choisir lequel ils vont administrer en fonction de ce qui correspond le mieux au patient.

En général, un adolescent va préférer avoir une injection 1x/ 3-4 mois et donc prendre le Spinraza, alors qu'un adulte aimera autant prendre un sirop tous les jours et prendre Evrysdi.

### Questions

1) *Quel est votre vécu lors du diagnostique de la maladie (je parle également aux parents) ?*

En ce qui concerne le diagnostic, en général il est très mal vécu, mais à l'heure actuelle vu qu'il est possible de se procurer un traitement, les gens sont plus vite rassurés.

2) *Avez-vous eu rapidement la chance d'avoir un traitement par suite de ce diagnostique ?*

Suite au diagnostique, un traitement est directement proposé. Globalement, on retiendra que pour la SMA de type I et de type II, le Zolgensma est prescrit alors que pour le III et IV (qui touchent les adultes et les adolescents), cela dépend des conditions de vie du patient.

3) *Quelles ont été vos réticences face à ce type de traitements ? Est-ce qu'on vous a bien expliqué en quoi cela consistait ? Avez-vous eu des craintes ?*

Cela dépend de la forme de la maladie.

Pour sa fille de 29ans, cela faisait 25 ans que sa maladie évoluait donc il n'y a eu aucune réticence puisque c'était un soulagement d'obtenir un tel traitement.

Le Zolgensma : le dépistage néonatal n'est pas encore disponible en France mais lorsque l'enfant est diagnostiqué, cela dépend de l'éthique du médecin. Pour que les patients acceptent un tel traitement, il faut que la maladie soit bien expliquée mais également comment celle-ci va évoluer dans le futur avec ou sans traitement. Il faut expliquer les bénéfices du traitement.

Craintes : En ce qui concerne le Spinraza®, ce qui fait le plus peur, c'est la piqure en intrathécale mais celle-ci n'est pas douloureuse, c'est la taille de l'aiguille qui fait le plus peur.

4) *Ce traitement a-t-il été bénéfique sur votre qualité de vie, ou sur la qualité de vie de votre enfant, quelles différences avez-vous observer après l'administration de ce traitement ?*

Pour les bébés, l'évolution est énorme et très favorable à l'enfant donc les progrès sont énormes.

Ensuite, pour les patients plus âgés, le Spinraza et l'Evrysdi permettent une amélioration de la qualité de vie puisque les patients ont tendance à dire qu'ils ne vont plus à l'hôpital pour voir ce qu'ils ont perdu mais bien ce qu'ils ont gagnés depuis le traitement.



Par exemple, sa jeune fille de 29 ans a vu une très forte diminution de son état de fatigue, elle a également une légère amélioration de sa fonction motrice car elle peut à présente écrire et faire de la broderie alors que cela lui était impossible auparavant. Elle a vu aussi une amélioration sur ses fonctions respiratoires

5) *Quels sont les effets indésirables que vous avez perçus ?*

Spinraza ® : Certains patients à l'AFM téléthon sont à leurs 20-22<sup>ème</sup> piqûres et sont sans souci majeure. Les seules contraintes liées à la piqûre sont le fait de devoir rester allongé pendant 1h. Il n'y a pas d'effets indésirables répertoriés dans la pratique.

Evrysdi : on peut remarquer que plus on vieillit, plus on a des effets secondaires de type nausées et vomissements.

Sur 800 patients traités qu'il n'y a pas eu d'effet indésirable majeur répertorié avec les 3 médicaments.

6) *Une question un peu plus économique, qu'est ce que vous avez du réellement payer ?  
remboursement ?*

En ce qui concerne l'économie et le remboursement, les 3 médicaments sont remboursés donc ne pose pas de problème. Cependant, ce qui est plus compliqué financièrement ce sont les facilités pour les personnes handicapées comme la chaise roulante ou autre.

---

## 12.6 Annexe 6 : Témoignage Ellen de Meyer

### Question?

*1) What symptoms of Pia's disease made you consult a doctor?*

When Pia was about 3,5 months old, I met up with my best friend who also had a baby a few weeks after me. When I picked up her baby, I felt how much strength was in him. Pia on the other hand felt very weak. She didn't move much when I put her on the ground to play or when I changed her diaper. So, I went to a paediatrician, but he told me not to worry, that she was just a little slower than other kids. I kept worrying so I went to an osteopath who told me Pia had 'floppy baby syndrome', that she didn't have much strength and we had to make an appointment with a neurologist. She did a DNA-test, an MRI and an EMG. When Pia was 5 months old, we heard the DNA-test had pointed out she had SMA type I (2 copies of the SMN2-gene).

*2) What was your first reaction to the diagnosis of the disease? Did the doctor explain your child's illness (genetic illness, future evolution)?*

The first doctor who told us Pia had SMA, didn't know much about the disease and even less about the possible treatments. She told us Pia was going to die before she was 2 years old. But I had already read there was a possible treatment (Spinraza), so I asked to transfer our file to the University Hospital of Antwerp. The neurologist there told us Pia indeed had SMA and the most severe type, but that there was a treatment available, and Pia would get this starting the next day. She also told us about a new clinical trial starting in a few weeks with Zolgensma. She applied Pia for this, but the trial was already full. The neurologist told us that with Spinraza Pia would probably live but we had no idea how: would she be able to breath, sit, eat, ... on her own? We had no idea and would just had to wait and see.

*3) Following this diagnosis, did you have a chance to get a treatment quickly? In your case, why did you choose Zolgensma® (especially considering that this treatment was not yet reimbursed)?*

Right after the diagnosis, the treatment with Spinraza started. After a few weeks, we started to notice some improvement, but not a lot. I kept reading about possible treatments and was extremely interested in Zolgensma, the new gene therapy that would inject the gene Pia was missing into her DNA. It wasn't approved yet in Europe so there was no reimbursement in Belgium, but I read about a Managed Access Program that would allow Pia to receive the treatment. The only problem was, we had to pay for the medicine ourselves. It cost 1,950,000 euros. After a very successful SMS-action, we managed to gather the money and when Pia was 10,5 months old, she received Zolgensma.

*4) Did the doctor suggest the Spinraza ®. Why did you not choose this one?*

Pia started receiving Spinraza right after her diagnosis and has continued to receive this after she was injected with Zolgensma. So, she is receiving a dual treatment (Spinraza + Zolgensma). Our neurologist thought this would give Pia the best chance to improvement and we have seen a lot of that since.

*5) What were your reservations/fears about this type of treatment? Was it well explained to you how this treatment works (explanation of the gene therapy...)?*

Because I had read a lot about Zolgensma I somewhat knew what to expect: I knew it wasn't a miracle drug and because Pia had already lost a lot of her muscle strength, I knew she would never be able to do certain things. But I read about the big improvement the drug had on children who also received it after they were a bit older. So, we had high hopes. I was also explained the risks by our doctor, especially the effect the drug had on Pia's liver. She had to receive cortisone-injects long after

the treatment with Zolgensma. I had also read about one child dying after the treatment, but I never really feared this would happen to Pia.

*6) Did this treatment improve your quality of life? If so, how?*

Because it has improved Pia's quality of life so much, of course it has improved ours as well. We were afraid she would be dead by now or would have to live her life lying down, eating through a tube and being intubated. We are very far from that now. It is still hard seeing her in a wheelchair, but because she is such an enthusiastic and happy child, she makes your heart melt every time you look at her. Our lives are full off appointments with doctors, physical therapy, lung therapy, aqua therapy etc.. but it is very much worth it. Especially because we can still see her improving.

*7) Has this treatment been beneficial to Pia's quality of life? What differences have you observed after this treatment?*

It has tremendously: she is able to sit unassisted, she has good head control and a good control of her arms and hands. She is able to breath without any help (also at night), she can eat orally and speaks very well. But because she was already 10,5 months old when she received the treatment, she had also lost a lot of muscle function in her lower body. Therefore she is unable to stand or walk on her own. She has gone from being a baby that could barely move and wasn't even able to put her pacifier in her mouth to a toddler that goes to school and rides around her wheelchair on her own.

*8) What side effects have you noticed?*

She had to take cortisone-injections for about 3 months after her treatment, which made her very bloated, but other than that, there have been no side effects.

*9) Considering the price per injection of Zolgensma, I saw that you had launched appeals for donations. Before the reimbursement, what was the approximate cost of Zolgensma (R)? How much did you have to pay to receive the injection?*

The price was 1,945,000 euro and we had to pay the full amount.

## 12.7 Annexe 7 : Attestation de non-plagiat

Je soussignée, Denolf Marie, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publié sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

« *Comparaison des nouvelles stratégies thérapeutiques dans le traitement de l'amyotrophie spinale : Avantages, limites et considérations éthiques* »

Je suis consciente que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Namur, le 02/02/2023

Signature de l'Etudiant,



### 13. Bibliographie :

- AFMPS, 2018. Médicaments de thérapie innovante (ATMP) | AFMPS [WWW Document]. URL [https://www.afmps.be/fr/medicaments\\_de\\_therapie\\_innovante\\_atmp](https://www.afmps.be/fr/medicaments_de_therapie_innovante_atmp) (accessed 10.8.22).
- AFM-téléthon, 2022. Avancées dans l'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1 [WWW Document]. URL [https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/media/documents/AV22\\_SMA\\_BAT\\_20220617.pdf](https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/media/documents/AV22_SMA_BAT_20220617.pdf) (accessed 8.18.22).
- AFM-téléthon, 2020a. Amyotrophie spinale [WWW Document]. AFM Téléthon. URL <https://www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/amyotrophie-spinale> (accessed 8.8.22).
- AFM-téléthon, 2020b. AFM Téléthon SMA : le risdiplam (Evrysdi), autorisé aux États-Unis [WWW Document]. AFM Téléthon. URL <https://www.afm-telethon.fr/fr/actualites/sma-le-risdiplam-evrysdi-autorise-aux-etats-unis> (accessed 8.18.22).
- AFM-téléthon, 2019. L'amyotrophie spinale proximale liée au gène SMN1 [WWW Document]. URL [https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/legacy/z\\_asp\\_smn1\\_20191024\\_bat\\_0.pdf](https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/legacy/z_asp_smn1_20191024_bat_0.pdf) (accessed 8.12.22).
- Balasundaram, P., Avulakunta, I.D., 2022. Bayley Scales Of Infant and Toddler Development, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- BioRender, 2022. BioRender [WWW Document]. URL <https://biorender.com/> (accessed 1.5.23).
- Boemer, F., Caberg, J.-H., Beckers, P., Dideberg, V., di Fiore, S., Bours, V., Marie, S., Dewulf, J., Marcelis, L., Deconinck, N., Daron, A., Blasco-Perez, L., Tizzano, E., Hiligsmann, M., Lombet, J., Pereira, T., Lopez-Granados, L., Shalchian-Tehran, S., van Assche, V., Willems, A., Huybrechts, S., Mast, B., van Olden, R., Dangouloff, T., Servais, L., 2021. Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium. *Sci. Rep.* 11, 19922. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99496-2>
- Cartwright, M.S., Upadhyya, S., 2021. Selecting disease-modifying medications in 5q spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 64, 404–412. <https://doi.org/10.1002/mus.27358>
- CBIP, Médicaments divers [Maladies métaboliques congénitales et maladies rares], URL <https://www.cbip.be/fr>, le 30/08/2022
- Chen, I., 2019. An antisense oligonucleotide splicing modulator to treat spinal muscular atrophy. *Nat. Res.* <https://doi.org/10.1038/d42859-019-00090-4>
- Clinique universitaire saint-luc, 2018. Communiqué de presse : maladies rares : enfin un traitement pour l'amyotrophie spinale [WWW Document]. URL <https://www.saintluc.be/sites/default/files/cpresse-amyotrophie-spinale.pdf> (accessed 4.23.22).
- Dangouloff, T., Botty, C., Beudart, C., Servais, L., Hiligsmann, M., 2021. Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments. *Orphanet J. Rare Dis.* 16, 47. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01695-7>
- De Vivo, D., Bertini, E., Swoboda, K., Hwu, W.-L., Crawford, T., Finkel, R., Kirschner, J., Kuntz, N., Parsons, J., Ryan, M., Butterfield, R., Topaloglu, H., Sansone, V., Jong, Y.-J., Shu, F., Staropoli, J., Kerr, D., Sandrock, A., Chen, T.-H., 2019. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul. Disord.* 29. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>
- Dean, R., Jensen, I., Cyr, P., Miller, B., Maru, B., Sproule, D.M., Feltner, D.E., Wiesner, T., Malone, D.C., Bischof, M., Toro, W., Dabbous, O., 2021. An updated cost-utility model for onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) in spinal muscular atrophy type 1 patients and comparison with evaluation by the Institute for Clinical and Effectiveness Review (ICER). *J. Mark. Access Health Policy* 9, 1889841. <https://doi.org/10.1080/20016689.2021.1889841>
- Dépistage néonatal, 2022. Dépistage anomalies congénitales [WWW Document]. Depistage-Neonatal. URL <https://www.depistageneonatal.be/depistage-danomalies-congenitales/> (accessed 12.27.22).
- Drugbank, 2023. Nusinersen [WWW Document]. URL <https://go.drugbank.com/drugs/DB13161> (accessed 8.17.22).

- Dyer, O., 2020. Health ministers condemn Novartis lottery for Zolgensma, the world's most expensive drug. *BMJ* 368, m580. <https://doi.org/10.1136/bmj.m580>
- EMA, 2022. Zolgensma EPAR product information [WWW Document]. URL [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_fr.pdf) (accessed 8.17.22).
- EMA, 2021. Evrsydi-EPAR-product-information [WWW Document]. URL [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrsydi-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrsydi-epar-product-information_fr.pdf) (accessed 8.18.22).
- EMA, 2020. Zolgensma [WWW Document]. Eur. Med. Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma> (accessed 8.17.22).
- EMA, 2018a. Spinraza epar product information [WWW Document]. URL [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_fr.pdf) (accessed 3.20.22).
- EMA, 2018b. Orphan incentives [WWW Document]. Eur. Med. Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/orphan-incentives> (accessed 10.22.22).
- FDA, 2022. Search Orphan Drug Designations and Approvals [WWW Document]. URL <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=336711> (accessed 8.17.22).
- FDA, 2020. FDA approves first drug for spinal muscular atrophy [WWW Document]. FDA. URL <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-spinal-muscular-atrophy> (accessed 8.14.22).
- FDA, C. for B.E. and, 2022. ZOLGENSMA. FDA.
- Genentech, 2020. Behind the Science: SMA [WWW Document]. Genentech Breakthr. Sci. One Moment One Day One Pers. Time. URL <https://www.gene.com/stories/behind-the-science-sma> (accessed 8.11.22).
- Gyngell, C., Stark, Z., Savulescu, J., 2020. Drugs, genes and screens: The ethics of preventing and treating spinal muscular atrophy. *Bioethics* 34, 493–501. <https://doi.org/10.1111/bioe.12695>
- ICER, 2019. ICER SMA Final Evidence Report [WWW Document]. URL [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER\\_SMA\\_Final\\_Evidence\\_Report\\_052419.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_SMA_Final_Evidence_Report_052419.pdf) (accessed 9.10.22).
- Inami, 2022. SSP Public Web Site [WWW Document]. URL <https://webapps.riziv-inami.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/fr/Public/ProductSearch> (accessed 8.30.22).
- Kakazu, J., Walker, N.L., Babin, K.C., Trettin, K.A., Lee, C., Sutker, P.B., Kaye, A.M., Kaye, A.D., 2021. Risdiplam for the Use of Spinal Muscular Atrophy. *Orthop. Rev.* 13, 25579. <https://doi.org/10.52965/001c.25579>
- Keinath, M.C., Prior, D.E., Prior, T.W., 2021. Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. *Appl. Clin. Genet.* 14, 11–25. <https://doi.org/10.2147/TACG.S239603>
- Malone, D.C., Dean, R., Arjunji, R., Jensen, I., Cyr, P., Miller, B., Maru, B., Sproule, D.M., Feltner, D.E., Dabbous, O., 2019. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *J. Mark. Access Health Policy* 7, 1601484. <https://doi.org/10.1080/20016689.2019.1601484>
- McPherson, J., 2020. New Treatment for Spinal Muscular Atrophy. M4RD. URL <https://www.m4rd.org/2020/03/31/spinal-muscular-atrophy/> (accessed 1.5.23).
- MFM, 2019. Mesure de fonction motrice [WWW Document]. MFM - Nmd. URL <https://mfmmnd.org/> (accessed 8.20.22).
- NCPE, 2022. Technical summary Risdiplam [WWW Document]. URL <https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2021/03/Technical-summary-Risdiplam-HTAID-21006.pdf> (accessed 8.28.22).
- Novartis, 2022. Mechanism of Action [WWW Document]. ZOLGENSMA® Onasemnogene Abeparvocec-Xioi. URL <https://www.zolgensma-hcp.com> (accessed 8.17.22).
- Novartis, 2021. Prenatal SMA diagnosis checklist [WWW Document]. URL <https://www.zolgensma.com/pdf/prenatal-sma-diagnosis-checklist.pdf> (accessed 10.13.22).

- Ojala, K.S., Reedich, E.J., DiDonato, C.J., Meriney, S.D., 2021. In Search of a Cure: The Development of Therapeutics to Alter the Progression of Spinal Muscular Atrophy. *Brain Sci.* 11, 194. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020194>
- Orphanet, 2021. Orphanet: Amyotrophie spinale proximale type 1 [WWW Document]. URL [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=83330&lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=83330&lng=FR) (accessed 4.24.22).
- Qian, Y., McGraw, S., Henne, J., Jarecki, J., Hobby, K., Yeh, W.-S., 2015. Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: a qualitative study. *BMC Neurol.* 15, 217. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0473-3>
- Ross, L.F., Kwon, J.M., 2019. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. *NeoReviews* 20, e437–e451. <https://doi.org/10.1542/neo.20-8-e437>
- Sénat, n.d. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce [WWW Document]. URL <http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-5696.html> (accessed 10.8.22).
- Servais, Dangouloff, Boemer, 2022. Baby Detect – Improve the newborn screening! URL <https://babydetect.com/> (accessed 1.5.23).
- SMA europe, 2022. About SMA [WWW Document]. URL <https://www.sma-europe.eu/about-sma> (accessed 4.5.22).
- Test-achat Santé, 2019. Plainte contre Biogen pour le prix excessif du Spinraza [WWW Document]. *Wwwtest-Achatsbe*. URL <https://www.test-achats.be/sante/soins-de-sante/couts-de-la-sante-et-assurances/news/prix-excessif-spinraza> (accessed 11.12.22).
- Urtizberea, J.A., Daidj, F., 2018. Combien de patients atteints de SMA en France ? *médecine/sciences* 34, 32–34. <https://doi.org/10.1051/medsci/201834s209>
- Yeo, C.J.J., Simmons, Z., De Vivo, D.C., Darras, B.T., 2022. Ethical Perspectives on Treatment Options with Spinal Muscular Atrophy Patients. *Ann. Neurol.* 91, 305–316. <https://doi.org/10.1002/ana.26299>





Avec une incidence de 1/12 000 dans le monde, l'amyotrophie spinale se définit comme une maladie neuromusculaire génétique rare ayant pour symptôme principal une faiblesse musculaire au niveau des quatre membres et des muscles respiratoires. Suivant la sévérité de l'atteinte musculaire et l'âge de l'apparition des premiers symptômes, l'amyotrophie spinale se catégorise en quatre formes. La forme la plus sévère entraînera le plus souvent une issue fatale avant l'âge de 2 ans.

Les patients atteints de cette maladie, autrefois sans traitement efficace, peuvent à présent bénéficier de médicaments leur permettant d'améliorer leur qualité de vie et d'allonger leur espérance de vie. Parmi ces traitements, se trouvent deux modificateurs d'épissage, le Spinraza® et l'Evrysdi® ainsi qu'une thérapie génique, le Zolgensma®.

L'objectif de ce mémoire est de comparer ces traitements innovants dans la prise en charge de l'amyotrophie spinale, tout en s'intéressant aux répercussions éthiques de ces nouvelles thérapies.

With an incidence of 1/12,000 worldwide, spinal muscular atrophy is defined as a rare genetic neuromuscular disease whose main symptoms are muscle weakness in all four extremities and the respiratory muscles. Depending on the severity of the muscle damage and the age of onset of the first symptoms, spinal muscular atrophy is categorized into four forms. The most severe form will usually result in a fatal outcome before the age of 2 years.

Patients with this disease, who previously had no effective treatment, can now benefit from medications that can improve their quality of life and extend their life expectancy. These treatments include two splicing modifiers: Spinraza® and Evrysdi®, and a gene therapy: Zolgensma®.

The objective of this thesis is to compare these innovative treatments in the care of spinal muscular atrophy, while considering the ethical repercussions of these new therapies.