

## L'anomalie

L'amyotrophie spinale (SMA) est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, caractérisée par une dégénérescence des motoneurons alpha au sein de la moelle épinière. C'est la cause génétique la plus fréquente de mortalité chez l'enfant. Elle a longtemps été considérée comme une maladie incurable, les premiers traitements ayant été approuvés à partir de 2017.

Chez 95% des patients, la SMA est causée par la même délétion sur les deux copies du gène *SMN1*. 5% des patients présentent une délétion sur une des copies et une mutation ponctuelle sur l'autre copie. L'être humain possède également un nombre variable de copies d'un gène très proche, *SMN2*. La gravité de la SMA dépend largement du nombre de copies de *SMN2*, 2 copies menant le plus souvent à la forme sévère, quatre copies à la forme la plus tardive.

## L'incidence

L'incidence, toute forme confondue, est d'un cas pour 12.000 naissances. La fréquence de la délétion dans la population générale est d'environ 1/42. Les personnes porteuses (hétérozygotes) sont asymptomatiques.

## La maladie

La maladie se présente sous la forme d'une perte de force musculaire avec l'installation d'une paralysie progressive, y compris au niveau des muscles respiratoires. Les phénotypes cliniques sont regroupés en 4 formes différentes, en fonction de la sévérité de la maladie et de l'âge de début.

La sévérité clinique de la SMA est étroitement liée à la présence d'un second gène, *SMN2*. Ce pseudogène, présentant plus de 99% d'homologie avec le gène *SMN1*, ne permet de produire qu'approximativement 10% de protéine SMN fonctionnelle. Le phénotype des patients SMA s'avère ainsi d'autant moins sévère et d'autant plus lentement évolutif que le nombre de copies du gène *SMN2* est élevé.

La forme la plus sévère, appelée type 0, démarre in utéro et est létale dans les premiers jours ou les premières semaines de vie. La forme la plus fréquente, l'amyotrophie spinale de type I « maladie de Werdnig-Hoffman » (SMA I), se manifeste durant les 6 premiers mois de vie. Sans assistance respiratoire, l'enfant atteint de SMA I décède généralement au cours des 2 premières années. L'amyotrophie spinale de type II ou « intermédiaire » (SMA II) se manifeste un peu plus tardivement que le type I, entre l'âge de 6 et de 18 mois, et est associée à une espérance de vie moindre que celle de la population générale. Le type III ou « maladie de Kugelberg-Welander » (SMA III) génère des symptômes après l'âge de 18 mois. L'espérance de vie des patients SMA III est généralement celle de la population générale. Les SMA II et III constituent deux causes de handicap sévère chez l'enfant et l'adulte, et représentent un coût social important, estimé respectivement à 7,5 et 5,7 millions d'euros par vie d'un patient. Le type IV, également appelé « forme adulte » (SMA IV), extrêmement rare se manifeste durant la 2ème ou la 3ème décennie de vie, et la marche est préservée à l'âge adulte.

Table 1. Classification des sous-types de SMA

| Type                                     | Nombre de copies SMN2 attendu* | Age d'apparition des premiers signes cliniques | Espérance de vie         | Phénotype moteur   |
|--|--------------------------------|--|--------------------------|--|
| SMA 0                                    | 1                              | Prénatal                                       | <6 mois                  | Hypotonie néonatale sévère, détresse respiratoire précoce  |
| SMA I<br>Maladie de Werdnig-Hoffmann     | 2-3                            | <6 mois  | Généralement <2 ans      | Absence d'acquisition de la station assise, difficulté d'ingestion variable, nécessite une assistance respiratoire |
| SMA II                                   | 3                              | 6-18 mois                                      | 70% sont en vie à 25 ans | Maintient une position assise indépendante, absence d'acquisition de la marche                                     |
| SMA III<br>Maladie de Kugelberg-Welander | 3-4                            | >18 mois                                       | Normale                  | Marche indépendante puis perte motrice progressive   |
| SMA IV                                   | >4                             | Adulte   | Normale                  | Normal   |

\* Les divergences entre le nombre de copies *SMN2* attendu par rapport au phénotype d'un patient peuvent être multiples : mutation cryptique, délétion partielle ou hyperméthylation du gène *SMN2*, effet modificateur ou épigénétique d'autres gènes à l'heure actuelle non identifiés. Ainsi, de rares patients SMA porteurs de 4, voire 5 copies *SMN2* présentent un phénotype de type I, et inversement, des patients présentant 2 copies de *SMN2* peuvent manifester les premiers symptômes très tardivement.

## Le traitement

Plusieurs médicaments innovants, ciblant *SMN2* ou visant à remplacer *SMN1*, ont été développés et approuvés.

La première option thérapeutique qui a été développée est le Nusinersen (approuvé en Europe depuis juin 2017 et remboursé en Belgique depuis juillet 2018). Il s'agit d'un antisens<sup>22</sup> injectable par voie intrathécale qui a démontré son efficacité dans les types I, mais également dans les types II et III. Les études ont montré une augmentation de la survie et l'acquisition de nouvelles capacités motrices et ces indicateurs sont encore améliorés lorsque le traitement est administré avant l'apparition des symptômes.

Parallèlement, des essais de thérapie génique ont fait leurs preuves en 2019-2020 sur des nouveau-nés. Il s'agit d'une injection intraveineuse en dose unique d'un virus atténué dans lequel on a inséré un gène fonctionnel. Ce traitement a été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) et par l'EMA en juin 2020. Il est remboursé en Belgique depuis décembre 2021. Dans ce cas aussi, la précocité du traitement influence l'évolution favorable de l'enfant.

Un troisième médicament, le Risdiplam, qui permet une meilleure expression de la protéine SMN à partir de *SMN2* est approuvé aux USA depuis août 2020 et disponible en Belgique dans le contexte d'un open access.

D'autres essais cliniques sont en cours (en 2021) et pourront élargir les traitements disponibles.

Les options thérapeutiques sont proposées et discutées avec les parents.

Quelle que soit l'approche thérapeutique choisie, les résultats issus des essais cliniques et des expériences de la vie réelle montrent qu'un traitement précoce, idéalement pré-symptomatique, est beaucoup plus efficace qu'un traitement post-symptomatique.

22. Un antisens est une molécule complémentaire d'un brin d'ARN précis et qui permet de moduler quantitativement ou qualitativement la lecture de cet ARN.

Dans le contexte d'une maladie lourde entraînant un handicap grave chez les patients traités tardivement, le dépistage des nouveau-nés semble la meilleure solution pour optimiser l'effet des thérapies innovantes qui modifient le pronostic des patients atteints d'amyotrophie spinale.

## Le dépistage

La méthodologie analytique repose sur un test de qPCR du gène *SMN1* sur de l'ADN extrait de la carte du Guthrie (sang séché). Le génotypage du gène *SMN1* a été conçu pour détecter uniquement les délétions homozygotes de l'exon 7 avec une sonde d'acide nucléique verrouillée spécifique. La méthode n'identifie pas les porteurs hétérozygotes de la délétion, les mutations ponctuelles du *SMN1*, ni le nombre de copies du gène modificateur du *SMN2*. La mise au point de la méthode analytique s'est basée sur des rapports précédents de projet pilote aux États-Unis et à Taiwan.

Lorsqu'une délétion est identifiée sur le gène *SMN1*, il est procédé à un test MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) sur l'échantillon de sang déjà disponible. Ce 2ème test permet de déterminer le nombre de copies de *SMN2*. Ces 2 résultats sont transmis au médecin référent qui contactera les parents pour les inviter à prendre rendez-vous le plus rapidement possible (dans les 2 jours ou dans les 24h si possible) auprès d'un centre de référence. La connaissance du nombre de copies de *SMN2* permet d'aborder les parents avec un discours adapté à l'urgence identifiée.

Le centre de référence établit le diagnostic via un nouveau test MLPA sur un nouvel échantillon et discute avec les parents pour établir le traitement le plus adapté.

### Arbre décisionnel pour le dépistage de la SMA

