

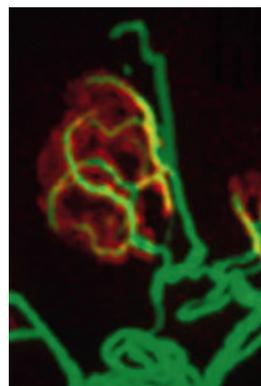
► On convient de dire qu'une génération est nécessaire pour faire émerger une nouvelle famille de médicaments. L'amyotrophie spinale infantile (SMA), après l'élucidation du gène causal en 1995, dispose depuis peu de deux classes innovantes de thérapeutiques : l'administration répétée d'oligonucléotides antisens et l'administration unique d'une thérapie génique par scAAV9-SMN. En s'adressant aux mécanismes génétiques de la maladie, elles en modifient fondamentalement le cours. Ces avancées majeures dans une maladie extrêmement sévère, mortelle souvent avant l'âge de 18 mois dans les formes de type 1 (50 % des malades), ouvrent la voie pour d'autres pathologies graves du système nerveux ou neuromusculaire, et apportent une preuve déterminante de l'efficacité de ces classes nouvelles de produits appelés à s'adresser à de nombreuses maladies génétiques ou acquises. Elles génèrent aussi de nouvelles questions d'ordre scientifique et technologique (capacités limitées de production des quantités nécessaires en thérapie génique) mais également d'ordre éthique (conditions d'accès des malades à ces thérapies innovantes), qui résonnent au-delà de cette seule maladie. ◀

Au lendemain du premier Téléthon de décembre 1987, 150 familles de malades atteints d'amyotrophie spinale infantile (SMA) se réunissaient à l'initiative de l'AFM pour un évènement fondateur. La SMA fait partie des milliers de maladies rares (80 % d'origine génétique) dont le poids socio-économique était complètement ignoré. On sait aujourd'hui que 350 millions de personnes dans le monde présentent une maladie rare [1], soit la 3^e cause de mortalité, davantage que le diabète et les maladies infectieuses réunies. À cette époque, peu de laboratoires académiques (et encore moins privés) ne pouvaient se permettre le risque de consacrer les 10 ans requis le plus

Thérapies géniques de l'amyotrophie spinale infantile

Un morceau d'histoire de la médecine

Serge Braun



AFM-Téléthon,
1 rue de l'Internationale, BP59,
91002 Évry, France.
sbraun@afm-telethon.fr

souvent pour l'identification de gènes responsables de maladies. L'initiative *Human Genome Project* des NIH (*National Institutes of Health*) piétinait et seule une petite poignée de gènes présentant des anomalies ayant des conséquences pathologiques était connue.

Cette réunion des familles SMA était le prélude à la constitution d'une banque de tissus et d'ADN de maladies rares (la plus importante en Europe) et de la création en 1990 de Généthon, laboratoire unique en son genre, dédié à la cartographie du génome, mettant en œuvre pour la première fois des robots conçus spécifiquement à cet effet. À peine deux ans plus tard, Généthon publiait ce qui sera pendant 10 ans les publications scientifiques les plus citées au monde : les cartes physiques et génétiques du génome humain [2, 3].

Les sondes d'ADN générées ont été mises à disposition des laboratoires de biologie moléculaire du monde entier, offrant à la génétique des maladies rares un formidable accélérateur de la découverte des gènes humains. Ces outils ont été mis à profit par l'équipe de Judith Melki et Suzie Lefèbvre (Unité de Recherches sur les Handicaps Génétiques de l'Enfant, Institut Necker, Hôpital des Enfants Malades), leur permettant de restreindre progressivement le locus pathologique jusqu'à identifier le gène *SMN* (*survival of motor neuron*) et ses versions centromérique et télomérique [4]. L'amyotrophie spinale avait enfin une cible génétique clairement démontrée. De l'autre côté de l'Atlantique, un biochimiste, Gideon Dreyfuss (Université de Pennsylvanie), travaillait sur un complexe protéique impliqué dans l'épissage de l'ARN et qui comprenait précisément la protéine SMN [5]. Lorsqu'il prit connaissance de la publication de Suzie Lefèbvre, il comprit que la protéine qu'il étudiait était à l'origine de la SMA et il décida de réorienter ses recherches sur

Vignette (Photo © Inserm - E223).

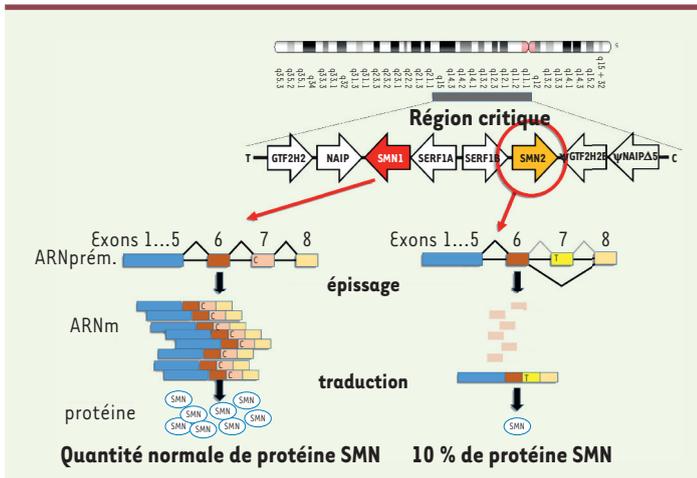


Figure 1. Perte de la protéine SMN1 partiellement compensée par SMN2. Région critique du chromosome 5 comportant la version télomérique (*SMN1*) et centromérique (*SMN2*) du gène *SMN*. La substitution C→T conduit à une diminution de copies d'ARN messager (ARNm) de *SMN2* consécutivement à un défaut d'épissage de l'ARN pré-messager, sautant l'exon 7 et conduisant à un ARNm instable et une quantité de protéine SMN insuffisante. T : orientation télomérique. C : orientation centromérique.

les mécanismes moléculaires sous-jacents de la maladie, devenue pour lui un modèle idéal de décryptage de la régulation de la transcription et de la traduction de l'ARN. Soutenu alors par l'AFM-Téléthon, tout comme Judith Melki et Suzie Lefèbvre, il publia une série de travaux essentiels autant pour la recherche fondamentale que pour la compréhension de la SMA, démontrant que les perturbations de l'expression de gènes de la synapse neuro-musculaire pouvaient expliquer la sensibilité particulière des neurones moteurs dans le processus pathologique [6].

SMN2 au secours de SMN1

Une communauté d'équipes de recherche européennes et américaines entreprit un long travail de décorticage des mécanismes moléculaires de la maladie, appuyés sur de nombreux modèles cellulaires et animaux : drosophile, xénope, poisson zèbre, nématodes, souris avec au moins 60 modèles génétiques différents, porc). On sait aujourd'hui que la maladie est due à un défaut de production de la protéine SMN1. La mutation homozygote est létale. Seul *Homo sapiens*, pas même les primates non-humains, porte une version centromérique appelée *SMN2*, susceptible de compenser partiellement *SMN1* muté. *SMN2* possède une substitution C→T dans l'exon 7, rendant moins efficace l'épissage et la stabilité de l'ARN messager de SMN et par voie de conséquence une production environ 10 fois moindre de protéine SMN, elle-même instable (Figure 1). Il existe une relation inverse entre le nombre de copies de *SMN2* et la sévérité de la maladie (létalité *in utero* avec 0 copie de *SMN2*, phénotype de sévérité décroissante avec le nombre de copies de *SMN2* - jusqu'à 8 copies dénombrées). Cette corrélation est modulée par des gènes « modificateurs » plus ou moins négatifs tels que *NAIP* (*neuronal apoptosis inhibitor*), *GTF2H2A* (*general*

transcription factor IIIH, p44), *SERF1A* (*small EDRK-rich factor 1A, H4F5*) ou protecteurs (comme celui codant la plastine 3) ou des variants rares de *SMN2* tels que la mutation c.859G>C dans l'exon 7 qui rétablit l'épissage de *SMN2*. L'élucidation précise de ce mécanisme de compensation partielle par *SMN2* a permis la mise au point d'une stratégie de réintroduction de l'exon 7 de *SMN2* par des oligonucléotides antisens. Le plus efficace est un morpholino¹ de 15 mers ciblant ISS-N1 (*intronic splicing silencer N1*), un site intronique inhibiteur de l'épissage. Il augmente l'inclusion de l'exon 7 de *SMN2* en empêchant de manière stérique la liaison de hnRNP A1 (*heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1*) aux deux motifs cibles de la région, et en induisant des réarrangements structuraux secondaires réduisant des interactions inhibitrices à distance au sein de l'intron 7 (voir pour revue [7]). Douze ans après la découverte du site intronique inhibiteur, la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine approuvait le 23 décembre 2016, le premier traitement de la SMA, le Spinraza™ (nusinersen), un ARN antisens développé par une société de biotechnologie en partenariat avec une autre société de biotechnologie.

À ce jour, plus de 8 400 malades (enfants comme adultes) ont été traités (pour certains depuis plus de 6 ans) avec ce produit disponible dans plus de 40 pays. L'antisens est administré par voie intrathécale² et nécessite des administrations répétées (une montée en charge trimestrielle la première année, suivie de délivrances quadrimestrielles ensuite). Plus de 300 dossiers de malades (présentant les types 1 [sévere] à 3 [légère] de la maladie) ont été réunis à l'occasion de deux études randomisées en double-aveugle contre placebo (ENDEAR et CHERISH). Elles ont montré un rapport bénéfice-risque favorable du traitement (mais sans négliger des atteintes rénales et hématologiques nécessitant une surveillance particulière). Les bénéfices cliniques sont d'amplitude variable. Ils se traduisent par une amélioration ou une stabilisation de la fonction motrice à long terme. Les effets cliniques sont d'autant plus marqués que le traitement est appliqué tôt. Cela s'explique par l'histoire naturelle de la maladie : les neurones moteurs ne pouvant se régénérer à partir d'une population souche inexistante et en tous cas non active, le déficit moteur s'accroît au fur et à mesure de leur dégénérescence. Même si une amélioration peut être observée (que l'on peut théoriquement relier à une augmentation de la neuritogénèse des

¹ ARN antisens.

² Une injection intrathécale consiste à injecter un médicament au niveau lombaire, dans l'espace sous-arachnoïdien qui contient le liquide céphalo-rachidien.



Une loterie controversée

Le 17 décembre 2019, était annoncée la mise en place d'un programme d'accès gratuit (*Global Managed Access Program*) au ZolgenSMA®, la thérapie génique autorisée aux États-Unis pour l'amyotrophie spinale et en cours d'examen en Europe et au Japon. Dans l'attente de sa commercialisation, le laboratoire et sa filiale américaine qui le produisent prévoient de mettre gratuitement à disposition, à compter du 2 janvier 2020 (premières livraisons en février), 100 doses de thérapie génique pour les bébés de moins de deux ans dans les pays qui n'ont pas encore aujourd'hui d'autorisation de mise sur le marché (hors États-Unis donc) ou de programme d'accès anticipé. Une autre première dans un dossier déjà prolifique : cette mise à disposition se fera par tirage au sort des bébés de moins de deux ans éligibles à la thérapie génique dont les dossiers médicaux auront été adressés au laboratoire par leurs médecins. Très concrètement, les dispositions affichées prévoient que 1) seuls les médecins de centres de référence appliquant les « meilleurs standards de prise en charge » peuvent soumettre leurs patients, 2) les centres habilités devront être équipés et expérimentés pour la délivrance de telles thérapies géniques, 3) les critères d'éligibilité des malades sont calqués sur ceux qui ont été établis dans le cadre du dossier de mise sur le marché de la Food and drug administration (FDA) ou de l'essai européen STRIVE EU. Les cliniciens sont partagés sur des critères plus précis (0 copie de SMN1 et 2 ou 3 copies de SMN2 ? priorité donnée aux malades présymptomatiques ?). Les pays doivent avoir approuvé l'importation du ZolgenSMA® sur leur territoire. Ainsi, toutes les deux semaines, 4 patients seront tirés au sort parmi les patients éligibles mettant en compétition plusieurs milliers d'enfants à travers le monde (ce qui revient à donner accès au traitement à 1 ou 2 enfants par pays). Ce programme est assujéti aux réglementations nationales en matière de santé. Ainsi, il ne concerne pas la France qui bénéficie du régime particulier des autorisations temporaires d'utilisation (ATU), offrant l'accès (et le remboursement) de traitements dans l'attente de leur commercialisation (il a déjà permis à 7 bébés français de recevoir le traitement sous ATU nominative aux CHU de Toulouse, Necker et Strasbourg).

Les bioéthiciens sont très partagés sur une telle mesure qui peut s'assimiler à une forme de roulette russe pour des enfants. Les associations de malades condamnent dans leur majorité ce principe de loterie. Des initiatives individuelles appuyées sur des cagnottes participatives (par exemple en Belgique, la famille de la petite Pia qui a récolté les 2 millions d'euros nécessaires à son traitement) ne permettent pas non plus de répondre aux besoins des milliers de malades concernés.

Il est clair que les difficultés de production ont concouru à cette situation. La firme pharmaceutique explique que, du fait de contraintes de fabrication, elle se concentre sur la fourniture de traitements aux pays où le médicament est approuvé (ou en attente d'approbation). Il possède une installation américaine autorisée (et qui fournira les cinquante premières doses de ce programme d'accès gratuit) et deux usines devraient entrer en service en 2020. Deux nouvelles usines sont actuellement en cours de construction pour un début de production en 2021. Il n'est pas certain qu'elles seront en mesure de couvrir les besoins.

La controverse alimente le dossier déjà très nébuleux des coulisses de la fixation du prix des médicaments innovants et du risque de plus en plus marqué d'impasse économique et éthique d'une telle politique, que seule une rupture technologique de la bioproduction permettra de résoudre.

motoneurones restants), celle-ci restera dépendante de la proportion de motoneurones encore disponibles. Le traitement post-symptomatique apporte un bénéfice réel d'inflexion du cours de la maladie sans cependant l'inverser complètement [8, 9]. Ces observations renforcent l'intérêt de traiter le plus tôt possible, en particulier les SMA de type 1, toutes mortelles à brève échéance ; idéalement, dès la naissance. Une étude de phase II (NURTURE) réalisée chez 25 nourrissons génotypés type 1 ou 2 (2 ou 3 copies de SMN2), traités par le Spinraza™ à un stade « pré-symptomatique » (avant l'âge de 6 semaines), montre que tous les participants de l'étude étaient toujours en vie 25 mois après l'initiation du traitement, sans recours à une assistance respiratoire permanente, et présentaient une amélioration continue de leur état avec notamment la possibilité de s'asseoir et de marcher sans assistance. Sans le traitement, la plupart de ces malades seraient soit décédés, soit dépendants d'une assistance respiratoire (en moyenne avant l'âge de 13,5 mois) [10].

Outre les incertitudes qui pèsent sur le risque de toxicité liée à un traitement chronique, on peut considérer que la pharmacocinétique d'un antisens administré sous forme de bolus très espacés n'est pas optimale du point de vue de la cinétique d'action. De plus, la surexpression de SMN2 n'est peut-être pas de nature à compenser tota-

lement l'absence d'expression de SMN1. Cet antisens, administré par voie intrathécale (nécessaire pour obtenir des concentrations thérapeutiques dans la moelle épinière) exclut de fait la correction de tissus périphériques potentiellement impliqués dans la maladie, en particulier les muscles squelettiques [11]. Son administration est délicate et parfois impossible pour les malades ayant subi une arthrodesse³ destinée à soutenir la colonne vertébrale. Dans ce contexte, une thérapie génique par transfert du gène SMN1, à visée systémique et par une prise unique, apparaît une alternative logique.

La thérapie par AAV et ZolgenSMA™

De manière quasi-concomitante à la découverte du gène SMN, Généthon opérait une mue stratégique décisive, pour devenir une biotech à but non-lucratif, dédiée

³ intervention chirurgicale qui consiste à fusionner définitivement une ou plusieurs vertèbres.

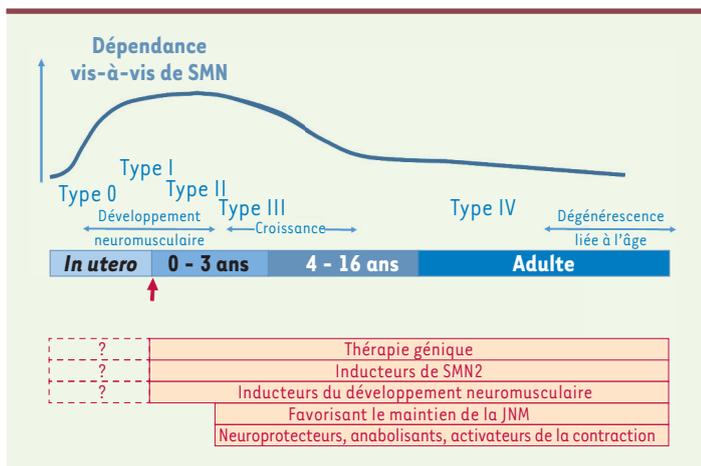


Figure 2. Principe de la combinaison de thérapeutiques de la SMA et du moment et de la durée optimale de traitement. La protéine SMN est nécessaire au développement et à la survie des neurones moteurs. La dépendance vis-à-vis de SMN peut se manifester dès la période *in utero*. Si, idéalement, le traitement devrait être initié durant la période de gestation, il est important qu'il soit entrepris au plus tôt dès le diagnostic, voire même à la suite d'un dépistage systématique à la naissance. JNM : jonction neuro-musculaire (modifié de [17]).

à la thérapie génique des maladies rares. L'une des deux technologies de transfert de gène privilégiée dans ce laboratoire repose sur les virus AAV (virus associés à l'adénovirus). C'est ainsi que l'équipe dirigée par Martine Barkats (Inserm, directrice d'équipe à Généthon-Évry puis à l'Institut de Myologie-Paris) réalisa les travaux pionniers démontrant l'efficacité de l'AAV9 sous forme double brin (scAAV9) administré par voie intraveineuse dans un modèle murin de la SMA [12, 18] (→).

(→) Voir la Synthèse de M. Barkats, page 137 de ce numéro

En 2009, après que Martine Barkats eut, pendant près de 18 mois, tenté vainement de publier ses travaux dans la prestigieuse revue *Nature Biotechnology*, cette même revue publiait ceux de l'équipe américaine dirigée par Brian Kaspar décrivant des résultats similaires, mais sur un nombre d'animaux et une durée de suivi moins étoffés [13]. Brian Kaspar fonda alors une société de biotechnologie avec l'aide de Jerry Mendell, un clinicien pionnier de la thérapie génique neuromusculaire, et développa un scAAV9-SMN délivré par voie systémique chez les malades SMA de type 1. La société leva sur le marché américain les centaines de millions de dollars de capitaux nécessaires et, en moins de 5 ans, le produit (le ZolgenSMA™) obtint de la FDA l'autorisation de mise sur le marché en mai 2019. Quelques semaines auparavant, cette firme de biotechnologie était rachetée par un géant pharmaceutique pour 8,7 milliards de dollars (soit environ 7,8 milliards d'euros), juste après que la firme de biotechnologie eut régularisé la situation de propriété intellectuelle, sous forme de contrat de licence auprès de Généthon qui possède 2 des 5 brevets clés qui encadrent ce produit [18].

Le ZolgenSMA™ est autorisé pour le traitement d'enfants atteints de SMA âgés de moins de 2 ans et pesant moins de 13,6 kg. Ceci inclut de fait les enfants « pré-symptomatiques ». Cette avancée est majeure, d'autant qu'il s'agit du premier médicament de thérapie génique administré par voie systémique, toutes maladies confondues, et du

premier médicament de thérapie génique pour une maladie neuromusculaire. La FDA avait délivré une autorisation pour les malades « mutés dans le gène *SMN1* », ce qui, potentiellement pourrait englober l'ensemble des patients SMA. La restriction aux tout jeunes malades pourrait s'expliquer, d'une part par le fait que le développement clinique a été réalisé sur une population restreinte d'enfants de moins de 7 mois, mais aussi par le modèle économique et les difficultés de production d'un tel vecteur ; les deux aspects pouvant être partiellement liés.

ZolgenSMA™, une question de coût

Le prix très élevé du ZolgenSMA™ revendiqué (1,9 million d'euros pour une dose) s'appuie sur une série d'arguments et de calculs qui font débat (voir par exemple [14]). Un des critères repose sur l'économie réalisée en quelques années par rapport au coût du Spinraza™ d'environ 400 000 dollars par an et par patient. On peut s'interroger sur une tendance pernicieuse d'inflation des prix qui s'auto-entretiendrait (le prix du Spinraza™ est-il lui-même déjà justifié ?). Les rachats d'entreprises biotechnologiques parfois mono-produit (ce qui était le cas de la firme de biotechnologie ayant développé le ZolgenSMA® à l'origine) à coup de milliards ne contribuent-ils pas à renchérir les coûts d'amortissement du médicament commercialisé ? La question du remboursement de traitements aussi onéreux est d'ores et déjà posée. Elle véhicule intrinsèquement un risque avéré d'inégalité d'accès pour les malades, y compris du fait des politiques de remboursement saucissonnées par sous-groupes de malades et très différentes d'un pays à l'autre (certains pays refusent même de rembourser ces deux traitements). Elle vient aussi télescopier le principe de l'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France qui permet aux malades d'accéder au traitement tout de suite après une autorisation de mise sur le marché (AMM) et avant même que les conditions de remboursement soient définies. C'est même la soutenabilité des dépenses liées aux médicaments innovants qui est en cause.

Une part non-négligeable du prix du ZolgenSMA™ tient aussi à son coût de production. La dose de vecteur utilisée (2×10^{14} vector genomes [vg] par kg) requiert au moins plusieurs centaines de litres de production par des lignées cellulaires en fermenteur. On comprend rapidement l'impossibilité de répondre aux besoins théoriques de traitement de 15 000 malades pour les seuls pays occidentaux (plusieurs millions de litres !), même en multipliant les surfaces de production. À titre comparatif, la quantité de particules virales à produire pour ce médicament est 1 milliard de fois

supérieure à celle de vaccins viraux pour lesquels on parle déjà de pénurie ! L'EMA, l'Agence européenne du Médicament, qui examine la demande d'AMM européenne du ZolgenSMA™, a questionné la société pharmaceutique à propos de la bioproduction du médicament. Il est donc devenu indispensable d'améliorer d'au moins un facteur 100 les rendements de production de cette thérapie génique. Cela ne peut pas se faire sans la mise au point de technologies de rupture concernant chaque étape du procédé, mais peut-être même la mise en œuvre de procédés de production complètement originaux. C'est un défi majeur pour la thérapie génique au sens large, alors que la FDA anticipe une mise sur le marché de 40 nouveaux médicaments de thérapie génique d'ici 2022 et s'adressant potentiellement à des millions de malades⁴. Le défi est aussi de s'assurer une indépendance sanitaire nationale. Comme dans d'autres domaines de l'innovation médicale, la France a été en pointe pour faire émerger ces thérapies et, faute de moyens notamment financiers, elle voit ses avancées exploitées par des acteurs étrangers dont les fruits (les médicaments sur le marché) vont nous revenir à des conditions économiques qui en compromettent l'accès. Les acteurs publics comme privés n'ayant pas pris la mesure des progrès rapides de la thérapie génique ont malheureusement manqué l'opportunité d'asseoir une filière industrielle porteuse. Mais il est encore temps ; l'innovation en bioproduction représente donc une seconde chance à saisir.

Nouvelles stratégies

D'autres défis sont à surmonter. S'il faut adapter la pratique médicale en prenant en compte les nouveaux phénotypes des patients traités et positionner ces traitements dans la meilleure fenêtre d'efficacité thérapeutique, il convient aussi, pour un maximum d'efficacité, de traiter avant que la maladie ne se soit déclarée. C'est ce que tendent à montrer les données collectées aussi bien avec le Spinraza™ qu'avec le ZolgenSMA™ [15]. Cela repose donc sur un dépistage systématique de la population dès la naissance. Celui-ci nécessite un test génétique ciblé sur le locus *SMN*. Des programmes pilotes de dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale sont déjà à l'œuvre aux États-Unis, à Taiwan, en Belgique, en Allemagne, et en Italie ; d'autres sont en préparation en Espagne et dans d'autres états européens. Les autorités françaises peinent à prendre cette décision.

D'autres stratégies thérapeutiques sont activement étudiées. La plus avancée (au stade des essais de phase III) est le Risdiplam, une molécule pharmacologique simple, capable, comme les antisens mais sans leurs effets secondaires, de provoquer la réintroduction de l'exon7 de *SMN2*. Un autre avantage par rapport aux antisens est le fait qu'elle s'administre par voie orale, et ce, de manière quotidienne [16]. D'autres stratégies visant l'ARN ou la protéine SMN ou des mécanismes non-spécifiques de neuroprotection font aussi l'objet d'essais cliniques dans la SMA. On peut imaginer à terme une optimisation du

bénéfice clinique par la combinaison de certaines de ces thérapeutiques (Figure 2). Dans tous les cas, il sera nécessaire d'être attentif aux effets toxiques potentiels de ces nouvelles thérapies.

Conclusion

La SMA constitue un exemple d'une démarche logique qui a conduit de l'élucidation du mécanisme génétique de la maladie à deux stratégies thérapeutiques innovantes de substitution par une séquence ADN codante ou de modulation pharmacologique de l'épissage de l'ARN. Les preuves de concept objectivées par les bénéfices cliniques spectaculaires obtenus ouvrent des perspectives cliniques élargies à bien d'autres applications médicales. Il est frappant aussi de constater que ce continuum scientifique qui a abouti à ces avancées majeures a été assuré par une association de malades engagée sans faiblir sur le terrain de l'innovation de rupture. Sans négliger la recherche de mécanismes physiopathologiques encore à préciser et de raffinements des thérapies, les défis immédiats sont désormais à la fois industriels et socio-économiques. ♦

SUMMARY

Gene-based therapies of spinal muscular atrophy: a piece of history of medicine

It is worth stating that a generation is needed to bring about a new family of drugs. After the deciphering of the genetic cause in 1995, two innovative classes of therapeutics are now available for spinal muscular atrophy (SMA): the repeated administration of antisense oligonucleotides and the one-shot administration of a scAAV9-SMN as a gene therapy. By addressing the genetic mechanisms of the disease, these drugs fundamentally change its course. These major advances in an extremely severe disease, often fatal before the age of 18 months in the type 1 form (50% of patients), pave the way for the treatment of other serious pathologies of the nervous or neuromuscular system, and provide unambiguous evidence of the effectiveness of these new classes of drugs called to address a number of genetic or acquired diseases. These breakthroughs raise also new scientific and technological questions (limited production yields of gene therapy drugs) but also ethical issues (access of patients to these innovative therapies) that resonate beyond this disease alone. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

⁴ Scott Gottlieb, Commissaire de la FDA. BIO 2018 : publié par Mark Terry, *the 2018 BIO International Convention*. <https://www.biospace.com/article/gottlieb-at-bio-2018-40-gene-therapy-approvals-by-2022/>

RÉFÉRENCES

1. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Genet* 2019 ; Sep 16. doi: 10.1038/s41431-019-0508-0.
2. Weissenbach J, Gyapay G, Dib C, et al. A second-generation linkage map of the human genome. *Nature* 1992 ; 359 : 794-801.
3. Cohen D, Chumakov I, Weissenbach J. A first-generation physical map of the human genome. *Nature* 1993 ; 366 : 698-701.
4. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995 ; 80 : 155-65.
5. Liu Q, Dreyfuss G. A novel nuclear structure containing the survival of motor neurons protein. *EMBO J* 1996 ; 15 : 3555-65.
6. Zhang Z, Pinto AM, Wan L, et al. Dysregulation of synaptogenesis genes antecedes motor neuron pathology in spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 19348-53.
7. Ottesen EW. ISS-N1 makes the first FDA-approved drug for spinal muscular atrophy. *Transl Neurosci* 2017 ; 8 : 1-6.
8. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* 2019 ; 92 : e2492-506.
9. Finkel R, Chiriboga C, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016 ; 388 : 3017-26.
10. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, et al. 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* 2019 ; S0960-8966 : 31127-7.
11. Guettier-Sigrist S, Coupin G, Braun S, et al. On the possible role of muscle in the pathogenesis of spinal muscular atrophy. *Fundam Clin Pharmacol* 2001 ; 15 : 31-40.
12. Dominguez E, Marais T, Chatauret N, et al. Intravenous scAAV9 delivery of a codon-optimized SMN1 sequence rescues SMA mice. *Hum Mol Genet* 2011 ; 20 : 681-93.
13. Foust KD, Nurre E, Montgomery CL, et al. Intravascular AAV9 preferentially targets neonatal neurons and adult astrocytes. *Nat Biotechnol* 2009 ; 27 : 59-65.
14. ICER - Institute for Clinical and Economical Review - A look at Spinraza and ZolgenSMA, April 2019, pp. 1-8. https://icer-review.org/wp-content/uploads/2019/04/ICER_SMA_RAAG_040319.pdf.
15. Dangouloff T, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2019 ; 15 : 1153-61.
16. Poirier A, Weetall M, Heinig K, et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect* 2018 ; 6 : e00447.
17. Bowerman M, Becker CG, Yáñez-Muñoz RJ, et al. Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Dis Model Mech* 2017 ; 10 : 943-54.
18. Barkats M. SMA : de la découverte du gène à la thérapie génique. *Med Sci (Paris)* 2020 ; 36 : 137-40.

TIRÉS À PART

S. Braun

www.myobase.org

Catalogue en ligne disponible gratuitement sur Internet publié par l'AFM-Téléthon.
Retrouvez facilement toutes les références bibliographiques sur les maladies neuromusculaires,
les situations de handicap qu'elles génèrent et leurs aspects psychologiques.

Myobase donne un accès libre à 75 % du fonds documentaire collecté depuis 1990, représentant plus de 40 000 références spécifiques du domaine des maladies neuromusculaires.

UN OUTIL ERGONOMIQUE, UNE INTERFACE BILINGUE

- Laissez-vous guider par les **tutoriels**
- Lancez une **recherche** et affinez votre sélection grâce aux filtres

UN ACCÈS facile et simple

Rechercher avec des opérateurs :

- guillemets pour une expression "**maladie de pompe**"
- + pour signifier **ET**, et retrouver tous les documents contenant les deux mots "**fauteuil +électrique**"
- - pour signifier **NON** et enlever le mot de la recherche : "**autonomie -établissement**"

> **articles** de la littérature biomédicale et psycho-sociale

> **livres, thèses**

> **guides** d'associations et **rapports** institutionnels d'agences internationales

> **brèves en français**, synthèses des articles médico-scientifiques internationaux les plus pertinents

> **publications AFM-Téléthon** destinées aux professionnels de santé ou aux personnes atteintes de maladie neuromusculaire et à leur entourage

TOUT MYOBASE

Rechercher...

Recherche avancée

Histo **FILTRES**

Type de document

- Article [3443]
- Publication AFM [176]
- Thèse/Mémoire [107]
- Brève [102]

- **Partagez** les résultats de votre recherche

Fils RSS
Les Fils RSS vous permettent de suivre quotidiennement les nouveautés de Myobase, mais aussi ...

Alertes Myobase
Les Alertes rassemblent une sélection des dernières acquisitions de Myobase et paraissent deux fois...

Veille Neuromusculaire
Publiée tous les 15 jours par le Service de documentation de l'AFM-Téléthon, La "V..."

- Cliquez sur l'**onglet thématique** qui vous convient (haut de la page d'accueil)
- Créez vos alertes personnalisées en ouvrant un **compte personnel**
- Téléchargez la **Veille Neuromusculaire**
- Abonnez-vous aux **flux RSS**