

Préambule : Le résumé suivant est rédigé à partir de notes prises au vol. Des erreurs ou fautes de frappe sont possibles.

Voici le lien pour visualiser les visioconférences HUG-CHUV (nouveau) :

<https://www.hug.services/groupe/departement-enfant-et-adolescent>

La première fois il faut créer un compte externe (onglet), puis après s'identifier comme collaborateur externe.

Colloque de pédiatrie du mardi 15 janvier 2019

2^e heure :

Amyotrophie spinale, entre évolution et challenges

Dr D. Jacquier, CHUV

Dans cette présentation, il ne sera abordé que la forme d'amyotrophie spinale AMS 5 q et non des 32 autres. La fréquence de l'amyotrophie spinale est de 1 sur 10'000, ce qui implique un portage de 1 sur 50 dans la population générale. Il ne s'agit d'une maladie du motoneurone alpha.

Il existe une faiblesse de la muqueuse musculaire progressive avec hypotonie, avec une atteinte plus proximale que distale, des fasciculations (d'abord de la langue), un tremor, une aréflexie. En général, il existe des complications orthopédiques notamment une scoliose. Il n'y a pas d'atteinte de l'intelligence ni cardiaque, même si la mutation concerne tous les organes du corps y compris le pancréas, l'intestin, le cœur (mutation ubiquitaire).

Il existe différents types d'atteintes :

Type 0, anténatale, rapidement mortelle.

Type 1, maladies de Wernicke Hoffman, de manifestation néonatale

Type 2, apparaissant entre 6 et 18 mois, l'enfant peut se tenir assis.

Type 3, survenant après 18 mois, la marche peut être possible

Type 4, survenant à l'âge adulte.

Dans le type I, hypotonie et majeur, on note une absence de force, par exemple nouveau-né ne tient pas le bras contre gravitation.

Il existe 2 gènes, SMN1 et SMN2 (Survival Moto Neuron). Les deux sont constitués de neuf exons, SMN2 diffère de SNN1 d'un exon muté (septième), le rendant inefficace. Lors de la maladie, SMN1 est non fonctionnelle, SMN2 peut tout de même donner une protéine fonctionnelle, faiblement. La forme clinique dépend donc du nombre de copie de SMN2, dont dépend la force.

La prise en charge nécessite une approche pluridisciplinaire impliquant orthopédiste, nutritionniste, pneumologue, neurologue, soins infirmiers, et touche l'école, la famille, les loisirs, les amis.

L'histoire naturelle montrait pour la forme 1 en 1995 une survie de 34% deux ans, 40% en 2000. La survie à 30 a été de zéro pour l'AMS de type I. Dans celle-ci, le déclin moteur est rapide et le décès précoce fréquents.

Mais en 2016, est apparue une nouvelle molécule qui permet d'envisager la maladie complètement différemment. Il s'agit du nusinersen (Spinraza). C'est un oligonucléotide se greffant sur le MRNA permettant de corriger le défaut par inclusion de l'exon sept et l'obtention d'une protéine fonctionnelle.

Le profil de sécurité est bon.

L'efficacité est bonne (Finkel, N Eng J Med 2017) : on note une nette amélioration motrice chez les patients traités, mais 50% de répondeur. Il n'y en avait aucun dans le groupe contrôle. On note une nette amélioration de la survie, mais pas à 100%.

L'amélioration existe également dans les formes SMA type 2 et 3. Le traitement marche d'autant mieux qu'il est instauré tôt, et il fonctionne également chez l'enfant plus âgé, mais pas toujours.

Néanmoins, il s'agit d'injections intrathécales à pratiquer à J0 J14 J28 J56, puis tous les quatre mois, sous surveillance rénale, de la crase, et de l'électrocardiogramme. Ceci nécessite une évaluation spécifique Swiss-Reg-MD. Le coût est de Fr. 92'000 par injection. De janvier à novembre 2018, en Suisse, pour soigner 15 enfants, cela a coûté 5 millions.

Donc il s'agit d'un médicament super, mais l'injection est difficile, l'administration invasive, nécessitant une organisation complexe avec la collaboration des centres périphériques.

Par ailleurs, des complications de type hydrocéphalie sont apparues, dont trois ont nécessité une dérivation ventriculo-péritonéale.

Actuellement, beaucoup d'articles sortent sur le sujet. Les questions qui restent ouvertes sont le suivi de ces enfants, le traitement chez l'adulte, d'utilité du nusinersen chez les enfants présymptomatiques, avec une probable meilleure réponse (étude Nurture).

Par ailleurs, s'il y a une amélioration de la force musculaire, la poursuite des traitements orthopédiques et respiratoires reste nécessaire.

Quel est l'évolution vers le futur ? Nusinersen est un médicament approuvé. Néanmoins, il reste un autre médicament en cours d'évaluation, impliquant un vecteur viral, avec l'introduction d'un gène dans la cellule AVSS-10 Avenir. Il s'agit d'une injection intraveineuse. Une étude en cours montre à 20 mois une très nette amélioration, avec 11 enfants sur 12 pouvant s'asseoir, 2 sur 12 marchant, tous ont progressé sauf un. L'amélioration est meilleure qu'avec le nusinersen.

Le coût estimé de ce médicament est de 4 millions pour 1 injection (calculée sur la base que cela équivaut à 13 ans de traitement de nusinersen) (évaluation Novartis).

Des questions restent toujours ouvertes : l'histoire naturelle de la maladie est le décès. Le traitement amène-t-il une stabilisation ou une amélioration ? Les aspects moteurs sont positifs, mais il n'y a pas d'évaluation pour les autres organes.

Il est probable que d'autres médicaments arrivent ces prochaines années sur le marché. Les défis de la prise en charge restent significatifs, et la combinaison de plusieurs traitements sera à discuter.

Le problème est de savoir qui va payer la facture. Il s'agit d'une question de société, dans certains pays, cette discussion n'est pas possible par manque de ressources financières.

L'autre aspect est l'utilité d'un dépistage néonatal, pouvant impliquer un traitement précoce avec une nette amélioration de la maladie (rappel : dans la population générale, il y a 1 sur 50 porteurs).

En conclusion,

L'amyotrophie spinale progressive est une maladie rare sévère

Les soins sont complexes

La recherche a amené des traitements novateurs efficaces

Mais il y a un problème de coût important

La question de l'amélioration de la qualité de vie par rapport à la santé reste ouverte.

Compte rendu du Dr V. Liberek

vliberek@bluewin.ch

Transmis par le laboratoire MGD

colloque@labomgd.ch