

ACADEMIE D'ORLEANS-TOURS

UNIVERSITE DE TOURS

Faculté de pharmacie « Philippe Maupas »

Année 2022-2023

Thèse n°39

THESE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

RANGDE CHARLOTTE

Présentée et soutenue publiquement le 16 juin 2023

**L'AMYOTROPHIE SPINALE INFANTILE : LES NOUVELLES
THERAPIES INNOVANTES ET L'IMPLICATION DU PHARMACIEN
DANS CETTE PATHOLOGIE**

JURY

Président : **Monsieur Daniel ANTIER**, Pharmacien, professeur des universités et praticien
hospitalier - Tours

Membres du jury : **Madame Laura FOUCAULT-FRUCHARD**, Pharmacien, maitre de
conférences et praticien hospitalier – Tours

Madame Marine Guichard, Praticien hospitalier – Neurologie pédiatrique – Tours

Madame Marine PIERSON, pharmacien d'officine - Tours

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & Épidémiologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIostatistiques ET Sante Publique
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOU	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyha	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 16 juin 2023

L'étudiant

RANGDE Charlotte

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Daniel ANTIER,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Soyez assuré de ma parfaite considération et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Laura FOUCAULT-FRUCHARD,

Je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer dans l'élaboration de ce travail et de m'avoir accompagné et guidé durant l'écriture de cette thèse.

A Madame le Docteur Marine Guichard,

Je te remercie de me faire l'honneur de faire partie de ce jury, d'avoir accepté de m'encadrer pour cette thèse et de m'avoir transmis les connaissances nécessaires. Merci pour tes précieux conseils et ta bienveillance.

A Madame le Docteur Marine Pierson,

Je te remercie de me faire l'honneur de faire partie de ce jury, de te rendre disponible pour juger mon travail et de m'avoir soutenu dans ce projet.

A ma mère et mon père,

Je vous remercie de m'avoir toujours soutenue, encouragée et accompagnée dans l'ensemble de mes projets, et de m'avoir toujours épaulée dans n'importe quelle situation difficile. Merci pour toute l'affection que vous m'avez apportée et les valeurs que vous m'avez transmises. Merci de m'avoir aidée à devenir celle que je suis aujourd'hui.

A ma sœur et mon frère,

Merci d'être un soutien au quotidien, même loin de vous. Merci pour tous les bons moments passés ensembles et ceux encore à venir.

A mes amis, à mes girls, à Justine,

Je vous remercie d'avoir toujours été là pour moi, d'avoir toujours su trouver les bons mots pour me remonter le moral, merci pour les fous rires, tous les moments de partages et pour votre soutien sans faille pendant toutes ces années d'études.

A mes anciens collègues devenus des amis,

Lulu, Coco, Lolo, Manon, Océ, vous avez su gagner une part importante dans mon cœur si rapidement. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, merci pour votre soutien et pour tous ces moments partagés.

A Clément,

Merci d'avoir fait preuve de patience, de m'avoir soutenue et accompagnée durant ces années qui n'ont pas toujours été faciles.

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES ABREVIATIONS	9
LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX	11
I. PHYSIOPATHOLOGIE PEDIATRIQUE DE L'AMYOTROPHIE SPINALE	12
A. GENERALITES	12
1. <i>Physiopathologie</i>	12
2. <i>La génétique</i>	14
i. Mode de transmission	14
ii. Diagnostic pré-natal	15
3. <i>Les symptômes communs à tous les types d'ASI</i>	16
i. Les symptômes moteurs	16
ii. Symptômes orthopédiques.....	17
B. L'AMYOTROPHIE SPINALE DE TYPE I	17
C. L'AMYOTROPHIE SPINALE DE TYPE II	18
D. L'AMYOTROPHIE SPINALE DE TYPE III	19
II. PRISE EN CHARGE GLOBALE DES PATIENTS ATTEINTS D'ASI.....	21
A. PRISE EN CHARGE ET SUIVI DE LA FONCTION MOTRICE	21
1. <i>Déformations articulaires</i>	21
2. <i>Kinésithérapie motrice</i>	23
3. <i>Prise en charge en médecine physique et rééducation</i>	24
i. Appareillages et installations	24
ii. Aides à la mobilité.....	26
B. PRISE EN CHARGE DE LA FONCTION RESPIRATOIRE	26
1. <i>Patients n'ayant acquis ni la position assise ni la marche (« non sitters »)</i>	27
2. <i>Patients capables de s'asseoir (« sitters »)</i>	28
3. <i>Patients ayant acquis la marche (« walkers »)</i>	28
C. PRISE EN CHARGE DES TROUBLES DE L'ORALITE	29
D. PRISE EN CHARGE SOCIALE	30
1. <i>Le nourrisson et l'enfant de moins de 3 ans</i>	30
2. <i>L'enfant en âge d'être scolarisé</i>	31
III. MEDICAMENTS DE THERAPIES INNOVANTES (MTI) DANS L'ASI	32
A. SPINRAZA® (NUSINERSEN)	33

1.	<i>Généralités</i>	33
2.	<i>Mécanisme d'action du Spinraza® (Nusinersen)</i>	33
3.	<i>Posologie du Spinraza® et mode d'administration</i>	34
4.	<i>Effets indésirables possibles</i>	36
B.	L'EVRYSDI® = RISDIPLAM.....	37
A.	<i>Généralités</i>	37
B.	<i>Mécanisme d'action de l'Evrysdi® (risdiplam)</i>	37
C.	<i>Posologie et mode d'administration de l'Evrysdi®</i>	38
D.	<i>Effets indésirables possibles</i>	39
C.	ZOLGENSMA® (ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC).....	39
1.	<i>Généralités</i>	39
2.	<i>Mécanisme d'action</i>	40
3.	<i>Précautions d'emploi, posologie et mode d'administration du Zolgensma®</i>	42
4.	<i>Effets indésirables possibles</i>	43
IV.	ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DE CETTE PATHOLOGIE	44
A.	ROLE ET IMPLICATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE	44
1.	<i>L'Evrysdi®, une nouvelle spécialité à l'officine</i>	44
2.	<i>Mise en place de la dispensation de l'Evrysdi® à l'officine</i>	46
i.	Processus de dosage de l'Evrysdi®	48
ii.	Préparation de l'Evrysdi®	49
	50
B.	ROLE ET IMPLICATION DU PHARMACIEN HOSPITALIER	50
1.	<i>Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)</i>	50
i.	Réglementation au niveau de la pharmacie à usage interne (PUI)	50
ii.	Définition d'un médicament de thérapie génique et cadre réglementaire	51
iii.	Circuit pharmaceutique du Zolgensma® à Tours	52
2.	<i>Spinraza®</i>	55
V.	MODIFICATION DE L'HISTOIRE NATURELLE DE L'ASI DEPUIS LES NOUVELLES THERAPEUTIQUES	56
A.	POINT SUR LA SITUATION NATIONALE	56
B.	CAS RECENT A L'HOPITAL CLOCHEVILLE A TOURS	57
1.	<i>Antécédents familiaux</i>	57
2.	<i>Histoire de la maladie</i>	57
VI.	DISCUSSION ET CONCLUSION	60
VII.	SOURCES WEBOGRAPHIQUES	68

LISTE DES ABREVIATIONS

AAV9 : adeno-associated virus 9

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

ALD : Affection longue durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ARNm : Acide ribonucléosidique messenger

ASI : Amyotrophie spinale infantile

ASO : Oligonucléotide anti-sens

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BHE : Barrière hémato-encéphalique

CAMPS : centres d'action médico-sociale précoce

EPI : Équipement de protection individuel

EPPI : Eau pour préparation injectable

HCB : Haut conseil des biotechnologies

JO : Journal Officiel

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MESRI : Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche, et de l'innovation

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

ME : Moelle épinière

MPR : Médecine physique et de réadaptation

MTI : Médicaments thérapies innovantes

OGM : Organisme génétiquement modifié

PAI : Projet d'accueil individualisé

PLT : Pharmacie logipôle Trousseau

PPS : Projet personnalisé de scolarisation

PUI : Pharmacie à usage interne

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SESSAD : Services d'éducation spéciales et de soins à domicile

SMN : survie du motoneurone

SNC : Système nerveux central

VI : Ventilation invasive

VNI : Ventilation non invasive

Liste des figures

FIGURE 1 : ATTEINTE DES MOTONEURONES DANS L'AMYOTROPHIE SPINALE (1)	12
FIGURE 2 : FONCTIONNEMENT DES GENES SMN1 ET SMN2 CHEZ LES PERSONNES ATTEINTES D'ASI (1)	13
FIGURE 3 : MODE DE TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RECESSIF (3)	14
FIGURE 4 : REALISATION D'UNE AMNIOCENTESE (5)	15
FIGURE 5 : REALISATION D'UNE CHORIOCENTESE (6)	16
FIGURE 6 : SIGNES A SURVEILLER CHEZ UN ENFANT ATTEINT D'ASI DE TYPE I (10)	18
FIGURE 7 : SIGNES A SURVEILLER CHEZ UN ENFANT ATTEINT D'ASI DE TYPE II (10)	19
FIGURE 8 : DEFORMATIONS ARTICULAIRES POSSIBLES CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'ASI. (12)	22
FIGURE 9 : ORTHESE SURO-PEDIEUSE (A GAUCHE) ET ORTHESE CRURO-PEDIEUSE ARTICULEE (A DROITE) (13)(14).....	24
FIGURE 10 : CORSET GARCHOIS AVEC MENTONNIERE ET TETIERE (A GAUCHE) ET CORSET SIÈGE AVEC TABLETTE AMOVIBLE SUR SUPPORT ROULANT (DROITE) (15) (16).....	25
FIGURE 11 : APPAREIL DE VNI BiPAP (A GAUCHE), MACHINE DE TOUX ASSISTEE (AU MILIEU), ET PATIENT TRACHEOTOMISE (A DROITE) (21) (22) (23)	29
FIGURE 12 : 3 MTI DISPONIBLES SUR LE MARCHE EN 2022 POUR LE TRAITEMENT DE L'ASI (1).....	32
FIGURE 13 : MECANISME D'ACTION DU SPINRAZA® (28).....	34
FIGURE 14 : MODE D'ADMINISTRATION DU SPINRAZA® PAR VOIE INTRATHECALE. (31)	35
FIGURE 15 : MECANISME D'ACTION DU ZOLGENSMA® (36).....	41
FIGURE 16 : CONTENU DE LA BOITE D'EVRYSDI® (41)	44
FIGURE 17 : DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT DU PHARMACIEN D'OFFICINE CONCERNANT L'EVRYSDI® (41)	45
FIGURE 18 : ORGANIGRAMME PERMETTANT DE DETERMINER LA DOSE QUOTIDIENNE EN FONCTION DE CHAQUE PATIENT	48
FIGURE 19 : PROTOCOLE DE PREPARATION DE L'EVRYSDI® (41).....	50
FIGURE 20 : KIT DE SECOURS EN CAS D'EXPOSITION ACCIDENTELLE A UN MEDICAMENT DE THERAPIE GENIQUE (44)	54
FIGURE 21 : REPARTITION DES PATIENTS ENFANTS ATTEINTS D'ASI PAR VILLE.....	56
FIGURE 22 : REPARTITION DES PATIENTS (ADULTES + ENFANTS) SELON LE TRAITEMENT ADMINISTRE.	57

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : RECAPITULATIF DES CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTS TYPES D'ASI	20
TABLEAU 2 : LES PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES DU SPINRAZA® SELON LES RCP (30).....	36
TABLEAU 3 : EQUIVALENCE DOSE-POIDS POUR L'ÉVRYSDI® (34)	38
TABLEAU 4 : REPONSES DES PHARMACIES D'OFFICINE AU QUESTIONNAIRE CONCERNANT LA DISPENSATION DE L'ÉVRYSDI®	47
TABLEAU 5 : ÉVOLUTION DU DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR EN FONCTION DE L'ÂGE DU PATIENT	59

I. Physiopathologie pédiatrique de l'amyotrophie spinale

A. Généralités

1. Physiopathologie

L'amyotrophie spinale infantile (ASI) est une maladie neuromusculaire héréditaire rare qui affecte le système nerveux au niveau des cellules qui contrôlent les mouvements musculaires volontaires appelées motoneurones situés dans la corne antérieure de la moelle épinière (ME).

Ces motoneurones jouent un rôle primordial dans le contrôle et la direction du mouvement fournis par les muscles. Ces cellules transforment les signaux électriques envoyés par le système nerveux central (SNC), constituée du cerveau et de la ME, en activité musculaire. (1 bis)

La dégénérescence des motoneurones au niveau de la ME s'accompagne d'une faiblesse et d'une atrophie musculaires progressives, entraînant une diminution de la force et une fonte musculaire car les muscles ne reçoivent plus suffisamment de signaux du SNC. (figure 1) (1 bis)

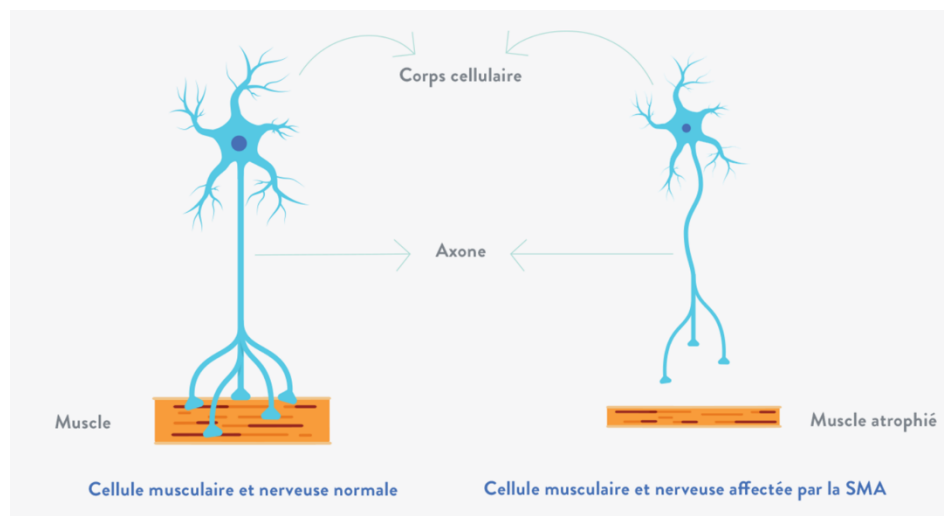


Figure 1 : Atteinte des motoneurones dans l'amyotrophie spinale (1)

L'ASI est due à une altération du gène de « survie du motoneurone 1 » (SMN1) localisé sur le chromosome 5, chargé de produire la protéine SMN qui permet aux motoneurones de survivre, c'est-à-dire de rester sains et de fonctionner normalement.

En 1995, l'anomalie génétique de l'ASI a été identifiée. Dans cette pathologie, la perte ou la mutation du gène SMN1 diminue la production de la protéine SMN. Par conséquent, les motoneurones de la ME perdent leur capacité à contrôler le mouvement entraînant alors une diminution de la transmission des signaux du cerveau vers les muscles.

Presque tous les patients atteints d'ASI possèdent un gène paralogue (version dupliquée du gène) pour SMN1, appelé gène de survie du motoneurone 2 (SMN2). Ce gène SMN2, situé également sur le chromosome 5, produit une protéine SMN 2 de même séquence mais fonctionnelle pour seulement 10% des ARN transcrits, ce qui est insuffisant pour assurer la survie des motoneurones en l'absence du gène SMN1. (1 bis)

La séquence génomique du gène SMN2 est quasiment identique à celle du gène SMN1 mais elle diffère de 5 nucléotides. Cette modification crée un suppresseur d'épissage exonique qui conduit à exclure l'exon 7 au cours de la transcription. Cela provoque la fabrication :

- d'une protéine SMN Δ 7 instable et non fonctionnelle, à laquelle il manque la partie codée par l'exon 7 (90% des cas)
- d'une protéine SMN entière et fonctionnelle (10% des cas)

Le pourcentage des deux types de protéines produites peut varier selon les tissus. La quantité de SMN fonctionnelle produite grâce au gène SMN2 reste toutefois insuffisante pour compenser totalement la perte du gène SMN1. (figure 2) (1)

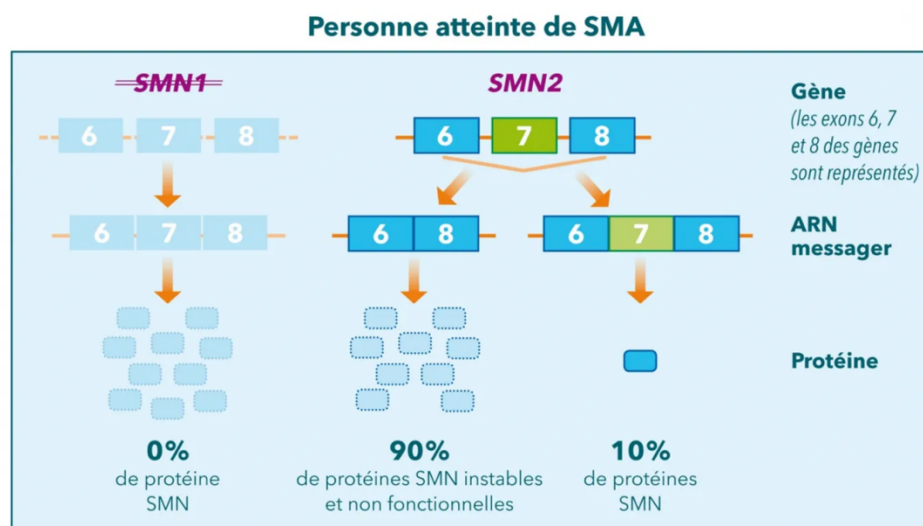


Figure 2 : Fonctionnement des gènes SMN1 et SMN2 chez les personnes atteintes d'ASI (1)

On estime le nombre de personnes atteintes d'ASI à 1/6000 à 1/10 000 naissances. En France, on compte environ 120 nouveaux cas d'ASI par an et au total 2 500 malades, tous types confondus. (2)

2. La génétique

i. Mode de transmission

L'ASI est une maladie génétique héréditaire se transmettant de façon autosomique récessive. Une maladie est transmise selon le mode autosomique récessif si le gène en cause est porté par un autosome (chromosome non sexuel) et si la présence de deux allèles mutés du gène est nécessaire pour que la maladie se manifeste. Les malades sont homozygotes pour le gène en cause. (3)

Les deux parents portent le gène SMN1 muté « a », mais ils ne sont pas malades. On dit alors qu'ils sont hétérozygotes. L'enfant « a/a » a reçu les deux gènes mutés de ses parents, il est homozygote et est atteint d'ASI.

Les enfants A/a portent un gène sain « A » et un gène malade « a », on dit alors qu'ils sont hétérozygotes. Ils ne développeront pas la maladie mais risquent de transmettre le gène muté à leur descendance.

L'enfant A/A n'a récupéré aucun gène muté de la part de ses parents, il n'est pas malade et n'a pas de risque de retransmettre la maladie. (figure 3) (3)

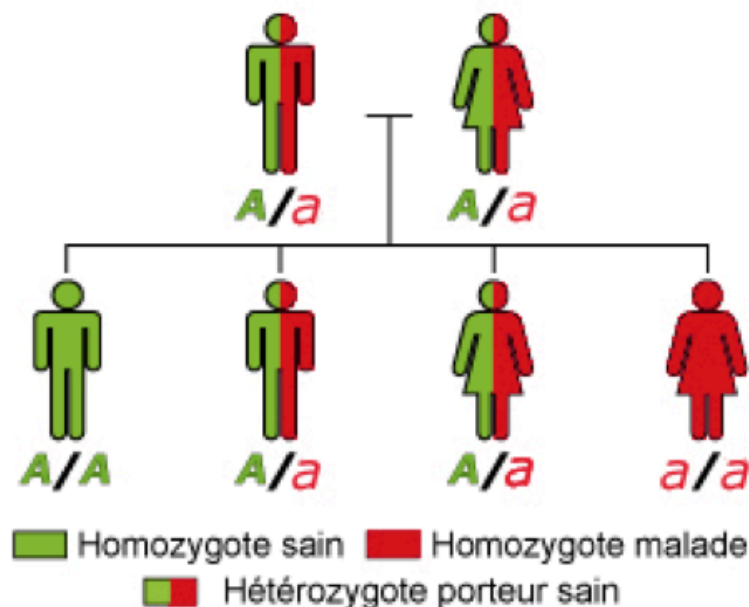


Figure 3 : Mode de transmission autosomique récessif (3)

Dans l'ASI, pour qu'un enfant soit atteint, il faut que chacun des parents lui transmette le gène défectueux SMN1. Dans ce cas, la probabilité pour un couple ayant déjà donné naissance à un enfant malade d'avoir un autre enfant atteint d'ASI est de $\frac{1}{4}$ à chaque nouvelle grossesse.

Cependant, il existe des mutations de novo (2% des cas) c'est-à-dire que la survenue de la maladie peut être due à l'apparition au hasard d'une mutation du gène SMN1 chez l'enfant atteint. Dans ce cas, la maladie n'est pas transmise héréditairement, et les patients atteints ont un risque semblable à celui de la population générale de donner naissance à un autre enfant atteint. (3)

ii. Diagnostic pré-natal

Le diagnostic pré-natal permet de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître est atteint ou non de la maladie en recherchant l'anomalie génétique. Dans notre pathologie on cherchera une mutation ou une délétion du gène SMN1 chez le fœtus, à l'aide d'une amniocentèse ou d'un prélèvement des villosités chorales. (4)

L'amniocentèse est un examen médical consistant à récupérer une petite quantité du liquide amniotique entourant le fœtus dans l'utérus de la mère. Grâce à cette technique, on peut examiner les cellules flottant dans le liquide amniotique afin de rechercher l'anomalie génétique à l'origine de la maladie. Le prélèvement se fait grâce à une seringue à travers la paroi abdominale. Il est en général prescrit à la 15^{ème} semaine de grossesse. (5) (Figure 4)

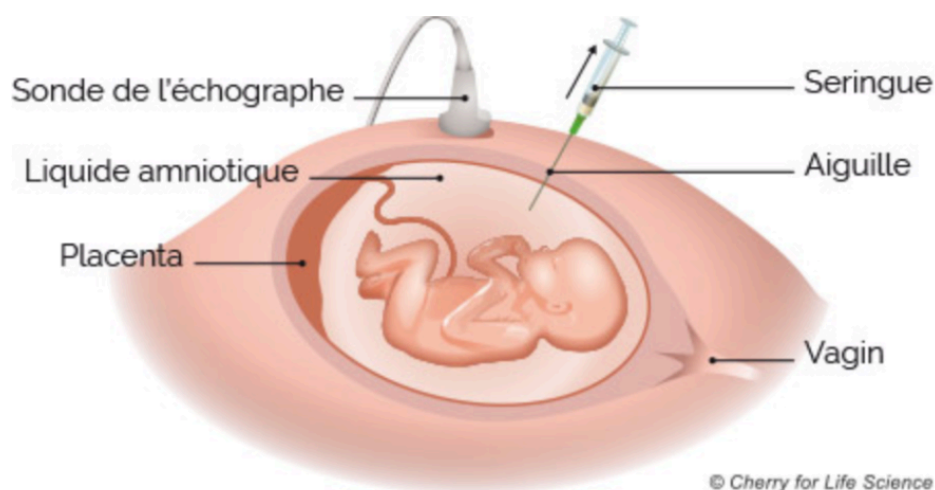


Figure 4 : Réalisation d'une amniocentèse (5)

Le prélèvement des villosités chorales ou choriocentèse peut se réaliser plus tôt au cours de la grossesse que l'amniocentèse, généralement vers la 11^{ème} semaine de grossesse. On prélève une très petite quantité de tissu à l'origine du placenta (le trophoblaste) à l'extérieur de l'enveloppe où le fœtus se développe. (6) (Figure 5)

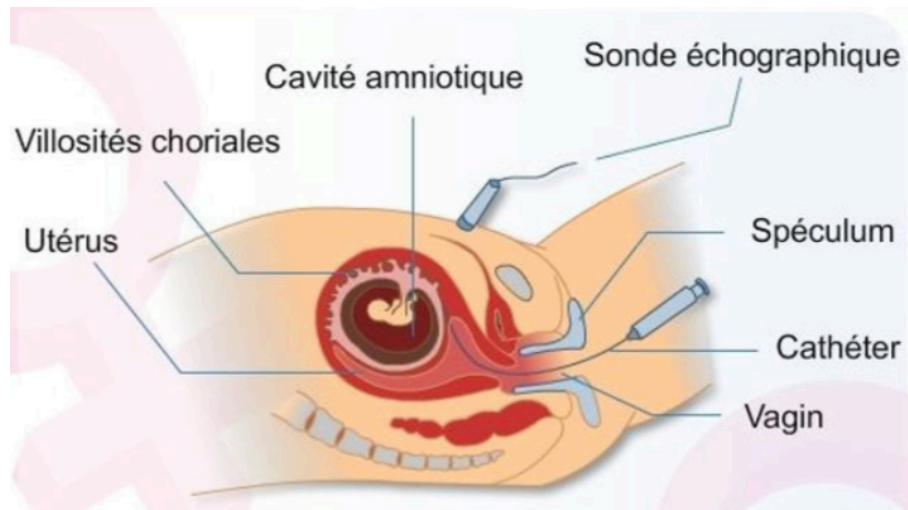


Figure 5 : Réalisation d'une choriocentèse (6)

Ces examens entraînent un risque de fausse couche relativement faible mais le choix de la technique de prélèvement se fait directement en discussion avec le médecin. Les résultats sont connus assez rapidement, il faut compter environ une à deux semaines. Si le résultat du prélèvement est positif, c'est-à-dire si le fœtus est atteint de la maladie, les parents peuvent avoir recours à une interruption médicale de grossesse (IMG).

Si le couple a déjà eu un enfant atteint d'ASI et que la mutation a été identifiée, il est possible de réaliser un diagnostic pré-natal pour les grossesses ultérieures. C'est aujourd'hui la seule indication pour ce type de diagnostic. (7)

3. Les symptômes communs à tous les types d'ASI

i. Les symptômes moteurs

La faiblesse musculaire sévère et symétrique affecte principalement les membres proximaux, mais peut affecter également plus ou moins progressivement les extrémités en l'absence de traitement.

Les cris chez le nourrisson sont faibles. On retrouve également des troubles de succion et une déglutition altérée entraînant donc des difficultés à s'alimenter.

La station assise sans appui n'était généralement jamais acquise dans le type I mais cela a changé grâce aux nouveaux traitements désormais disponibles.

Les réflexes tendineux profonds sont à rechercher car leur abolition est quasiment systématique. Des fasciculations linguales (contraction brève et involontaires) sont souvent retrouvées. Des tremblements fins des mains sont souvent observés mais non systématique. (8)

ii. Symptômes orthopédiques

Les enfants atteints d'ASI montrent également une attitude cyphotique en position assise qui se caractérise par des épaules rentrées vers l'avant et des omoplates relâchées en lien avec l'hypotonie. A terme, le risque de scoliose est majeur et la surveillance doit être maintenue, et ceci malgré les nouvelles thérapeutiques.

Des limitations articulaires peuvent survenir (triceps suraux) et la luxation de hanches est fréquente.

B. L'amyotrophie spinale de type I

Il s'agit de la forme la plus sévère avec un début précoce le plus souvent avant 3 mois. Le diagnostic est fait devant une hypotonie globale majeure associant une quadriparésie flasque à prédominance proximale et plus importante sur les membres inférieurs. Ces enfants peuvent avoir des fasciculations de la langue et des doigts. La station assise sans appui n'est jamais acquise. Les fonctions cognitives sont intègres avec des nourrissons qui ont un très bon contact et une interaction normale pour leur âge. (figure 6)

Certaines classifications ont différencié l'ASI de type 1 en 3 groupes :

- le type IA, dont les premiers symptômes apparaissent entre la naissance et 15 jours, avec rapidement des difficultés respiratoires témoignant de l'atteinte des muscles respiratoires et des troubles de la succion-déglutition attestant d'une atteinte bulbaire.
- le type IB dont les premiers signes cliniques s'installent avant l'âge de 3 mois, avec une tenue de tête non acquise.
- le type IC débutant entre 3 et 6 mois avec une tenue de tête possible mais une hypotonie axiale importante.

L'espérance de vie est de moins de 2 ans sans traitement. Le pronostic vital est souvent très mauvais lorsque les muscles respiratoires sont touchés. (8) (9)



Figure 6 : Signes à surveiller chez un enfant atteint d'ASI de type I (10)

C. L'amyotrophie spinale de type II

L'ASI de type II est aussi appelée Syndrome de Dubowitz. C'est la forme intermédiaire la plus fréquente puisqu'elle concerne 45% des cas d'ASI et touche les enfants âgés de 7 à 18 mois.

Les caractéristiques spécifiques de l'ASI de type II sont une faiblesse au niveau des muscles intercostaux, une atteinte des muscles spinaux du dos entraînant alors l'apparition de scoliose/cyphoscoliose pouvant nécessiter le port d'un corset. L'enfant peut se tenir assis sans soutien mais ne tient pas debout sans appui et la marche est non acquise.

Concernant l'évolution de la maladie, elle est plutôt lente et évolue par paliers. La prédisposition aux troubles respiratoires dépend de la manière dont les muscles respiratoires sont touchés.

Tout comme les enfants atteints d'ASI de type I, ceux touchés par l'ASI de type II sont également très attentifs au milieu qui les entoure et aiment communiquer via le regard et le sourire.

L'espérance de vie n'est pas réellement évaluable puisqu'elle dépend surtout du degré de l'atteinte musculaire et respiratoire mais en général elle est supérieure à 2 ans et 70% des patients atteints d'ASI de type II sont encore vivant à l'âge de 25 ans. (8)(9) (figure 7)



Figure 7 : Signes à surveiller chez un enfant atteint d'ASI de type II (10)

D. L'amyotrophie spinale de type III

L'ASI de type III aussi connue sous le nom d'amyotrophie spinale juvénile et/ou maladie de Kugelberg-Welander est une forme moins sévère que les type I et II. Elle se déclare plus tard que les autres et représente environ 8% des cas d'ASI. L'espérance de vie est normale.

Le diagnostic est fait généralement entre 18 mois et 12 ans lorsque la marche est acquise. En grandissant, l'enfant rencontre des difficultés à courir, se relever, ou monter des escaliers. Généralement, l'enfant atteint de cette forme continue de marcher mais il se peut que sa démarche soit anormale. Environ 50% des patients perdent la marche, avec apparition de douleurs articulaires et scoliose. (8) (9)

Le tableau 1 permet de comparer les 3 formes décrites ci-dessus.

Tableau 1 : récapitulatif des caractéristiques des différents types d'ASI

	Type I	Type II	Type III
Age de survenu	0-6 mois	7-18mois	18 mois-12 ans
Espérance de vie sans traitement	≤ 2 ans	> 2 ans 70% d'entre eux sont encore vivants à 25 ans.	Normale
Station assise	✗	✓ Sans soutien	✓
Station debout	✗	✓ Seulement avec appui	✓
Marche	✗	✗	✓ Mais perte progressive + marche pied à plat
Maintien de la tête	✗	✓	✓
Abolition des réflexes ostéotendineux	✓	✓	✓/✗ → A rechercher
Cri faible du nourrisson	✓	✗	✗
Difficulté à la déglutition	✓ + Difficulté à l'alimentation	✓ + Difficulté à l'alimentation	✓
Douleurs articulaires	✗	✗	✓
Scoliose	✗	✓	✓
Hypotonie	✓ Surtout membre et tronc	✓ Surtout au niveau des jambes	✗
Douleurs musculaires	✓	✓	✓
Troubles respiratoires	✓ Toux faible	✓	✓ Toux + hypoventilation nocturne
Fasciculation de la langue	✓	✓	✓
Tremblements fins des mains	✓	✓	✓

II. Prise en charge globale des patients atteints d'ASI

La pluridisciplinarité est essentielle pour une bonne prise en charge. La coordination par un pédiatre ou un neurologue référent permet de mieux définir le programme de traitement et de faciliter la mise en œuvre et la présentation des interventions thérapeutiques. Les équipes soignantes ou les familles peuvent bénéficier de la coopération et de l'aide de l'association de patients dans des domaines spécifiques telles que l'association ECLAS (Ensemble contre l'amyotrophie spinale de type I) ou l'AFM-Téléthon.

Un suivi régulier et une détection précoce des complications respiratoires, neuro-orthopédiques, digestives et nutritionnelles permettent une meilleure prise en charge. Des interventions préventives ou thérapeutiques sont nécessaires avant que les complications ne soient irréversibles. Il faut aussi surveiller la tolérance et le confort des équipements orthopédiques.

Un projet thérapeutique doit être défini le plus rapidement possible, personnalisé et adapté en fonction de la sévérité, l'âge et l'évolution du patient. Il sera réajusté en fonction de l'évolution. (11)

A. Prise en charge et suivi de la fonction motrice

L'ASI se caractérise par une diminution de la mobilité et une faiblesse musculaire qui peut entraîner des déformations osseuses et articulaires affectant l'axe et les extrémités. Ces lésions orthopédiques sont à l'origine de l'inconfort et de la douleur que ressentent souvent les patients atteints. (9)

1. Déformations articulaires

Les rétractions articulaires sont fréquentes chez les patients atteints d'ASI en raison d'une diminution de la mobilité associée à une diminution de l'amplitude des mouvements, d'un positionnement statique prolongé et d'un déséquilibre musculaire agoniste-antagoniste. Concernant les membres supérieurs, il s'agit de positions spontanées en inclinaison ulnaire responsables de rétractions et de gêne fonctionnelle surtout pour la conduite du fauteuil roulant électrique.

Des flessum (perte de mobilité d'une articulation qui s'enraidit en flexion) des coudes peuvent également s'installer. Au niveau des membres inférieurs, les déformations en équin au niveau des chevilles sont les plus fréquentes plus ou moins associées à des déformations dans le plan frontal (valgus > varus). L'apparition de flessum de genoux et de hanches est également souvent retrouvée rendant difficile la verticalisation orthopédique. (figure 8) (11)

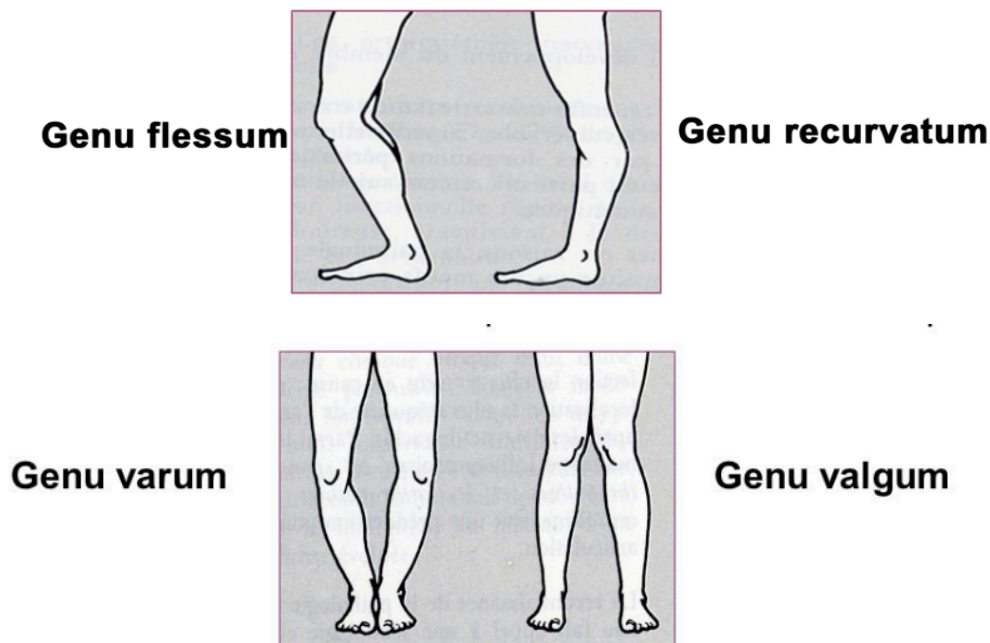


Figure 8 : Déformations articulaires possibles chez les patients souffrant d'ASI. (12)

A propos des autres atteintes, on retrouve une excentration et une luxation de la hanche. C'est une atteinte fréquente chez les patients qui ne marchent pas encore. Une déformation de la cage thoracique est souvent observée à cause de la faiblesse au niveau des muscles thoraciques provoquant ainsi une déformation des côtes de types verticalisation progressive pouvant être accentuée par la scoliose.

De plus, tout comme les déformations de la cage thoracique, le rachis subit également des modifications.

La faiblesse musculaire qu'engendre l'ASI est à l'origine d'une scoliose hypotonique évoluant tout au long de l'enfance. L'objectif est une prise en charge globale des déformations articulaires que ce soit au niveau de la hanche ou au niveau du rachis car il y a un risque majeur d'obliquité pelvienne parfois associée aux luxations de hanches. Les patients atteints d'ASI de type I ou II développeront une scoliose dans 60 à 90% des cas contre environ 50% pour ceux atteints d'ASI de type III. (11)

2. Kinésithérapie motrice

Les soins de kinésithérapie sont essentiels et complètement intégrés dans la prise en charge globale de l'ASI. La durée de la séance doit tenir compte de la diminution de l'autonomie des patients immobiles, ou qui ne marchent pas et des besoins spécifiques liés à cette condition. (11)

Les exercices de kinésithérapie permettent de prévenir au maximum les effets neuro-orthopédiques de la maladie, de réduire et limiter la douleur, d'optimiser la fonction motrice et le confort en position assise, couchée ou debout. Les séances de kinésithérapie peuvent être réalisées dans des chaises longues, ou en balnéo (en piscine). La balnéothérapie permet de travailler activement en apesanteur avec de l'eau chaude, améliorant la décontraction musculaire et les symptômes douloureux. (11)

Les séances de rééducation par l'exercice se composent de différentes phases comme le massage, la mobilisation ou encore les étirements. Le massage est utilisé pour créer un contact avec le patient, permettre une relaxation musculaire, améliorer l'état circulatoire. C'est aussi une façon pour les enfants de remarquer leur corps. (11)

Finalement, ces séances ont pour but principal de cibler le confort et l'analgésie et préviennent les mauvaises postures et les douleurs que celles-ci peuvent engendrer leur permettant de stimuler leur fonctionnement moteur.

Au niveau des hanches, ces séances permettent d'éviter les raideurs dans les membres inférieurs en flexion. Cela permet également de travailler sur les étirements des fléchisseurs de la hanche, des rotateurs externes et des muscles adducteurs de la hanche. Au niveau du genou, elles préviennent les flessums en étirant les ischio-jambiers.

Au niveau des membres supérieurs, elles ont pour but la prévention de la flexion du coude par un travail d'extension du biceps et du muscle brachial, ainsi que la prévention de la déviation ulnaire du poignet par extension du fléchisseur ulnaire du carpe. (11)

3. Prise en charge en médecine physique et rééducation

i. Appareillages et installations

En complément de la prise en charge motrice par la kinésithérapie, on retrouve l'appareillage neuro-orthopédique. Celui-ci a pour but de prévenir les enraidissements, d'aider au maintien du squelette, d'améliorer le confort, la mobilité et permet également au patient son installation dans différentes positions (assis, couché, debout). Les équipements (attelles et corsets) doivent être portés quotidiennement. Une surveillance périodique est nécessaire pour surveiller les points d'appui. (11)

Au niveau des membres inférieurs, l'utilisation d'orthèses suro-pédieuses limitent les déformations en équin et/ou le varus. Cette utilisation est quasiment systématique. Les orthèses cruro-pédieuses limitant le flectum de genou et le varus équin du pied sont surtout faisables chez le jeune enfant lorsqu'il n'a pas encore de trop grandes rétractions. Pour aider au chaussage lors d'une déformation importante des pieds, la réalisation de chaussures orthopédiques est conseillée. (Figure 9) (11)



Figure 9 : Orthèse suro-pédieuse (à gauche) et orthèse cruro-pédieuse articulée (à droite) (13)(14)

Concernant les déformations au niveau des hanches, il n'y a pas d'orthèses spécifiques mais on veillera à leur bonne posture en les maintenant dans l'axe des fémurs et en préservant l'abduction en position couchée et assise par l'utilisation de plots d'adduction à mettre dans le fauteuil roulant ou de matelas moulés avec plot pour limiter le risque de luxation des hanches.

Pour les membres supérieurs, des orthèses afin de maintenir en bonne position les poignets et les mains sont réalisables sur mesure ou, dans certains cas, disponibles dans le commerce. Elles sont portées essentiellement la nuit. (11)

Concernant la prévention et prise en charge de l'hypotonie avant 9 mois, les installations sont principalement tournées vers le confort avec du matériel du commerce ou sur mesure, à visée fonctionnelle et orthopédique. Parmi les éléments orthopédiques, on retrouve des dispositifs tels que des coussins à billes, à mémoire de forme, transat de confort, orthèses de maintien en position horizontale (mousse sculptée ou moulée par exemple).

A 9 mois, l'âge théorique de l'acquisition de la station assise, on propose l'installation de l'enfant dans un corset siège avec tablette amovible sur support roulant. La mise en place d'un corset est recommandée pour maintenir le tronc en évitant son effondrement et/ou prévenir l'évolution de la scoliose chez un enfant en pleine croissance. Il est la plupart du temps nécessaire d'y ajouter une tétière et une mentonnière pour aider au contrôle de la tête. Il n'y a pas de consensus sur le type de corset à utiliser au niveau international, les recommandations françaises vont dans le sens du corset Garchois (figure 10) car il permet un contrôle satisfaisant de la scoliose en respectant la fonction respiratoire. (9)



Figure 10 : Corset garchois avec mentonnière et tétière (à gauche) et corset siège avec tablette amovible sur support roulant (droite) (15) (16)

ii. Aides à la mobilité

La prescription d'un fauteuil roulant suit les indications neuro-orthopédiques. Le choix d'un fauteuil roulant doit être discuté entre le patient (et/ou sa famille) et des professionnels spécialisés tels que les ergothérapeutes, les médecins en physique et de réadaptation (MPR), neuropédiatres, kinésithérapeutes selon un cahier des charges déterminé en amont.

Les patients n'ayant pas acquis la marche peuvent prétendre à l'utilisation d'un fauteuil roulant pour leurs déplacements, fauteuil qui sera le plus souvent à propulsion électrique. En effet, la conduite autonome du fauteuil roulant reste un objectif fonctionnel fort pour ces patients. L'utilisation d'un fauteuil roulant électrique peut être envisagée dès l'âge de 18 mois-2 ans.

Pour les patients ayant une bonne capacité motrice aux membres supérieurs, l'utilisation d'un fauteuil roulant manuel (avec ou sans motorisation amovible) est à proposer, tout en restant attentif à la fatigue provoquée par ce type de fauteuil roulant. Avant le choix d'un fauteuil, il faudra évaluer l'accessibilité et les contraintes liées au domicile, à l'école, et autres lieux de vie, la possibilité ou non d'un transport dans un véhicule adapté ou l'utilisation des transports en commun ainsi que le financement. (11)

B. Prise en charge de la fonction respiratoire

La faiblesse musculaire induite par l'ASI peut toucher les muscles respiratoires. Les problèmes respiratoires peuvent être au premier plan chez les enfants qui ne sont pas capables de se mettre en position assise et ceux qui en sont capables (sans acquérir la marche) mais ces troubles sont rares chez les enfants pouvant marcher.

Cependant, il est recommandé chez tous les patients atteints d'ASI que la vaccination anti-pneumocoque soit à jour. La vaccination par PALIVIZUMAB reste indiquée dans les 2 premières années pendant la saison du virus respiratoire syncytial (VRS) et la vaccination grippale annuelle doit être réalisée après 1an.

Les autres vaccins recommandés et obligatoires doivent être administrés selon les recommandations françaises en vigueur, sauf avis contraire de l'équipe médicale. Différents moyens existent, en fonction de la gravité de l'amyotrophie spinale, pour prendre en charge les problèmes respiratoires. (17)

1. Patients n'ayant acquis ni la position assise ni la marche (« non sitters »)

L'atteinte respiratoire de la maladie reste la première cause de mortalité dans l'ASI. Une prise en charge active et préventive reste indispensable. La faiblesse de la toux est susceptible d'empêcher le patient d'évacuer les sécrétions pulmonaires, ce qui peut être à l'origine d'infections pulmonaires. En raison de l'atteinte musculaire et de la faiblesse musculaire associée, il est possible que le patient ne puisse pas réaliser une respiration suffisante pour assurer les échanges entre le dioxyde de carbone et l'oxygène, cela correspond à une hypoventilation. Celle-ci peut entraîner une baisse du taux d'oxygène dans le sang c'est à dire une désaturation en oxygène ou hypoxie.

L'hypoventilation et l'hypoxie apparaissent d'abord pendant le sommeil, lorsque les muscles respiratoires sont détendus puis perdurent progressivement jusqu'aux phases d'éveil avec l'évolution de la maladie. (17)

Le rapport entre le périmètre thoracique et le périmètre crânien est mesuré et pris en compte dans l'évolution respiratoire des enfants d'ASI de type 1. Ce rapport est égal à 1 chez un nourrisson en bonne santé et est inférieur à 1 chez les enfants souffrant d'ASI type 1 avec atteinte respiratoire.

La prise en charge respiratoire doit commencer le plus tôt possible et de manière régulière même en l'absence de symptômes dans la mesure où ces atteintes peuvent être potentiellement graves. Le pneumologue doit faire partie intégrante de l'équipe médicale le plus tôt possible après le diagnostic. Toutes les personnes « non-sitters » bénéficient de séances de kinésithérapie respiratoire. (17)

Un travail d'hyperinsufflation doit être mis en place précocément avec un relaxateur de pression type Alpha 200 ou 300. Des séances quotidiennes, d'une dizaine de minutes, aident à la croissance pulmonaire et entretiennent le travail des muscles respiratoires.

Le drainage bronchique avec la kinésithérapie respiratoire et des dispositifs d'insufflation-exsufflation (cough assist[®] principalement) est utilisé lors d'infections pulmonaires intercurrentes.

Une ventilation non invasive (VNI) doit être initiée en préventif avant la dégradation de la fonction respiratoire. C'est une aide mécanique à la respiration grâce à un appareil (respirateur) qui délivre de l'air pressurisé par l'intermédiaire d'un masque appliqué sur le visage (bouche + nez ou nez seulement). (18) (Figure 11).

Une pression plus élevée est apportée pendant l'inspiration afin que la personne puisse mieux respirer pendant le sommeil. La pression de la machine descend ensuite pendant l'expiration. La VNI est conçue pour être synchrone avec la respiration naturelle. Les paramètres doivent être configurés pour apporter une respiration suffisante sans avoir recours à de l'oxygène. (17)

Enfin la trachéotomie qui était la dernière échéance dans l'histoire naturelle de l'ASI de type 1 avant l'arrivée des traitements, devrait être discutée de façon individuelle et en pluridisciplinarité. La trachéotomie peut être envisagée pour les patients pour lesquels la VNI est inefficace ou insuffisamment efficace. Il s'agit d'une opération chirurgicale consistant à créer une ouverture dans la trachée afin de pouvoir faire de la ventilation invasive par la canule de trachéotomie. La ventilation invasive par trachéotomie rend l'autonomie encore plus limitée et la dépendance à un soutien respiratoire plus de 20h/24h. (17) (Figure11)

2. Patients capables de s'asseoir (« sitters »)

Les difficultés respiratoires sont moins fréquentes chez les patients capables de s'asseoir, mais il est recommandé de faire un suivi rapproché tous les six mois. Des épreuves fonctionnelles respiratoires, aussi appelées spirométrie, seront réalisées lors de ces consultations de suivi. La spirométrie permet de mesurer le volume pulmonaire et la force des muscles respiratoires mais cet examen n'est souvent possible que chez les enfants à partir de 6 ans en raison de la participation active nécessaire et des difficultés de réalisation.

Il existe également des mesures préventives avec l'utilisation quotidienne de relaxateur de pression dès que la capacité vitale aux épreuves respiratoires est en dessous de 80%. (17)

Si une personne « sitter » présente une toux faible, de la kinésithérapie respiratoire pourra lui être prescrite. Les parents et les aidants doivent être formés aux techniques et gestes mis en œuvre afin de soulager le patient. Le patient devra être équipé d'un appareil d'assistance à la toux (de type Cough Assist® ou Vital Cough® par exemple). Une démonstration ainsi que des instructions quant à l'utilisation des appareils seront réalisées par l'équipe soignante. (17)

3. Patients ayant acquis la marche (« walkers »)

Pour la plupart des patients « walkers », la fonction respiratoire n'est pas atteinte. En cas d'infections pulmonaires, il faut évaluer précisément la capacité à tousser efficacement et rechercher les symptômes d'une éventuelle insuffisance respiratoire. Les épreuves de spirométrie sont surveillées à intervalles réguliers

pour les personnes qui présentent des signes d'appel respiratoires. Cependant, une prise en charge proactive des problèmes respiratoires n'est pas nécessaire à moins que l'adulte ou la famille n'exprime des inquiétudes. (17)



Figure 11 : Appareil de VNI BiPaP (à gauche), machine de toux assistée (au milieu), et patient trachéotomisé (à droite) (21) (22) (23)

C. Prise en charge des troubles de l'oralité

Une évaluation régulière de la croissance staturopondérale doit être réalisée lors de chaque consultation de suivi. En cas de mauvaise prise pondérale, l'évaluation peut se faire avec l'aide d'une diététicienne pour enrichir l'alimentation afin de s'assurer d'une meilleure prise de poids, mais également d'un apport suffisant en hydratation, vitamines, oligoéléments et calcium.

Il convient de vérifier régulièrement l'absence de trouble de la déglutition lors de l'évolution de la maladie ainsi que l'indication à une nutrition entérale sur sonde naso-gastrique puis à long terme la possibilité de la pose d'une gastrostomie si ce type de trouble apparaissait. (24)

Les atteintes de la motricité bucco pharyngée, résultant de la dysfonction bulbaire sont fréquentes, en particulier dans les formes précoces. Les patients atteints d'une ASI de type I ont un risque plus important de développer des troubles de la déglutition, avec un risque de fausse route et d'inhalation important associé au risque de dénutrition par défaut d'apport calorique (en comparaison avec les autres types d'ASI).

Chez les patients souffrant d'ASI de type II, ces troubles sont aussi rapportés avec une fréquence assez élevée mais il existe également une limitation progressive de l'ouverture buccale, secondaire à la paralysie des muscles du visage et à la rétraction des muscles masseters (muscles impliqués dans la mastication). Cette limitation de l'ouverture buccale peut poser à la fois des problèmes d'alimentation, mais aussi des difficultés d'accès pour les soins bucco-dentaires et pour la réalisation de gestes comme l'intubation trachéale. Ces atteintes sont peu fréquentes chez les patients atteints par l'ASI de type III. (11)

Une surveillance odontologique régulière est conseillée dès le plus jeune âge pour permettre une mastication efficace et confortable. La prise en charge d'un reflux gastro-oesophagien aide à protéger l'émail dentaire en diminuant l'acidité buccale. (11)

D. Prise en charge sociale

1. Le nourrisson et l'enfant de moins de 3 ans

Chez le nourrisson et l'enfant de moins de 3 ans atteint d'ASI, la mise en place d'un projet d'accueil et d'accompagnement permet le maintien du cadre de vie de l'enfant, selon les conditions médicales.

Les possibilités environnementales concernant l'accueil en collectivité (crèche, halte-garderie), la garde chez une assistante maternelle ou garde familiale, doivent permettre aussi la mise en place des rééducations et thérapeutiques nécessaires, adaptées aux besoins de l'enfant.

Le retentissement de cette pathologie sur la vie familiale est notable au niveau de la vie professionnelle parentale puisque les parents vont devoir assister aux rendez-vous médicaux, se rendre disponible pour les soins, etc.

L'équilibre familial entre les parents et la fratrie pourra aussi être bouleversé par la maladie. Une bonne connaissance de la maladie et de son impact dans la vie quotidienne est primordiale. Elle pourra être acquise grâce aux échanges avec les associations de patients, ou rendez-vous avec un psychologue ou avec les autres professionnels de santé et l'entourage.

Concernant les dépenses, on retrouve les prestations en rapport avec la pathologie de l'enfant qui seront prises en charge à 100% par les centres d'action médico-sociale précoce (CAMPS).

A propos des droits et prestations, il existe une reconnaissance d'une affection longue durée auprès de la sécurité sociale (ALD). Par ailleurs, l'entourage du patient peut constituer un dossier pour la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) qui permet la reconnaissance d'un taux de handicap. A la suite de cette démarche, il est possible de demander une allocation d'éducation d'un enfant handicapé et un complément pour la présence parentale ainsi qu'un remboursement des frais en lien avec la maladie non pris en charge. (10)

2. L'enfant en âge d'être scolarisé

Lorsque le patient est en âge d'aller à l'école, la famille fait la demande d'un projet d'accueil individualisé (PAI) permettant l'accessibilité dans les classes (ascenseur, classe au rez-de-chaussée), l'accès prioritaire à la cantine, les livres en double exemplaire et le casier personnel, le photocopiage des cours ou la présence des cours sur clefs USB, l'aménagement des épreuves et examens (tiers temps, scripteur, outil informatique).

Si un élève en situation d'handicap n'est pas en mesure d'utiliser les moyens de transport en commun, il peut alors bénéficier d'un transport collectif ou individuel adapté entre son domicile et son établissement scolaire dont les frais sont pris en charge. Le patient doit être reconnu en situation de handicap par la MDPH et ses parents peuvent remplir une demande au syndicat des transports de sa région. La difficulté majeure sera d'ajuster les temps scolaires avec les prises en charge rééducatives et éducatives et l'activité professionnelle des parents. (10)

Il existe également des structures de rééducation pour les enfants de plus de 6 ans en situation de handicap appelées SESSAD. Les SESSAD sont des Services d'Éducation Spéciale et de Soins à Domicile constitués d'équipes pluridisciplinaires. Leur action vise à soutenir les enfants et adolescents ainsi que leur entourage dans leur milieu ordinaire de vie et d'éducation. (25)

A la suite de la constitution du dossier MDPH, il est possible, en soutien au patient scolarisé, de lui accorder un Accompagnant Elève en Situation de Handicap (AESH), un projet personnalisé de scolarisation (PPS) et une demande de transport. Dès l'âge de 16 ans, une demande de Reconnaissance en Qualité de Travailleur Handicapé peut-être demandée (RQTH). (10)

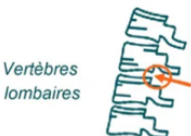


Contrairement au PPS, le PAI concerne les élèves atteints de troubles de la santé évoluant sur une longue période sans reconnaissance du handicap, il peut être demandé par un parent ou un représentant légal et

permet de définir les adaptations apportées à la scolarité de l'enfant et répertorie les traitements. Le PPS, lui, s'adresse aux élèves reconnus en situation de handicap par la MDPH, la demande est faite par le parent ou le représentant légal si l'enfant est mineur et définit les modalités de déroulement de la scolarité et les actions pédagogiques, psychologiques, éducatives, sociales, médicales et paramédicales répondant aux besoins particuliers de l'élève en situation de handicap dans un contexte donné par exemple s'il y a des aménagements matériels ou des accompagnements humains à mobiliser pour favoriser sa réussite et son confort quotidien. (26)

III. Médicaments de Thérapies Innovantes (MTI) dans l'ASI

La prise en charge d'un patient atteint d'ASI était principalement symptomatique et nécessite une approche pluridisciplinaire médicale, chirurgicale, éducationnelle, psychologique et sociale.

Au cours des dernières années, plusieurs thérapies spécifiques ciblant l'ASI ont été développées par l'industrie pharmaceutique et leur utilisation a conduit à une évolution des recommandations internationales en matière de standards de soins. Initialement cantonnés à l'accompagnement et aux soins palliatifs, surtout dans les formes les plus sévères, les soins sont désormais plus pro-actifs. Trois thérapies innovantes sont aujourd'hui disponibles en France, on retrouve le Spinraza® (nusinersen), le Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) et l'Evrysdi® (risdiplam) (figure 12). (27)

Trois traitements disponibles à ce jour dans la SMA		
<p>Le Spinraza®</p>  <p>Vertèbres lombaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Injections régulières par voie intrathécale entre 2 vertèbres lombaires dans le liquide céphalo-rachidien (à l'hôpital) 	<p>Le Zolgensma®</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Une injection unique par perfusion intraveineuse (à l'hôpital) 	<p>L'Evrysdi®</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Une prise par voie orale ou par sonde d'alimentation une fois par jour (à domicile)

© AFM-Téléthon

Figure 12 : 3 MTI disponibles sur le marché en 2022 pour le traitement de l'ASI (1)

A. Spinraza® (nusinersen)

1. Généralités

Commercialisé par le laboratoire *Biogen*, le Spinraza® (nusinersen) est le premier traitement qui a obtenu une autorisation de mise (AMM) sur le marché dans l'ASI en 2017.

En France, ce traitement est disponible et pris en charge par la sécurité sociale pour les personnes atteintes d'ASI de type I, II et III. L'instauration du traitement par le nusinersen se fait suite à des concertations entre spécialistes dans les maladies neuromusculaires. Il ne peut être démarré qu'une fois le diagnostic d'ASI liée à la délétion de SMN1 confirmé par des analyses génétiques.

Le nusinersen est un oligonulécotide antisens qui cible le gène *SMN2* pour fabriquer la protéine SMN manquante. Il permet la réexpression de ce gène dans les motoneurones avec un bénéfice clinique réel notamment sur la fonction motrice. Cependant, on constate des réponses variables selon les patients, le type d'ASI et l'âge de début du traitement. Plus le patient est pris en charge tôt, plus le traitement sera efficace mais le patient peut tout de même être plus ou moins répondant à la molécule ce qui peut faire varier l'efficacité du médicament. (1)

Le Spinraza® est un médicament réservé à l'usage hospitalier. La prescription est réservée aux spécialistes en neurologie ou pédiatrie.

2. Mécanisme d'action du Spinraza® (Nusinersen)

Dans l'ASI, le gène SMN1 qui code la protéine SMN et permet sa production est absent. Cette protéine peut également être produite à partir du gène SMN2, dont tout patient atteint de la maladie possède au moins une copie. Le nusinersen tire parti de cette voie secondaire de production de la protéine SMN. (28)

Le nusinersen augmente le pourcentage d'inclusion de l'exon 7 dans les transcrits d'acide ribonucléique messenger (ARNm) du gène *SMN2* codant pour la protéine SMN en se liant à un site d'inactivation de l'épissage intronique présent dans l'intron 7 de l'ARN pré-messenger (pré-ARNm) de SMN2.

Par sa liaison, la molécule déplace les facteurs d'épissage, ce qui inhibe l'épissage. Le déplacement de ces facteurs entraîne la rétention de l'exon 7 dans l'ARNm de *SMN2* et lorsque l'ARNm de *SMN2* est synthétisé, il peut être traduit en protéine SMN fonctionnelle de pleine longueur (Figure 13). (29)

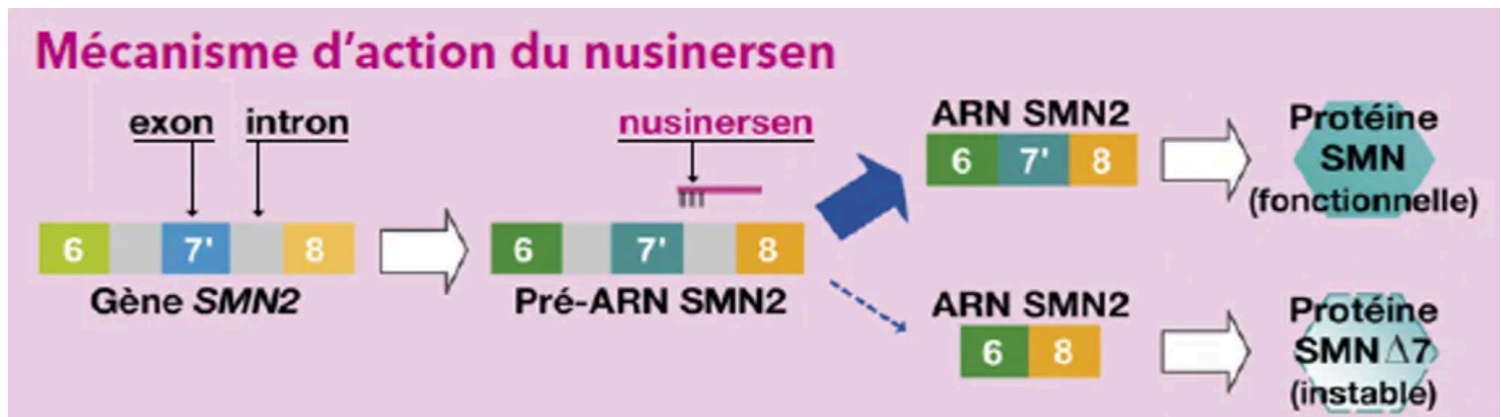


Figure 13 : Mécanisme d'action du Spinraza® (28)

Le Spinraza® est un traitement de fond de l'ASI car il cible sa cause c'est à dire l'absence de protéine SMN. Pour autant, il ne permet pas d'en guérir. Les motoneurones déjà lésés ne peuvent pas se régénérer. Sous ce traitement, il est donc primordial de poursuivre la prise en charge dite « symptomatique » qui soigne les conséquences de la maladie grâce à différents moyens : kinésithérapie orthopédique et respiratoire, assistance ventilatoire comme évoqués dans la partie II. (28)

3. Posologie du Spinraza® et mode d'administration

La dose recommandée est de 12 mg (5 mL) par administration. Le traitement par Spinraza® doit débuter le plus tôt possible après le diagnostic, avec 4 doses de charge aux jours 0, 14, 28 et 63. Une dose d'entretien doit ensuite être administrée tous les 4 mois. (30)

Il n'existe pas de données sur l'efficacité à long terme de ce médicament. La nécessité de la poursuite du traitement doit être évaluée régulièrement et envisagée au cas par cas en fonction du tableau clinique et de la réponse du patient au traitement. (30)

Ce traitement est coûteux. En effet, son prix public est de 70 000 euros le flacon de 5mL. Cela revient à un cout de 420 000 euros pour la première année de traitement. (29)

Le médicament s'administre à l'hôpital par voie intrathécale (Figure 14) en regard du rachis lombaire. C'est une ponction lombaire initialement avec retrait de 5mL de liquide céphalo-rachidien pour ensuite administrer 5mL de nusinersen. (30)

Les oligonucléotides antisens comme le Spinraza® ne peuvent pas franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE). Semblable à un filtre, la BHE empêche le passage de certains médicaments vers le cerveau, la moelle épinière et le liquide céphalo-rachidien (LCR). Il est donc préconisé d'injecter le Spinraza® directement dans le LCR afin qu'il atteigne les motoneurons de la moelle épinière. (28)

En pratique, l'injection intrathécale est réalisée par un médecin expérimenté. L'aiguille est le plus souvent insérée entre la 3^e et la 4^e vertèbre lombaire, ou entre les 4^e et 5^e vertèbres lombaires, pour éviter toute piqûre de la moelle épinière (qui se termine au-dessus de la deuxième vertèbre lombaire). (28)

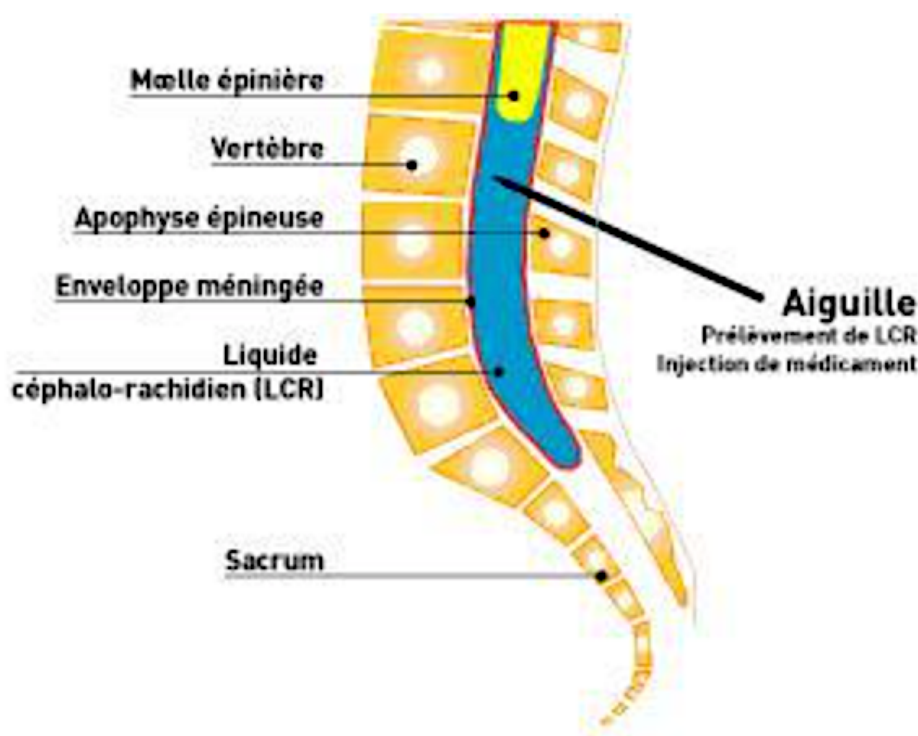


Figure 14 : Mode d'administration du Spinraza® par voie intrathécale. (31)

En cas de report ou d'omission de dose, si on se trouve dans le schéma des doses de charges, il faut administrer la dose de charge reportée/omise dès que possible avec un intervalle d'au moins 14j entre les doses, on poursuit ensuite avec les doses suivantes conformément au schéma thérapeutique recommandé.

Si la dose reportée/omise correspond aux doses d'entretien entre 4 mois et 16 mois après la dernière dose, on administre la dose le plus rapidement possible puis on administre la suivante à la date initialement prévue. Si le report de dose se trouve entre 16 et 40 mois après la dernière dose, on administre la dose omise dès que possible, puis une dose 14j plus tard, suivie d'une troisième dose 14j plus tard.

Au-delà de 40 mois après la dernière dose, il est nécessaire d'administrer la totalité du schéma de doses de charge aux intervalles recommandés (J0, J14, J28, J63). (30)

4. Effets indésirables possibles

À ce jour, les effets secondaires rapportés avec le Spinraza® sont :

- liés à son mode d'administration (par la voie intrathécale) : dorsalgies, nausées, vomissements ou céphalées transitoires...
- liés à sa nature (oligonucléotide antisens) : baisse des plaquettes sanguines, anomalie de la coagulation (saignement), atteinte des reins...(28) Ces effets secondaires sont surveillés par des bilans biologiques avant chaque injection.

De très rares cas d'hydrocéphalie ont été observés dans le cadre de la surveillance réalisée après l'obtention de l'AMM du Spinraza®. L'hydrocéphalie est un excès de LCR dans le cerveau, qui peut entraîner des vomissements, des maux de tête persistants, une altération de la conscience (léthargie) et, pour les enfants, une augmentation du périmètre crânien. Selon une étude de grande ampleur, cet événement pourrait ne pas être lié au traitement mais à l'ASI elle-même. (28)

Il existe cependant d'autres effets indésirables recensés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) avec leur fréquence (très fréquent signifie > 1/10) (Tableau 2).

Tableau 2 : Les principaux effets indésirables du Spinraza® selon les RCP (30)

Classe des systèmes d'organes	Effets indésirables	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	Méningite	Fréquence indéterminée
Affection du système immunitaire	Hypersensibilité (angio-œdème, rash, urticaire)	Fréquence indéterminée
Affection du système nerveux	Céphalées (liée à la ponction) Méningite aseptique	Très fréquent Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Très fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	Dorsalgies (liées à la ponction)	Très fréquent

B. L'Évrysdi® = risdiplam

A. *Généralités*

Développé par le laboratoire Roche et PTC Therapeutics en collaboration avec l'ASI Foundation, l'Évrysdi® (risdiplam) est une molécule qui augmente la quantité de protéine SMN en corrigeant la maturation du gène SMN2. Ce traitement améliore sur le long terme la fonction motrice dans l'ASI de type I, II et III. (1)

En Europe, l'Évrysdi® a obtenu son AMM en mars 2021. En France, l'Évrysdi® est disponible et remboursé pour le traitement de l'ASI chez les patients âgés de deux mois et plus avec un diagnostic clinique de d'ASI de type I, type II et type III. (1)

L'Évrysdi® est disponible en pharmacie de ville depuis le 12 avril 2022. (32) C'est un médicament soumis à une prescription hospitalière réservée aux neurologues et neuropédiatres. Le prix public est de 9200,59 euros par flacon remboursables à 65%. (33)

Concernant la conservation, une fois reconstitué, le flacon doit être conservé au réfrigérateur et consommé dans 64 jours suivants. (33)

B. *Mécanisme d'action de l'Évrysdi® (risdiplam)*

L'Évrysdi® (risdiplam) est un modificateur d'épissage du pré-ARNm de la protéine de survie du motoneurone 2 (SMN2) conçu pour traiter l'ASI causée par des mutations du gène SMN1 du chromosome 5q qui entraînent un déficit de la protéine SMN. Le déficit fonctionnel en protéine SMN est directement lié à la physiopathologie de l'ASI qui inclut une perte progressive des motoneurones et une faiblesse musculaire.

Évrysdi® corrige l'épissage de SMN2 pour modifier l'équilibre entre l'exclusion de l'exon 7 et son inclusion dans le transcrit ARNm conduisant à une augmentation de la production de protéine SMN fonctionnelle et stable. Ainsi, Évrysdi® traite l'ASI en augmentant et en maintenant les niveaux de protéine SMN fonctionnelle.

C. Posologie et mode d'administration de l'Evrysdi®

Le traitement par Evrysdi® doit être instauré par un neurologue ou neuropédiatre spécialisé dans la prise en charge de l'ASI. La dose quotidienne recommandée de Evrysdi® est déterminée en fonction de l'âge et du poids corporel. Il doit être pris par voie orale une fois par jour après un repas, à heure fixe chaque jour à l'aide de la seringue orale réutilisable fournie. C'est une poudre pour solution buvable au dosage de 0,75mg/mL. (34)

Si l'enfant est âgé de 2 mois à 2 ans, la dose quotidienne recommandée est 0,20 mg/kg. S'il a plus de 2 ans et qu'il pèse moins de 20kg, il devra prendre 0,25 mg/kg par jour. S'il a plus de 2 ans et qu'il pèse plus de 20 kg, la dose quotidienne est de 5mg. (Tableau 3) (34)

Age et poids corporel	Dose quotidienne recommandée
2 mois à < 2 ans	0,20 mg/kg
≥ 2 ans et < 20 kg	0,25 mg/kg
≥ 2 ans et ≥ 20 kg	5 mg

Tableau 3 : équivalence dose-poids pour l'Evrysdi® (34)

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée le plus tôt possible, dans les 6 heures suivant la dose initialement prévue. Si ce délai est dépassé, la dose oubliée ne doit pas être prise et elle doit être reportée à l'horaire prévu le jour suivant.

Si la totalité de la dose n'est pas avalée ou si des vomissements surviennent après la prise, il ne faut pas reprendre de nouvelle dose. La dose suivante doit être administrée à l'horaire prévu le lendemain. (34)

Evrysdi® sous sa forme de poudre pour solution buvable doit être reconstitué avec 79mL d'eau pour préparation injectable (EPPI) par le pharmacien d'officine avant d'être dispensé. Il est recommandé que le pharmacien qui dispense ce médicament s'assure que le protocole d'administration est bien compris par le patient ou son aidant afin que la dose quotidienne prescrite soit prise selon les recommandations avant la toute première administration. (34)

Chez les nourrissons allaités, Evrysdi® doit être administré après l'allaitement et ne doit pas être mélangé avec du lait ou du lait maternisé.

Evrysdi® doit être pris immédiatement après avoir été prélevé par la seringue. S'il n'est pas pris dans les 5 minutes, le produit doit être jeté et une nouvelle dose doit être préparée. Si Evrysdi® se déverse ou est en contact avec la peau, la zone doit être lavée avec du savon et de l'eau. (34)

Le patient doit boire de l'eau après avoir pris Evrysdi pour s'assurer que le médicament a été complètement avalé. Si le patient est incapable d'avaler et a une sonde nasogastrique ou de gastrostomie in situ, Evrysdi® peut être administré par la sonde. La sonde doit être rincée à l'eau après l'administration. (34)

D. Effets indésirables possibles

Chez les patients atteints de d'ASI, les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Evrysdi® étaient la fièvre (48,4 %), les éruptions cutanées (27,4 %) et la diarrhée (16,1 %).

Chez les patients atteints de d'ASI d'apparition tardive, les effets indésirables les plus fréquents observés étaient la fièvre (21,7 %), les maux de tête (20,0 %), de la diarrhée (16,7 %) et les éruptions cutanées (16,7 %). Les effets indésirables ci-dessus se sont généralement résolus malgré la poursuite du traitement chez les patients atteints d'ASI d'apparition tardive. (34)

C. Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)

1. Généralités

Le Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) est un médicament de thérapie génique qui vient suppléer le gène SMN1 défectueux ou absent par un gène SMN1 thérapeutique pour fabriquer la protéine SMN manquante dans la maladie. Commercialisé par Novartis, ce médicament a montré des effets positifs, rapides et durables tels qu'une amélioration des performances motrices et respiratoires des patients, et l'allongement de l'espérance de vie. Ces bénéfices sont cependant variables d'un patient à l'autre. (1)

En Europe, il a obtenu en mai 2020 une AMM « conditionnelle » qui concerne les nourrissons et jeunes enfants pesant moins de 21 kg présentant une ASI de type I ou porteur d'une mutation bi-allélique du gène SMN1 et de 3 copies du gène SMN2 maximum. (1)

Zolgensma® a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle et temporaire valable dans toute l'Union européenne le 18 mai 2020. Cela a été modifiée en une autorisation de mise sur le marché définitive depuis le 17 mai 2022. Il est réservé à l'usage hospitalier et doit être prescrit après avis d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) au sein de la filière de soins FILNEMUS. (1)

FILNEMUS est une des 23 Filières de Santé Maladies Rares (FSMR) retenues par le Ministère dans le cadre du second plan national maladies rares 2011-2016. Les affections relevant de la filière FILNEMUS incluent les maladies du muscle (myopathies), les maladies de la jonction neuromusculaire, les maladies rares du nerf périphérique et les amyotrophies spinales infantiles. (35)

2. Mécanisme d'action

Zolgensma® est un type de médicament faisant parti des thérapies géniques. (36) La thérapie génique consiste à introduire du matériel génétique dans des cellules pour soigner une maladie. (37)

Zolgensma® est constitué de la substance active onasemnogene abeparvovec, qui contient du matériel génétique humain. Il s'agit d'un vecteur non répliatif et non intégratif c'est-à-dire que le Zolgensma® ne modifie pas l'ADN de l'enfant mais remplace la fonction du gène SMN1 défailant ou absent. (36)

Zolgensma® apporte une copie pleinement fonctionnelle du gène SMN1, ce qui permet alors à l'organisme de produire suffisamment de protéine SMN. Cette copie du gène est apportée vers les cellules musculaires par un transporteur de gènes, appelé "vecteur". Le vecteur qui transporte le gène SMN1 provient d'un virus modifié, appelé AAV9 (adeno-associated virus), dans lequel on a remplacé l'ADN viral par le gène SMN1. La capacité de la capsid de l'AAV9 à traverser la BHE et à transduire les motoneurones a été démontrée. (36) (Figure 15)

Le virus AAV9 ne représente pas un pathogène chez l'homme. Le transgène est introduit dans les cellules cibles sous forme de molécule double brin autoccomplémentaire. L'expression du transgène est induite par un promoteur constitutif ce qui entraîne l'expression continue et maintenue de la protéine SMN. La preuve du mécanisme d'action a été étayée par les études précliniques et par les données de distribution chez l'homme. (36)

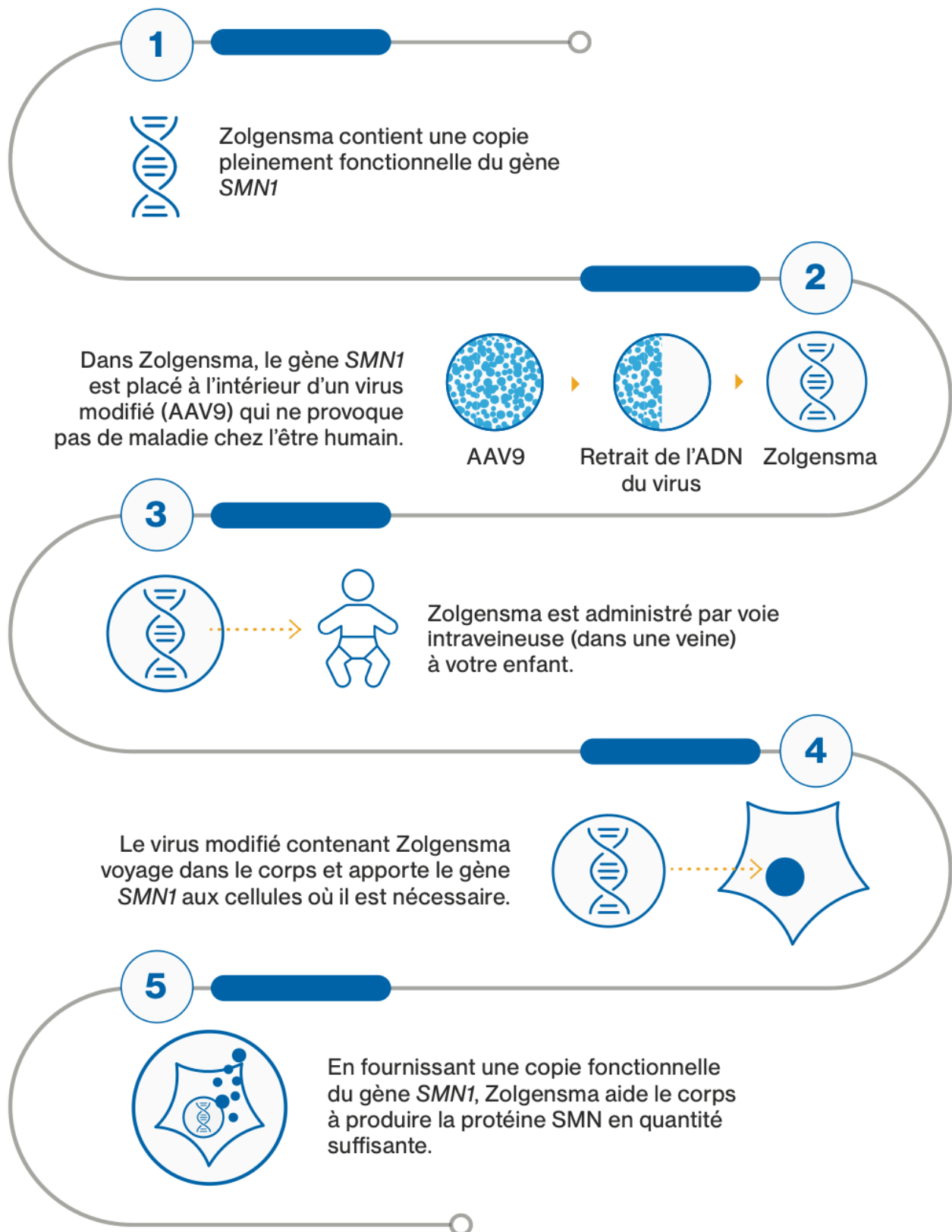


Figure 15 : Mécanisme d'action du Zolgensma® (36)

3. Précautions d'emploi, posologie et mode d'administration du Zolgensma®

Le traitement doit être mis en place et administré dans un milieu hospitalier et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'ASI. (38)

Avant l'administration du Zolgensma®, un bilan biologique initial doit être réalisé. Lors de ce bilan, plusieurs paramètres vont être vérifiés notamment au niveau immunologique où on va rechercher la présence d'anticorps anti-AAV9. Les résultats de ce test conditionnent la possibilité de réalisation du traitement car s'il est positif, le traitement ne pourra pas être administré.

On réalise un bilan pré-thérapeutique hépatique par le dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT), gamma-GT et de la bilirubine totale. On vérifie également la fonction rénale par le dosage de la créatinine, et on réalise une numération de la formule sanguine comprenant le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire, ainsi qu'un dosage de la troponine I. (36)

En effet, Zolgensma® entraîne une réponse immunitaire puisqu'on injecte un virus. Cela peut entraîner des variations du bilan biologique, d'où l'intérêt d'en réaliser un avant l'injection.

Parmi les modifications, on peut observer une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, gamma-GT), une augmentation de la troponine I qui peut être le signe d'une atteinte du muscle myocardique, une augmentation du risque de coagulation anormale du sang dans les petits vaisseaux sanguins ainsi qu'une diminution du taux de plaquette, d'où la nécessité d'une surveillance étroite après l'administration. Le bilan biologique est réalisée toutes les semaines pendant 1 mois puis tous les mois pendant 6 mois.(36) La surveillance peut être rapprochée si des anomalies sont constatées.

Il est nécessaire de mettre en place une corticothérapie (prednisolone ou équivalent) avant et après le traitement par Zolgensma® afin de moduler la réponse immunitaire qui peut se produire contre la capside AAV9. (38)

En cas d'infections actives aiguës ou chroniques non contrôlées, le traitement doit être différé jusqu'à ce que l'infection se soit résolue ou soit contrôlée. (38)

Concernant la posologie, les patients doivent recevoir une dose nominale de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg d'onasemnogene abeparvovec. Le volume total est déterminé en fonction du poids du patient. Il doit être administré à l'aide d'un pousse-seringue en perfusion intraveineuse unique lente d'environ 60 minutes. Il ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou en bolus. La pose d'un second cathéter de secours est recommandée en cas d'obstruction du cathéter principal. À la fin de la perfusion, la tubulure doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %). (38)

Ce médicament contient un organisme génétiquement modifié. Les professionnels de santé doivent donc prendre les précautions appropriées lors de la manipulation ou de l'administration du produit : utilisation de gants, lunettes de sécurité, blouse et manchons. (38)

Après l'injection, les parents du patient doivent également faire attention à l'élimination des déchets corporels de l'enfant car une partie de la substance active contenue dans Zolgensma® peut être excrétée à dans les selles et les urines durant 1 mois après l'administration. Il est recommandé d'utiliser des gants de protection lors du contact direct avec les déchets corporels, de bien se laver les mains avant et après avec du savon et/ou solution hydroalcoolique et d'utiliser des doubles sacs poubelles pour jeter les couches sales et autres déchets. (36)

4. Effets indésirables possibles

Les effets indésirables les plus fréquents à la suite de l'injection sont des vomissements, de la fièvre, une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT), augmentation de la troponine I, diminution de la numération plaquettaire et une thrombopénie. (38)

On peut également retrouver des ecchymoses et/ou saignements qui durent plus longtemps qu'habituellement après une blessure, des convulsions ou une diminution de la production d'urine. Ces signes peuvent être le résultat d'une thrombopénie ou correspondre à anomalie de la coagulation. (30)

Le syndrome hémolytique et urémique est une complication rare mais grave. Il s'agit d'une diarrhée sanglante pouvant évoluer dans 10% des cas vers une anémie hémolytique, une thrombopénie, et une insuffisance rénale aigue. (39) Cet effet secondaire rare peut être léthal.

Il faut également surveiller les vomissements, la survenue d'un ictère ou une diminution de la vivacité de l'enfant ce qui correspondrait à une atteinte du foie. La peau qui se colore de gris pâle ou bleue, des

difficultés respiratoires, un œdème au niveau des bras ou des jambes peuvent signaler un problème cardiaque. Enfin, si l'enfant présente une toux, une respiration sifflante, un écoulement nasal, mal de gorge ou fièvre, cela peut être le signe d'une infection.

L'ensemble de ces effets indésirables représentent une urgence médicale. (36) Comme tout médicament, le Zolgensma® peut provoquer des effets indésirables mais ceux-ci ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

IV. Rôle du pharmacien dans la prise en charge de cette pathologie

A. Rôle et implication du pharmacien d'officine

1. *L'Evrysdi®, une nouvelle spécialité à l'officine*

Le Journal Officiel du 12 avril 2022 a inscrit le risdiplam (Evrysdi®) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Ce traitement est désormais disponible en pharmacie d'officine pour les patients atteints d'ASI de type I, II ou III, à partir de l'âge de 2 mois. (Annexe 1)

L'Evrysdi® se présente sous la forme d'une poudre pour suspension buvable au dosage de 0,75mg/mL en flacon verre fournis avec un adaptateur pour flacon, deux seringues réutilisables de 6 mL, deux seringues réutilisables de 12 mL commercialisé au prix public de 9200,59€ par flacon. (40) (Figure 16)

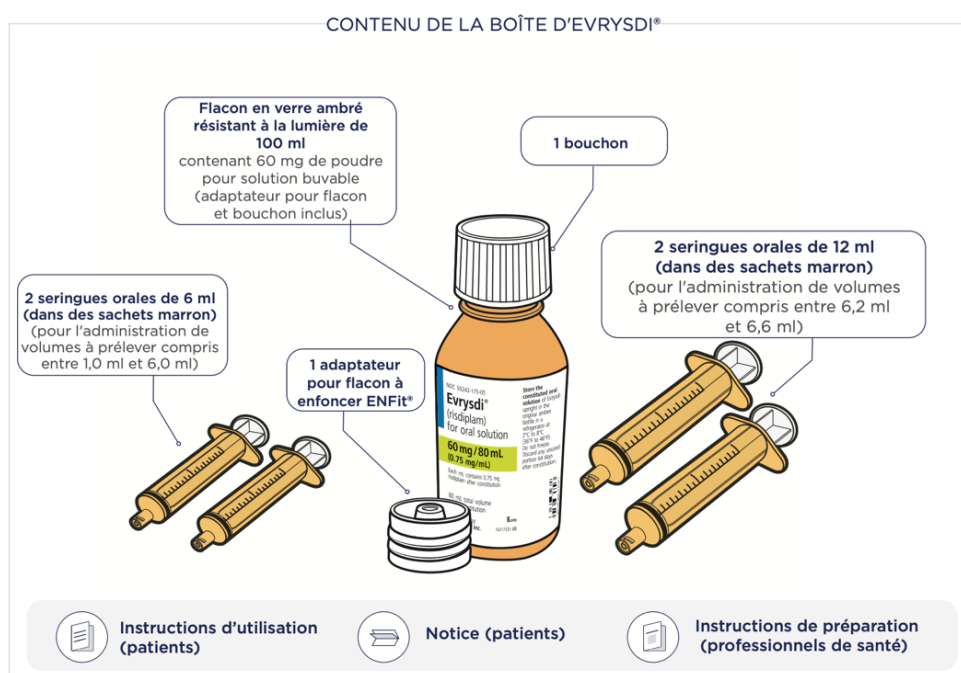


Figure 16 : Contenu de la boîte d'Evrysdi® (41)

Le laboratoire Roche a proposé un protocole pour accompagner le passage en ville de cette spécialité. (Figure 17) Ce protocole comporte :

- le recueil par l'équipe hospitalière des coordonnées du pharmacien d'officine référent choisi par le patient ou ses parents
- l'appel téléphonique du pharmacien d'officine par un membre de l'équipe hospitalière
- l'envoi par l'hôpital (par mail/messagerie sécurisée) des éléments suivants au pharmacien d'officine : le courrier de liaison (Annexe 2) et la copie de l'ordonnance. (41)

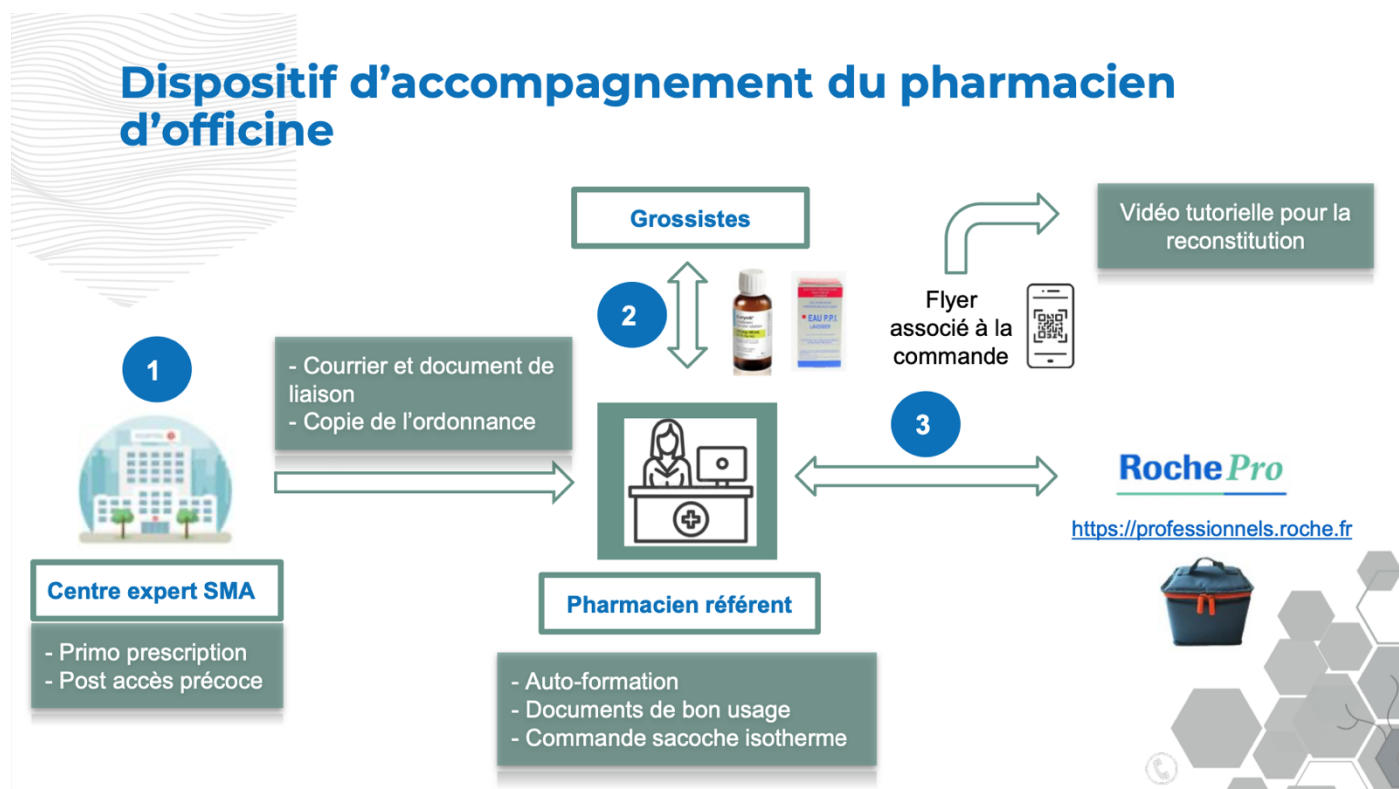


Figure 17 : Dispositif d'accompagnement du pharmacien d'officine concernant l'Evrysdi® (41)

Au-delà des documents fournis par le laboratoire concernant le protocole à mettre en place, le pharmacien d'officine ne suit pas de formation obligatoire afin de l'aider dans la préparation et la délivrance de l'Evrysdi®. Le pharmacien d'officine est confronté uniquement à de l'auto-formation, c'est-à-dire que c'est par sa propre initiative qu'il doit s'informer sur la pathologie, connaître les risques et les conseils à donner au patient ou aux parents afin de faciliter la prise du médicament.

Le pharmacien doit également assurer la commande de sacoches isothermes auprès de son grossiste permettant de respecter le mode de conservation des flacons reconstitués et ainsi ne pas briser la chaîne du froid.

2. Mise en place de la dispensation de l'Evrysdi® à l'officine

Le pharmacien d'officine se retrouve face à de nouvelles missions qui lui sont confiées c'est-à-dire la commande, la préparation ainsi que la dispensation de l'Evrysdi sans oublier l'accompagnement du patient et de sa famille. Afin d'évaluer le ressenti des pharmaciens d'officine concernés, nous avons décidé de diffuser un questionnaire (Annexe 3) aux trois pharmacies de la région d'Indre et Loire concernés par la dispensation. (Tableau 4). Le questionnaire a été diffusé directement par mail aux pharmacies concernées.

Tableau 4 : Réponses des pharmacies d'officine au questionnaire concernant la dispensation de l'Evrysdi®

	Pharmacie 1	Pharmacie 2	Pharmacie 3
Connaissez-vous l'indication de l'Evrysdi® ? Aviez-vous déjà entendu parler de cette pathologie avant de devoir effectuer la dispensation ?	Indication connue et maladie expliquée par la patiente	Indication connue depuis qu'ils préparent le médicament et pathologie connue juste de nom	Indication connue mais pathologie mal connue
Comment avez-vous été prévenu de la préparation et dispensation en pharmacie de ville ?	Par appel de la PUI de Clocheville, puis réception des documents par mail Ils ont été informés avant la parution au JO.		Par la maman du patient
Avez-vous reçu un protocole de préparation ?	Oui, la PUI a transféré les documents reçus par le laboratoire		
Qui dans l'équipe s'occupe de la préparation de ce médicament ?	Le pharmacien		Pharmacien ou étudiant en pharmacie sous la supervision du pharmacien
Avez-vous un endroit spécifique pour faire la reconstitution ?	Oui, au préparatoire		
Effectuez-vous un double contrôle lors de la préparation ?	Préparation réalisée par 2 personnes	Double contrôle avec vérification du volume d'eau	Pas de double contrôle
Comment s'effectue la traçabilité ?	Scan du datamatrix du lot à la réception et à la délivrance	Fiche de préparation, notation des étapes réalisée selon le protocole, la pesée, les noms des matières premières, numéro de lot	Remplissage de l'ordonnancier des préparations
Prenez-vous des précautions particulières (masque, gant, etc.) ?	Masque + gant	Masque + gant + blouse	Masque + gant
Êtes-vous au courant du risque tératogène du médicament pour le patient ainsi que pour la personne qui reconstitue le flacon ?	Oui, risque connu	Risque tératogène non connu mais la pharmacienne savait qu'il fallait manipuler le produit avec précautions	Risque non connu
Quel temps au total, cette préparation vous prend-elle par mois ?	10 minutes / flacon	10-15 minutes / flacon	Environ 30 minutes au total
Cette nouvelle mission représente-t-elle une contrainte pour vous ? Si oui, dans quelle mesure ?	Légère contrainte à cause de la précision et des précautions	La pharmacienne pense que cette préparation aurait dû rester à l'hôpital, cela représente beaucoup de responsabilités, c'est un coût énorme, beaucoup de risque.	Non

Globalement, on constate que cette nouvelle mission ne fait pas l'unanimité. De plus, les pratiques sont différentes alors que ces trois pharmacies ont reçu les mêmes informations. Cependant, les échanges entre le pharmacien hospitalier et les pharmaciens d'officine ont permis une mise en place du protocole plus facile selon le retour perçu.

i. Processus de dosage de l'Evrysdi®

Concernant la commande du produit, le pharmacien d'officine doit commander en plus de l'Evrysdi® de l'EPPI et s'assurer d'avoir le matériel nécessaire pour la reconstitution.

Après reconstitution, les flacons doivent être conservés entre 2 et 8°C. Cependant si nécessaire, le patient ou son aidant peut conserver la solution buvable à température ambiante (< 40°C) pendant maximum 5 jours.

Le grossiste associe à chaque commande un flyer avec un lien QR code vers une vidéo de reconstitution et un module de formation en E-learning.

Le nombre de flacon à dispenser pour un patient est déterminé par le volume qu'il faut prélever et la fréquence d'administration. De plus, le pharmacien procède à une analyse pharmaceutique en se basant sur l'âge et le poids du patient afin de vérifier que la dose à administrer correspond aux recommandations. Des ajustements de dose seront nécessaires afin de surveiller l'évolution du poids des enfants âgés de moins de 2 ans ou pesant plus de 20kg. La dose calculée en milligramme doit être convertie en millilitre et notée sur l'ordonnance afin que ce soit plus simple pour la famille lors de l'administration. La dose quotidienne maximale recommandée d'Evrysdi® est de 5mg en une seule prise. (41) (Figure 18)

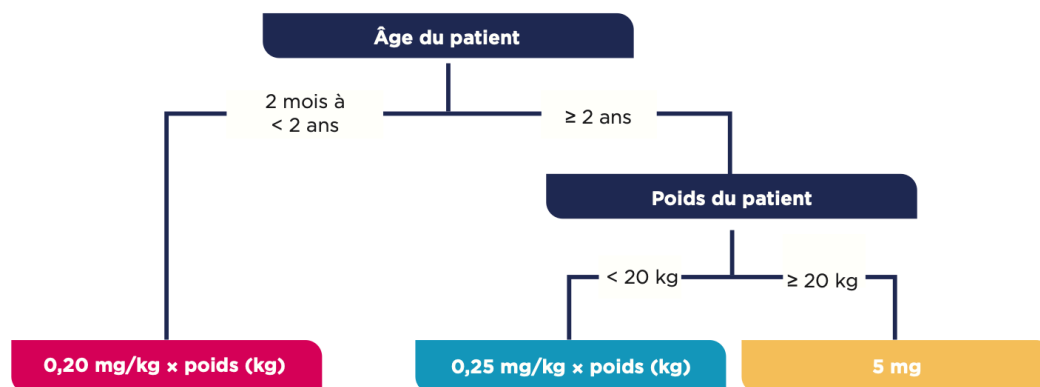


Figure 18 : Organigramme permettant de déterminer la dose quotidienne en fonction de chaque patient

L'Evrysdi® est fourni avec des seringues de volumes différents :

- deux seringues de 6 mL pour les doses comprises entre 1 et 6 mL, les graduations se font par 0,1 mL.
- deux seringues de 12 mL pour les doses comprises entre 6,2 et 6,6 mL, les graduations se font par 0,2 mL.

Comme les 2 seringues sont présentent dans la boîte de l'Evrysdi®, il en est de la mission du pharmacien de prévenir la famille concernant la seringue à utiliser.

ii. Préparation de l'Evrysdi®

Avant toute chose, il faut s'assurer que l'on dispose de tout le matériel et équipement nécessaire pour réaliser la préparation :

- Poudre Evrysdi® pour solution buvable
- Eau purifiée ou EPPI
- Eprouvette graduée appropriée
- Adaptateur pour flacon à enfoncer

Il y a également quelques précautions d'emploi afin de réaliser la préparation en toute sécurité :

- port d'un masque FFP2 afin d'éviter l'exposition à la poudre en suspension dans l'air
- port de gant jetable lors de la préparation pour éviter le contact avec la peau
- si la poudre ou la solution préparée se retrouve en contact avec la peau, il faut laver immédiatement la zone de contact avec de l'eau et du savon.

La préparation de la solution buvable implique un protocole simple en 6 étapes :

- tapoter le fond du flacon doucement dans le but de décoller la poudre des parois
- retirer le bouchon en appuyant vers le bas, puis en le tournant vers la gauche c'est-à-dire dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Attention, il ne faut pas jeter le bouchon.
- préparer l'éprouvette avec 79mL d'EPPI ou d'eau purifiée puis verser soigneusement cette eau dans le flacon de médicament.
- tenir le flacon sur une table avec une main, puis de l'autre enfoncer l'adaptateur dans le goulot.
- remettre le bouchon sur le flacon, s'assurer que le flacon est bien fermé, secouer vigoureusement pendant 15 secondes. Patienter 10 minutes. On obtient alors une solution limpide et secouer pendant 15 secondes supplémentaires.

- déterminer la date de péremption de la solution buvable en comptant 64 jours après la préparation, puis l'inscrire sur l'étiquette du flacon. Remettre le flacon dans la boîte puis conserver au réfrigérateur en position verticale. (Figure 19) (41)



Figure 19 : Protocole de préparation de l'Evrysdi® (41)

B. Rôle et implication du pharmacien hospitalier

1. Zolgensma® (*onasemnogene abeparvovec*)

i. Réglementation au niveau de la pharmacie à usage interne (PUI)

Le décret n° 2029-489 du 21 mai 2019 relatif aux PUI décrit les établissements, les structures autorisées à disposer d'une PUI, ainsi que les personnes autorisées à y exercer, les missions et les activités pouvant être réalisée.

Les activités à risque telles que la préparation de doses à administrer de médicaments expérimentaux ou non et la reconstitution de spécialités pharmaceutiques y compris celles concernant les MTI sont soumises à une autorisation par l'Agence Régionale de Santé (ARS) d'une durée de 5 ans. (42)

ii. Définition d'un médicament de thérapie génique et cadre réglementaire

Le Zolgensma® est un médicament de thérapie génique c'est-à-dire qu'il s'agit d'un médicament biologique contenant une substance active contenant un acide nucléique recombinant.

Son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient mais peut également dépendre du produit de l'expression génétique de cette séquence. (43)

Les médicaments de thérapie génique sont également classés sous le terme d'Organisme Génétiquement Modifié (OGM). Les OGM sont définis comme des organismes dont le matériel génétique a été transformé de manière non naturelle par multiplication et/ou recombinaison naturelle. Ils sont soumis à une réglementation européenne régie par la directive 2001/18/CE et le règlement 1829/2003. (44)

Le Zolgensma® est le premier MTI référencé à Tours en janvier 2019. Il a fait l'objet d'une demande d'utilisation d'OGM auprès du Ministère de l'Enseignement supérieur de la Recherche et de l'Innovation (MESRI). La déclaration/demande d'autorisation doit être accompagnée d'un dossier technique, dont le contenu est fixé par l'arrêté du 25 janvier 2022 et doit comporter une évaluation des risques de l'utilisation pour la santé publique et pour l'environnement. (45)

L'avis du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) est requis pour les essais cliniques avec un MTI de type OGM et ceux sous accès précoce. En effet, le Zolgensma® est disponible en France par un accès précoce via le système d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative depuis juin 2019 et depuis mai 2020 en ATU de cohorte dans l'indication de l'AMM. (46)

Les promoteurs des essais cliniques déclarent pour chaque essai les utilisations confinées d'OGM de classe de confinement 1 (risque nul ou négligeable) pour tous les sites impliqués et déposent auprès de l'Agence National de Sécurité du Médicament (ANSM) une demande d'autorisation d'utilisation composée d'un dossier technique ainsi que de la liste des installations. (45)

Par conséquent, le pharmacien hospitalier est impliqué à différents niveaux :

- au niveau de l'activité réglementaire : il faut monter l'intégralité du dossier ainsi que réaliser l'ensemble des demandes (dossier technique, demande d'utilisation des OGM) concernant l'utilisation des OGM.

- Au niveau de l'activité technique : il s'agit ici de mettre en place l'activité au sein de la PUI en déterminant le lieu de la préparation, l'ensemble des équipements nécessaires ainsi que l'appréhension du risque et la mise en place des mesures de précaution.
- Au niveau de l'activité financière : le Zolgensma® est un MTI qui coûte très cher, il faut donc déterminer la prise en charge du médicament ainsi que la rémunération de cette activité au sein de la PUI qui doit être réfléchie et doit répondre aux exigences du promoteur.

iii. Circuit pharmaceutique du Zolgensma® à Tours

Cette partie se base sur un entretien réalisé avec le pharmacien référent des MTI au CHRU Trousseau à Tours ainsi que des documents transmis par la PUI du CHRU Trousseau de Tours.

A Tours, l'activité de préparation et de gestion des MTI se fait sur le site de l'hôpital Trousseau et est gérée par les pharmaciens approbateurs dans le secteur de la recherche clinique et des MTI. Les médecins référents du centre de compétence se trouvent sur le site de Clocheville et ont en charge la prescription du Zolgensma®.

La 1^{ère} étape du circuit pharmaceutique concerne la prescription du Zolgensma® par un des médecins référents sur une ordonnance particulière précisant le nom, prénom, âge, poids, et la date prévue de l'administration. (Annexe 4)

La suite du circuit se déroule directement au sein de la PUI à Trousseau avec l'achat et l'approvisionnement du médicament. Le laboratoire exploitant est Novartis Gene therapy et le médicament est commandé dans le cadre du marché uniHa. Avant la commande, il est nécessaire au préalable d'avoir l'accord de la direction des finances de l'hôpital. Ensuite, Zolgensma® est commandé avec livraison à la pharmacie Logipôle Trousseau (PLT).

Le bon de commande Novartis est complété avec une adresse et un horaire de livraison en jours ouvrés compatibles à une réception dans de bonnes conditions, les initiales et le poids du patient, le nom du pharmacien MTI qui sera présent le jour de la réception.

La commande est signée par le pharmacien des approvisionnements de la PLT ou pharmacien MTI habilité. Il faut prévoir 48h (jours ouvrables) pour la livraison.

Le pharmacien a également la charge de la réception et du stockage. La réception doit se faire dans un délai minimum compatible avec la date d'administration prévue du médicament. A la réception du produit, il faut s'assurer de sa conformité :

- état du flacon : cassé, intact
- aspect du produit
- présence de bris de glace
- conservation à -80°C
- nombre de flacon
- température pendant le transport conforme vérifiée grâce au thermomètre

Le médicament est stocké en attendant sa préparation dans un tiroir spécifique dans le frigo de la PUI étiqueté « biohazard » signifiant danger biologique.

Concernant la préparation, il faut attendre le feu vert médical du médecin référent. Il est nécessaire de remplir au fur et à mesure de la préparation du Zolgensma® la « fiche de préparation d'un médicament hors cancérologie » (annexe 5). Voici le mode opératoire :

- nettoyer le Poste Sanitaire Mobile (PSM), préalablement allumé 15 minutes avant, à l'aide de spray désinfectant.
 - sortir du réfrigérateur le nombre de flacons nécessaires.
 - retirer le capuchon amovible du dispositif d'obturation, essuyer les flacons à l'aide d'une compresse imbibée de désinfectant.
 - faire tourner doucement chaque flacon, ne pas les agiter, ne pas les utiliser si particules ou coloration anormale.
 - connecter une aiguille à la seringue et insérer une prise d'air dans chaque flacon.
 - insérer l'aiguille connectée à la seringue dans un premier flacon, renverser le flacon puis aspirer le volume nécessaire dans la seringue. Répéter cette étape autant de fois qu'il y a de flacon.
 - ajuster le volume final et éliminer l'air de la seringue.
 - reboucher la seringue à l'aide d'un bouchon, l'étiqueter et l'essuyer avec une solution désinfectante.
- Le transférer dans un sachet stérile, l'étiqueter et sceller le sac.
- nettoyer le PSM à l'aide de spray désinfectant (temps de contact = 15 minutes)
 - décontaminer les surfaces et les sols de la ZAC avec un protocole : détergence, rinçage, javellisation.

Les flacons sont remplis avec plus de produit que nécessaire par l'industriel afin de prélever le volume correspondant à la dose prescrite. Il est important de mesurer le volume exact dans la seringue pour délivrer la dose préconisée au patient.

A propos des déchets de préparation, tous les objets en contact avec le liquide doivent être plongés dans un bain de javel à 0,5% pendant 12h puis mis dans une poubelle spécifique des déchets OGM.

Il y a quelques précautions à prendre pour le personnel manipulant. Le port d'équipement de protection individuel est obligatoire pour tout le personnel intervenant tout au long du processus. Il s'agit de port de gants, masque, blouse, lunettes de protection.

En cas d'exposition accidentelle, l'équipe pharmaceutique doit se référer au mode opératoire 646 « Conduite à tenir en cas d'incident avec un médicament de thérapie génique ».

Deux kits de secours en cas d'exposition accidentelle sont présents à la PLT et dans le service de Neuropédiatrie de l'hôpital Clocheville dont la composition est régulièrement vérifiée ainsi que les dates de péremption. (Figure 20) Ces kits contiennent tout le matériel nécessaire pour agir en cas d'incident avec un médicament de thérapie génique ainsi que les consignes à suivre en cas de déversement accidentel, de projection oculaire ou cutanée, de coupure/piqûre avec du matériel souillé ou de contact avec les gants ou les vêtements.

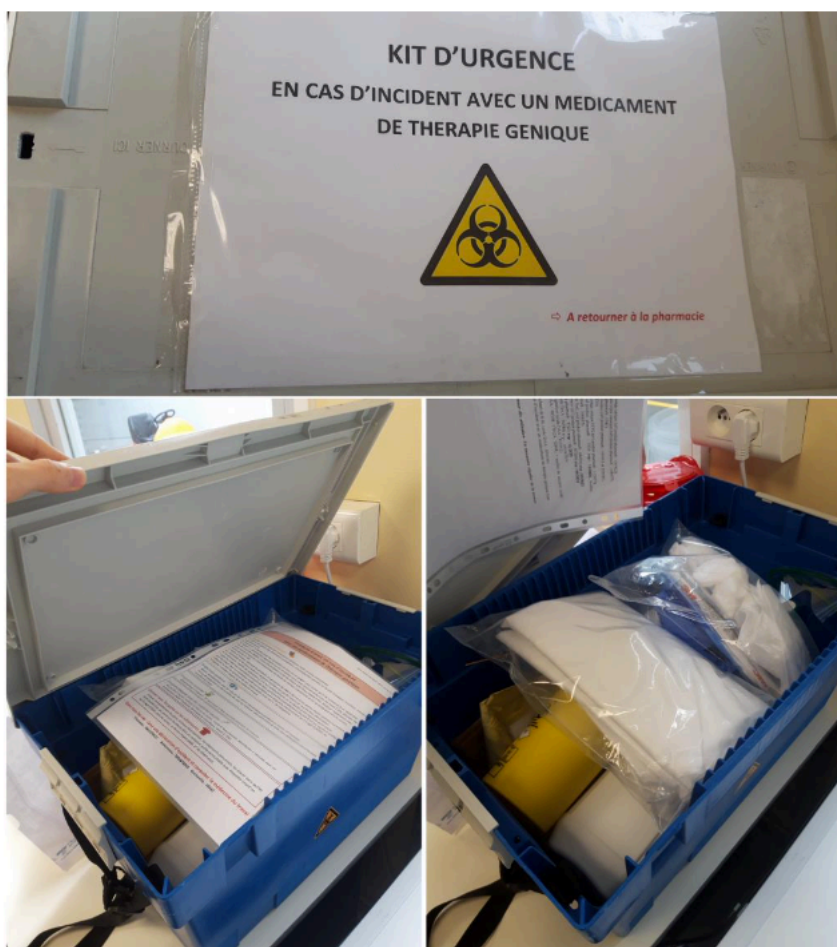


Figure 20 : Kit de secours en cas d'exposition accidentelle à un médicament de thérapie génique (44)

Enfin, le pharmacien est en charge de la dispensation et du transport jusqu'au service de soins. Un des pharmaciens responsables des MTI fait le déplacement de la PLT à l'hôpital Clocheville car la seringue prête de Zolgensma® doit être uniquement délivrée par un pharmacien. L'administration se fera obligatoirement dans les 8 heures suivant la préparation.

Après l'injection du médicament, il faudra informer l'entourage du patient des consignes à suivre pour l'élimination des déchets. C'est-à-dire qu'il faudra mettre en place des séances d'éducation thérapeutique auprès de la famille à propos de la manipulation correcte des selles et des urines du patient, l'hygiène des mains en cas de contact avec les déchets corporels du patient pendant au moins 1 mois après le traitement.

2. Spinraza®

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé exerçant à la pharmacie hospitalière à usage interne (PUI). Le circuit est le suivant :

- avant la mise sous traitement, la pharmacie hospitalière est informée au préalable qu'un patient est susceptible d'être éligible au Spinraza® par le neuropédiatre référent. En effet, puisqu'il s'agit d'un médicament très coûteux, environ 70000€ par injection, la PUI ne stock pas en avance le traitement. Ainsi, le médicament est commandé juste avant l'administration.
- le pharmacien hospitalier passe la commande directement auprès du laboratoire Biogen.
- la dispensation se fait uniquement sur ordonnance nominative.
- l'administration est réalisée au cours d'un séjour hospitalier et non au cours d'une simple consultation.
- concernant la gestion des stocks, celle-ci doit être rigoureuse. Le pharmacien hospitalier à la PUI de Clocheville à Tours et responsable de la neuropédiatrie, a établi un tableau excel pour les 7 patients suivis à Clocheville avec les dates théoriques de venue en fonction de la dernière date d'injection. Il procède à une vérification régulière des dates de venue sur l'agenda afin d'anticiper les commandes.

V. Modification de l'histoire naturelle de l'ASI depuis les nouvelles thérapeutiques

A. Point sur la situation nationale

Au 2 janvier 2023, 1016 patients étaient inclus dans le registre d'ASI du Téléthon dont 504 enfants répartis sur 35 centres dans la France. (Figure 21) La répartition de ces patients selon le traitement administré est illustrée sur la figure 22.

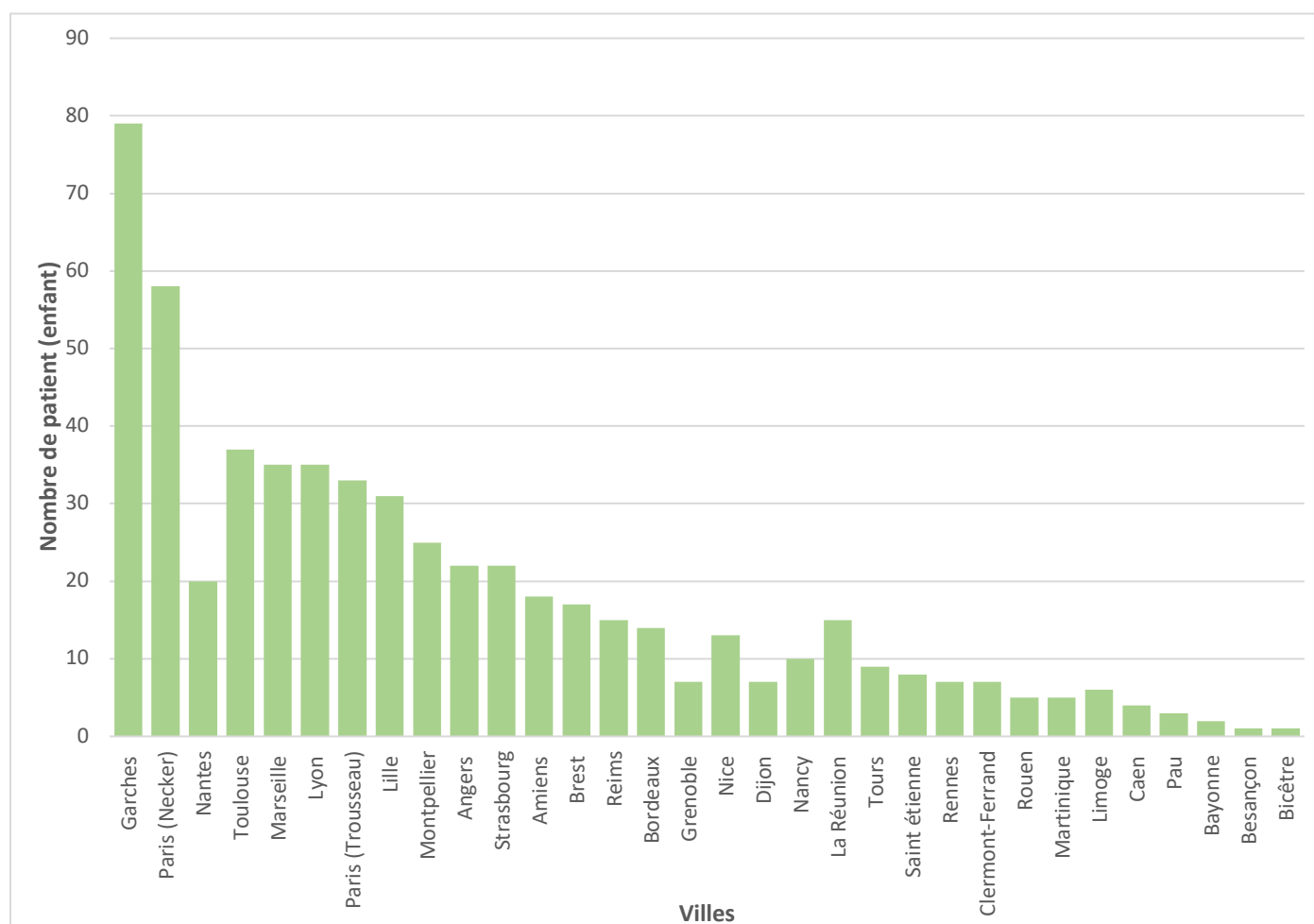


Figure 21 : Répartition des patients enfants atteints d'ASI par ville

Répartition des traitements sur 1016 patients

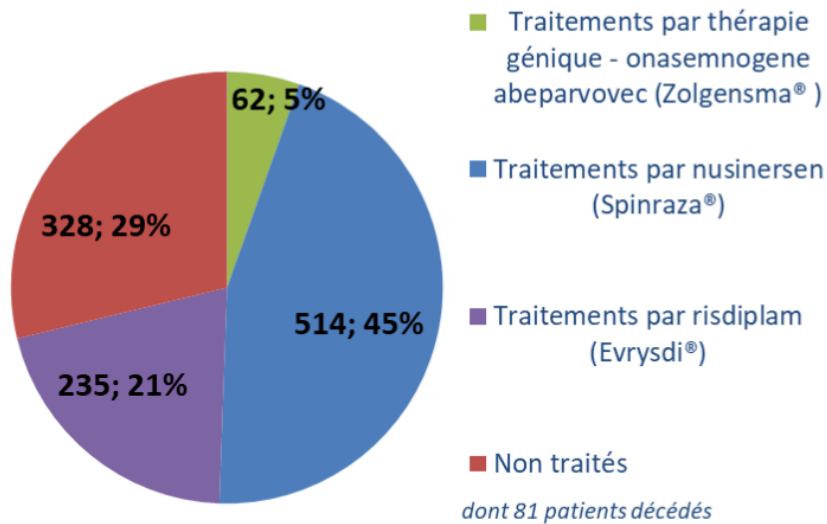


Figure 22 : Répartition des patients (adultes + enfants) selon le traitement administré.

B. Cas récent à l'hôpital Clocheville à Tours

Lors de mon année 5AHU, j'ai pu réaliser un stage au sein du service de neuropédiatrie à l'hôpital Clocheville (CHU Tours). J'ai ainsi eu l'occasion de suivre un cas atteint d'amyotrophie spinale de type I.

1. Antécédents familiaux

Le patient est né de parents consanguins, il a un frère et une sœur qui sont en bonne santé. Dans la famille, l'oncle maternel est tétraplégique avec de légers mouvements des membres supérieurs, déformation des membres inférieurs sans diagnostic étiologique posé.

La famille est originaire de Turquie, elle est arrivée en France juste après la naissance du patient. Il vit avec ses parents, son frère et sa sœur dans un appartement de SOLIHA (solidaire pour l'habitat). La famille ne parle que l'arabe littéraire, et la communication est restreinte en anglais.

2. Histoire de la maladie

Le patient est né le 17 mars 2022, et a été hospitalisé à Clocheville courant avril 2022 à 6 semaines de vie pour hypotonie axiale et périphérique à la naissance. Cliniquement, il est constaté un nourrisson très plégique avec uniquement des mouvements distaux des membres supérieurs dans le plan du lit. Le contact

est excellent mais la poursuite oculaire complète n'est pas possible en raison d'une incapacité à effectuer des rotations de la tête. Le tiré assis confirme l'hypotonie axiale majeure. Les réflexes ostéotendineux sont absents et il a des fasciculations linguales importantes. L'atteinte motrice sévère contraste avec l'absence de trouble bulbaire ou respiratoire.

A la vue des symptômes, l'ASI a été rapidement suspectée. Se mettent alors en place des examens complémentaires avec notamment un test génétique fait en urgence et envoyé au laboratoire de génétique de Rouen. Les résultats sont obtenus après 5 jours et confirme la délétion homozygote SMN1 avec 2 copies du gène SMN2. Le diagnostic d'ASI de type I est alors posé.

Le patient est éligible à la thérapie génique par Zolgensma® et suite à la réunion pluridisciplinaire, la décision est prise de traiter le patient avec ce traitement. L'injection a eu lieu le 12 mai 2022.

Il n'y a pas eu de complication liée à la thérapie génique de manière précoce. Un traitement préventif par corticoïdes par voie orale a été mis en place.

Rapidement, on a pu constater une légère amélioration clinique de l'amyotrophie. Cependant, à 4 mois, l'hypotonie axiale persiste avec des mouvements spontanés des membres supérieurs plus que des membres inférieurs, il ne tient pas sa tête.

A 4 mois et demi, le patient est pratiquement capable de tenir sa tête.

Du 9 au 14 juin 2022, le patient a été hospitalisé en unité de soin continu pour bronchiolite à rhinovirus avec pneumopathie d'inhalation. Devant une prise de poids compliquée, le patient a été mis sous nutrition entérale car la prise au biberon était difficile.

Il a été de nouveau hospitalisé fin juin 2022, pour la mise en place d'une VNI nocturne. Cet appareillage est très bien toléré et a permis une reprise alimentaire des biberons, la nutrition entérale a donc été retirée.

En août 2022, sur le plan neurologique, le patient était capable de :

- maintenir sa tête pendant quelques secondes avec de légers mouvements latéraux pour suivre du regard, et redresser légèrement la tête lorsqu'il est penché en avant.
- décoller les bras et les épaules du lit lorsqu'il est en position sur le dos, mouvements des membres supérieurs dans tous les plans.
- porter sa main à sa bouche pour téter, tient le doigt de façon efficace de la main gauche.
- bouger pratiquement que les extrémités des membres inférieurs, le reste du membre ne décolle pas du plan du lit mais il commence à plier le genou dans le plan du lit.

Le patient a présenté plusieurs épisodes de détresse respiratoire cet hiver liés à des infections virales respiratoires. Il a été hospitalisé le 26 janvier 2023 en unité de soins continu à Clocheville pour adaptation des réglages de la VNI avec une bonne tolérance des séances de Cough Assist® qui sont maintenues pour ses périodes de décompression.

Depuis cette hospitalisation, il présente beaucoup moins de signes de lutte respiratoire avec seulement la persistance d'une polypnée et d'un discret tirage sous costal. En revanche, la prise alimentaire reste difficile avec une très faible prise alimentaire par voie orale qui est systématiquement complétée par une alimentaire sur la sonde naso-gastrique. De plus, un corset siège est en cours de fabrication.

Son évolution sur le plan psychomoteur a été récapitulé dans le tableau 5.

Tableau 5 : Évolution du développement psychomoteur en fonction de l'âge du patient

Développement psychomoteur	A la naissance	A 1 mois	A 4 mois	A 6 mois	A 10 mois
Motricité globale	Hypotonie axiale et périphérique		Persistance de l'hypotonie axiale, mouvements spontanés des membres supérieurs plus des membres inférieurs		Meilleur port de la tête, tourne la tête à gauche et à droite, se tient sur le coté. Coté gauche plus tonique que le coté droit, mouvements amples du bras gauche et quelques mouvements du bassin
Motricité fine			N'attrape pas les objets	Met ses mains à sa bouche, il peut têter son pouce	Met ses mains à la bouche, tête son pouce de manière bilatérale avec préférence pour le coté gauche
Langage			Gazouille	Commence à babiller	
Interactions sociales		Sourire en réponse aux interactions, et bon suivi oculaire		Réagit à son prénom, bon contact visuel	

VI. Discussion et conclusion

Ce travail a permis de démontrer la place importante et grandissante du pharmacien dans cette pathologie complexe qu'est l'amyotrophie spinale infantile.

Grâce au questionnaire établi et diffusé aux pharmacies d'officines concernées par la dispensation de l'Evrysdi® en Indre et Loire, nous avons pu percevoir le ressenti direct des pharmaciens qui font face à cette nouvelle mission. Le passage de la délivrance de ce nouveau médicament de l'hôpital à l'officine de ville s'est fait assez facilement grâce à l'accompagnement mis en place par la PUI de Clocheville et le Laboratoire Roche. Le contact direct de la pharmacie hospitalière à la pharmacie d'officine ainsi que les fiches d'information pour la préparation du médicament aident le pharmacien d'officine dans cette nouvelle mission. La transition a pu se faire dans de bonnes conditions grâce aux dispositifs mis en place.

Le faible nombre de pharmacies interrogées est la principale limite de cette étude. Seul 21% des patients atteints d'ASI sont traités par Evrysdi®. De plus, seulement 35 centres sont recensés en France pour prescrire ces nouveaux MTI. Cette étude pourrait avec l'aide de la PUI s'étendre sur le territoire national afin d'interroger les autres pharmacies d'officine.

Cependant, notre échantillon de trois pharmacies d'officine montre tout de même une certaine variabilité concernant la mise en place de cette mission. En effet, même si les pharmaciens ont tous reçu les mêmes informations, chaque pharmacien décide de les mettre en œuvre comme il le souhaite dans la limite de respecter certaines précautions imposées telles que le port de protections (gants, masques), le lieu de préparation, le mode de conservation, sa durée de conservation, etc.

Ensuite, le rôle du pharmacien hospitalier est majeur en ce qui concerne la thérapie génique par Zolgensma®. En effet, il est en charge de la commande, de la bonne réception du produit, de sa préparation, de sa livraison dans le lieu d'injection et de l'information des équipes sur les précautions d'administration et de protection. La thérapie génique va prendre une place de plus en plus importante dans le traitement de l'ASI. En effet, une étude est en cours (DespiSMA) dans les régions grand Ouest et grand Est pour la mise en place du dépistage néonatal. Ce projet consiste à dépister à la naissance de chaque nouveau-né la délétion SMN1 lors de la procédure du dépistage standard sur buvard. Les nouveaux nés porteurs de cette délétion

et ayant moins de 4 copies SMN2 pourront être traités en pré symptomatique. L'étude SPR1NT, actuellement en cours, montre que le traitement par ZolgensMA[®] chez des nouveaux nés avant l'apparition de tous symptômes est d'une efficacité supérieure que lorsque le traitement est injecté plus tard. Ce traitement va donc probablement être de plus en plus prescrit, rendant l'implication du pharmacien dans cette maladie indispensable.

En conclusion, l'ASI est une maladie complexe, génétique, neurodégénérative et neuromusculaire dont l'évolution naturelle a été totalement modifiée par les médicaments de thérapie innovante. Aujourd'hui, les trois traitements disponibles ont tous obtenu l'AMM et sont accessibles à l'hôpital ou à l'officine rendant le rôle du pharmacien très important à différents niveaux.

Au-delà de ces MTI, il s'agit également de prendre en charge le patient dans son intégralité afin de le soulager dans ses symptômes et de limiter également les conséquences que la maladie pourrait avoir sur le corps. Dès le diagnostic d'ASI posé, une prise en charge des fonctions motrices, respiratoires, et les difficultés à s'alimenter qui peuvent en découler est rapidement mise en place.

Grâce à ces nouveaux MTI, ainsi qu'une prise en charge globale et pluridisciplinaire, et à des contrôles réguliers et un suivi étroit, l'évolution naturelle de l'amyotrophie spinale tous types confondus va être transformée dans les années à venir. De nombreuses études sont en cours sur l'évaluation motrice, respiratoire, nutritionnelle et orthopédique des patients traités par chaque traitement.

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 6 avril 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : SSAS2208335A

Le ministre de l'économie, des finances et de la relance et le ministre des solidarités et de la santé,
Vu le code de la santé publique ;
Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-17, R. 163-2 à R. 163-14 et R. 160-8 ;
Vu les avis de la commission de la transparence,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe.

Art. 2. – Le présent arrêté prend effet à compter du quatrième jour suivant la date de sa publication au *Journal officiel*.

Art. 3. – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que son annexe au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 6 avril 2022.

*Le ministre des solidarités
et de la santé,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*
N. LABRUNE

*Le ministre de l'économie,
des finances et de la relance,*
Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*
N. LABRUNE

*La sous-directrice de la politique
des produits de santé et de la qualité
des pratiques et des soins,*
H. MONASSE

ANNEXE

(10 inscriptions)

1. Sont inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux les spécialités suivantes, pour lesquelles la participation de l'assuré est supprimée au titre du premier alinéa de l'article R. 160-8 du code de la sécurité sociale.

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont, pour les spécialités visées ci-dessous, celles qui figurent à l'autorisation de mise sur le marché à la date de publication du présent arrêté.

Code CIP	Présentation
34009 302 126 5 3	GONAL-F 150 UI/0,25 ml (11 microgrammes/0,25 ml), (folitropine alfa), solution injectable en stylo prérempli (B/1 + 4 aiguilles) (laboratoires MERCK SERONO)
34009 302 360 8 6	MAVIRET 50 mg/20 mg (glécaprévir, pibrentasvir), granulés enrobés en sachet PET/alu/PE (B/28) (laboratoires ABBVIE)

Code CIP	Présentation
34009 301 907 8 4	XOSPATA 40 mg (giltérinib), comprimés pelliculés (B/84) (laboratoires ASTELLAS PHARMA SAS)

2. Est inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux la spécialité suivante.

La seule indication thérapeutique ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie est, pour la spécialité visée ci-dessous :

- traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, type 2 et type 3.

Code CIP	Présentation
34009 302 293 8 5	EVRYSDI 0,75 mg/ml (risdiplam), poudre pour solution buvable en flacon verre + 1 adaptateur pour flacon + 2 seringues réutilisables de 6 ml + 2 seringues réutilisables de 12 ml (B/1) (laboratoires ROCHE)

3. Est inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux la spécialité suivante.

La seule indication thérapeutique ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie est, pour la spécialité visée ci-dessous :

- traitement de l'œsophagite à éosinophiles (OeE) chez les adultes (âgés de plus de 18 ans) uniquement chez les patients non répondeurs aux IPP.

Code CIP	Présentation
34009 302 001 9 3	JORVEZA 1 mg (budésonide), comprimés orodispersibles (B/90) (laboratoires DR FALK PHARMA SAS)

4. Est inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux la spécialité suivante.

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont, pour la spécialité visée ci-dessous, celles qui figurent à l'autorisation de mise sur le marché à la date de publication du présent arrêté à l'exception de la rhinite allergique.

Code CIP	Présentation
34009 302 434 4 2	KENACORT RETARD 40 mg/1 ml (triamcinolone), suspension injectable, 1 ml en flacon verre muni d'un bouchon en caoutchouc butyle (B/1) (laboratoires BRISTOL-MYERS SQUIBB)

5. Sont inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux les spécialités suivantes.

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont, pour les spécialités visées ci-dessous, celles qui figurent à l'autorisation de mise sur le marché à la date de publication du présent arrêté.

Code CIP	Présentation
34009 302 382 5 7	MOVIPREP ORANGE, poudre pour solution buvable, 1 sachet papier polyéthylène basse densité (PEBD) aluminium de poudre A de 112g et 1 sachet papier polyéthylène basse densité (PEBD) aluminium de poudre B de 11 g (laboratoires NORGINE SAS)
34009 301 932 6 6	TOLAK 40 mg/g (fluorouracile), crème, 20 g en tube (laboratoires PIERRE FABRE DERMATOLOGIE)
34009 302 198 5 0	XARELTO 1 mg/ml (rivaroxaban), granulés pour suspension buvable, 100 ml en flacon (laboratoires BAYER SANTE)
34009 302 198 6 7	XARELTO 1 mg/ml (rivaroxaban), granulés pour suspension buvable, 250 ml en flacon (laboratoires BAYER SANTE)

Courrier de liaison entre Centre de Référence Maladies Rares – Amyotrophie spinale et le pharmacien d'officine

A [Nom de la ville], le JJ/MM/AAAA,

A l'attention du pharmacien,
Madame [Nom Prénom] / Monsieur [Nom Prénom]

Je vous informe que l'enfant [Prénom Nom] âgé(e) de [X] ans, avec un poids de [XX kg] est traité(e) par EVRYSDI[®] (risdiplam) depuis le [JJ/MM/AAAA] dans le cadre de la prise en charge de son amyotrophie spinale.

Vous trouverez ci-dessous les coordonnées de la famille de [Prénom du patient] :

- Nom et prénoms des parents/ responsables légaux :
- Numéro de téléphone mobile :
- Numéro de sécurité sociale pour la prise en charge :

EVRYSDI[®] (risdiplam) est désormais disponible en pharmacie d'officine. La famille de [Prénom du patient] souhaiterait que son traitement soit délivré par votre pharmacie*. Je vous contacte afin de nous coordonner pendant cette période de transition de quelques jours pour faciliter le relais Hôpital - Ville dans l'intérêt de [Prénom du patient].

EVRYSDI[®] (risdiplam) est un médicament soumis à prescription hospitalière et doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement et le suivi de l'amyotrophie spinale.

Pour toutes les modalités pratiques, je me permettrai de vous contacter.

Informations utiles :

- ✓ Prescription initiée par le Dr [Nom du prescripteur]
- ✓ Centre :
- ✓ Date souhaitée pour le début du traitement :/...../.....
- ✓ Contact utile à la Pharmacie Hospitalière :
 - Nom, Prénom :
 - Téléphone :
 - E-mail :

Je vous remercie de l'attention que vous porterez aux informations sur ce traitement et vous prie de croire, [Madame/Monsieur], en l'expression de mes meilleures salutations.

Signature

Tampon du prescripteur ou du centre de référence


▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur signalement-sante.gouv.fr.

*Pour toute commande d'EVRYSDI[®], veuillez vous adresser à vos grossistes répartiteurs

QUESTIONNAIRE CONCERNANT LA PRÉPARATION DE L'EVRYSDI® EN OFFICINE

- ☐ Connaissez vous l'indication de l'Evrysdi® ? Est ce que vous aviez déjà entendu parler de cette pathologie avant ?
- ☐ Comment avez-vous été prévenu de la préparation + dispensation en pharmacie de ville de l'Evrysdi® ?
- ☐ Avez-vous reçu un protocole de préparation ?
- ☐ Qui dans l'équipe s'occupe de la préparation de ce médicament ?
- ☐ Avez vous un endroit spécifique pour faire la reconstitution ?
- ☐ Effectuez vous un double contrôle lors de la préparation ?
- ☐ Comment s'effectue la traçabilité ?
- ☐ Prenez vous des précautions particulières (masque, gant, etc) ?
- ☐ Etes-vous au courant du risque tératogène du médicament pour le patient ainsi que pour la personne qui reconstitue le flacon ?
- ☐ Quel temps au total cette préparation vous prend-elle par mois ?
- ☐ Cette nouvelle mission représente-t-elle une contrainte pour vous ? Si oui, dans quelle mesure ?

Annexe 4 : Formulaire de prescription, suivi et traçabilité des MTI

	Formulaire de prescription, suivi et traçabilité des MTI	Pôle Santé Publique et Produits de Santé
---	---	---

1. PRESCRIPTION (*=> à remplir par le médecin neurologue et à transmettre à la pharmacie*)

Nom : _____ Prénom : _____ IPP _____ Né(e) le : _____
 Poids : _____ kg ; Date de la mesure du poids : _____
 RCP : ____/____/____
 UF : _____ Date prévue de l'administration : _____

ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec)
☐ Amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1
☐ SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2

Date : _____ Prescripteur : _____ Signature : _____

2. RECEPTION DU TRAITEMENT ET VALIDATION DE SA CONFORMITE (*=> à remplir par la pharmacie et à transmettre au service de neuropédiatrie*)

Date de réception : _____ Heure de mise au réfrigérateur : _____
 Réception : ☐ Conforme ☐ Non-conforme

Nom du Pharmacien PUI : _____ Nom du Pharmacien PUI vérificateur : _____

3. CONFIRMATION DE L'HORAIRE DE DISPENSATION (*=> à remplir par le service de neuropédiatrie et à transmettre à la pharmacie*)

Date de l'injection : _____
 Heure de dispensation souhaitée : _____

Nom Médecin Neurologue _____
 Signature : _____

4. PREPARATION ET DISPENSATION (*=> à remplir par la pharmacie*)

☐ Confirmation du feu vert médical

Date : _____ N°ordonnancier : _____
 Heure de sortie des flacons du réfrigérateur (= début de préparation) : _____
 Heure de fin de préparation : _____
 N°lot des flacons utilisés : _____ Date d'expiration de la préparation : _____


Dispensation et d'acheminement :
 Heure de départ PUI : _____ Nom du/des pharmacien(s) PUI : _____ et _____

Réception en main propre dans le service de neuropédiatrie :
 Heure : _____ Nom IDE/Médecin : _____ Signature : _____

5. ADMINISTRATION (*=> à remplir par le service de neuropédiatrie et à transmettre à la pharmacie*)

IDE : _____ Signature : _____ Date administration : _____

Annexe 5 : Fiche de préparation du Zolgensma®

	Fiche de préparation d'un médicament hors cancérologie	Pôle Santé Publique et Produits de Santé
---	---	---

N°ordonnancier : Préparatoire ☐ stérile ☐ non stérile ☒ MTI

Nom du médicament : ZOLGENSMA® : (onasemnogene abeparvovec), 2 x 10 ¹³ génomes de vecteurs/mL	
Laboratoire : AveXis Netherlands B.V	
Prescripteur :	Nom du patient :
Service : Neuropédiatrie	IPP :
Date et heure de début de décongélation : → Décongélation > 8h <input type="checkbox"/> OK	
Date et heure de sortie du réfrigérateur (= début de préparation) :	

Poids de l'enfant = kg
Dose à préparer = 1,1 x 10¹⁴ copies de génome du vecteur/kg
Volume total à prélever (se rapporter à l'abaque fourni par le laboratoire) = mL

ZOLGENSMA® 6,6 x 10 ¹⁴ vg, 33 mL					
Matériel	Quantité	N° de lot	Date de péremption	Sortie PHARMA	
Zolgensma®, sol pour injection IV, flacon 5,5 mL				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NA
Zolgensma®, sol pour injection IV, flacon 8,3 mL				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NA
Seringue de 50 mL				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NA
Prise d'air				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NA
Aiguille de 21G				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NA
Compresse stériles				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NA
Bouchon				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NA
Champ stérile				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NA

Mode opératoire :

- Nettoyer le PSM, préalablement allumé 15 minutes avant, à l'aide de FB Spray,
- Sortir du réfrigérateur le nombre de flacons de Zolgensma® nécessaire,
- Retirer le capuchon amovible du dispositif d'obturation des flacons, essuyer les flacons à l'aide d'une compresse imbibée de FB Spray, peler les consommables nécessaires,
- Faire tourner doucement chaque flacon, ne pas les agiter, ne pas les utiliser si particules ou coloration anormale,
- Connecter une aiguille à la seringue et insérer une prise d'air dans chaque flacon,
- Insérer l'aiguille connectée à la seringue dans un premier flacon, renverser le flacon puis aspirer le volume nécessaire dans la seringue.
- Répéter l'étape 6 pour autant de fois que nécessaire selon le nombre de flacon,
- Ajuster le volume final et éliminer l'air de la seringue,
- Reboucher la seringue à l'aide d'un bouchon, l'étiqueter et l'essuyer avec une solution désinfectante. La transférer dans un sachet stérile, l'étiqueter et sceller le sac,
- Nettoyer le PSM à l'aide de FB Spray (temps de contact = 15 minutes)
- Décontaminer les surfaces et les sols de la ZAC avec un protocole : détergence, rinçage, javellisation.

Stabilité et conditions de conservation de la préparation : 8 h à température ambiante et à l'abri de la lumière

	Rédaction	Vérification	Fabrication	Libération
Date, nom et signature				


Pharmacie CHRU TOURS, avenue de la république
37170 Chambray-lès-Tours
ZOLGENSMA® Laboratoire : AVEXIS

Nom et IPP du patient :

N° ordonnancier :
Date de fabrication :

Médicament : Onasemnogene abeparvovec, - Seringue
Dose Volume
Voie d'administration : IV
Date d'administration :
Exp : àh

Conservation T° ambiante **NE PAS AVALER**

Médicament de thérapie génique 

Etiquette à conserver


Pharmacie CHRU TOURS, avenue de la république
37170 Chambray-lès-Tours
ZOLGENSMA® Laboratoire : AVEXIS

Nom et IPP du patient :

N° ordonnancier :
Date de fabrication :

Médicament : Onasemnogene abeparvovec, - Seringue
Dose Volume
Voie d'administration : IV
Date d'administration :
Exp : àh

Conservation T° ambiante **NE PAS AVALER**

Médicament de thérapie génique 

Etiquette à coller sur la seringue

VII. Sources webographiques

1 bis. Document « Lumière sur l'amyotrophie spinale infantile ou SMA, une maladie du motoneurone » Together in SMA with Biogen (cité le 30 juin 2022)

1. AFM Téléthon Amyotrophie spinale proximale liée à SMN1 [Internet]. AFM Téléthon. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/amyotrophie-spinale-proximale-liee-smn1>

2. Les différents types d'amyotrophies spinales proximales [Internet]. VIDAL. [cité 7 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/amyotrophies-spinales-proximales/types.html>

3. Transmission.pdf [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/ExternData/InfoTransmission-Dreamweaver/Transmission.pdf>

4. Amyotrophie spinale | Gène SMN1 et protéine SMN [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: https://care.togetherinsma.fr/fr_FR/home/introduction-to-sma/smn1-gene.html

5. Amniocentèse - Préparation, précautions et conclusions de l'examen [Internet]. Santé sur le Net, l'information médicale au cœur de votre santé. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/examens-medicaux/amniocentese/>

6. Choriocentèse [Internet]. medical. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://tpe-grossesse2015.wixsite.com/medical/choriocentse>

7. Amyotrophie spinale [Internet]. LaSante.net. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://lasante.net/fiches-conseil/pathologies/amyotrophie-spinale.htm>

8. Amyotrophie spinale [Internet]. LaSante.net. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://lasante.net/fiches-conseil/pathologies/amyotrophie-spinale.htm>

9. Amyotrophie spinale | Signes et symptômes enfants [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: https://care.togetherinsma.fr/fr_FR/home/introduction-to-sma/sma-symptoms/sma-symptoms-children.html
10. Amyotrophie spinale | Signes et symptômes enfants [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: https://care.togetherinsma.fr/fr_FR/home/introduction-to-sma/sma-symptoms/sma-symptoms-children.html
11. amyotrophie_spinale_infantile_-_pnds.pdf [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/amyotrophie_spinale_infantile_-_pnds.pdf
12. SEMIOLOGIE DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR Principes généraux - ppt télécharger [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/506524/>
13. Gonzalves S. Orthèse Cruro-pédieuse [Internet]. Chabloz orthopédie. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://chabloz-ortho.com/fr/orthese-cruro-pedieuse/>
14. Gonzalves S. Orthèse Suro-pédieuse [Internet]. Chabloz orthopédie. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://chabloz-ortho.com/fr/orthese-2/membre-inferieur/orthese-suro-pedieuse/>
15. Corset garchois [Internet]. Beteille Orthopedie. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://beteille-orthopedie.com/corsets-de-traitement/110-corset-garchois.html>
16. corsets sièges personnalisés - Nos produits - NEUT [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.neut.fr/fr/nos-produits/product/corsets-sieges-personnalises.html>
17. uncategorized-Compressed-File-SMA-Brochure-v2L-French1-min.pdf [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2021/02/uncategorized-Compressed-File-SMA-Brochure-v2L-French1-min.pdf>
18. Ventilation non invasive (VNI) | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/ventilation-non-invasive-vni>
19. Amyotrophie spinale | Soins respiratoires [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: https://hcp.togetherinsma.fr/fr_FR/home/critical-issues/respiratory.html

20. tracheotomie.pdf [Internet]. [cité 7 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/sites/interhug/files/documents/tracheotomie.pdf>
21. Bipap A30 - VNI assistance respiratoire avec humidificateur [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.humanairmedical.com/produit/bipap-a30-83.html>
22. DM d'aide à la toux avec mode percussion [Internet]. 770151. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.mediflux.fr/106-dm-d-aide-a-la-toux-avec-mode-percussion>
23. Soins du patient trachéotomisé à domicile [Internet]. INFOSA. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://infosa.fr/fiche-formation/soins-du-patient-tracheotomise-a-domicile/>
24. Comment soigne-t-on les amyotrophies spinales proximales ? [Internet]. VIDAL. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/amyotrophies-spinales-proximales/traitements.html>
25. Les Services d'Éducation Spéciale et de Soins à Domicile : SESSAD [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.mdp13.fr/demarches/Pages/SESSAD.aspx>
26. PPRE, PAI, PAP, PPS : en quoi consistent les différentes possibilités d'appui à la scolarisation ? [Internet]. Mon Parcours Handicap. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.monparcourshandicap.gouv.fr/scolarite/ppre-pai-pap-pps-en-quoi-consistent-les-differentes-possibilites-dappui-la-scolarisation>
27. Lemoine M, Gomez M, Grimaldi L, Urtizberea JA, Quijano-Roy S. Le registre national SMA France : des résultats déjà encourageants. médecine/sciences. 1 nov 2021;37:25-9.
28. AFM Téléthon Le Spinraza® dans la SMA [Internet]. AFM Téléthon. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/fr/le-spinraza-dans-la-sma>
29. SPINRAZA 12 mg sol inj - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.proxy.scd.univ-tours.fr/medicament/spinraza_12_mg_sol_inj-181979.html#pharmacodynamie

30. spinraza-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_fr.pdf
31. Erreur d'administration par injection intrathécale au lieu de la voie intraveineuse - « Never Event voie intrathécale » - Quels dispositifs médicaux utiliser ? [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/ITH/co/2_voies_peridurale_et_intrathecale.html
32. AFM Téléthon SMA : l'Evrysdi® arrive en pharmacie ! [Internet]. AFM Téléthon. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/fr/actualites/sma-levrysdir-arrive-en-pharmacie>
33. EVRYSDI (risdiplam) : nouveau principe actif dans l'amyotrophie spinale, disponible en pharmacie d'officine [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29170-evrysdi-risdiplam-nouveau-principe-actif-dans-l-amyotrophie-spinale-disponible-en-pharmacie-d-officine.html>
34. EVRYSDI 0,75 mg/ml pdre p sol buv - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.proxy.scd.univ-tours.fr/medicament/evrysdi_0_75_mg_ml_pdre_p_sol_buv-224445.html#pharmacodynamie
35. Présentation - Filnemus [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.filnemus.fr/qui-sommes-nous/presentation>
36. 1137-brochure-marr-zolgensma-a5-ocrise.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/01/28/1137-brochure-marr-zolgensma-a5-ocrise.pdf>
37. Thérapie génique · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/therapie-genique/>
38. zolgensma-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_fr.pdf
39. DICOM_Jocelyne.M, DICOM_Jocelyne.M. Syndrome hémolytique et urémique (SHU) [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/syndrome-hemolytique-et-uremique-shu>

40. Maladies rares – Nouveau médicament en ville - risdiplam (EVRYSDI®) [Internet]. USPO. 2022 [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <https://uspo.fr/maladies-rares-nouveau-medicament-en-ville-risdiplam-evrysdi/>
41. 2022-05-03-evrysdi-dispositif-daccompagnement-du-passage-en-ville.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <https://uspo.fr/wp-content/uploads/2022/04/2022-05-03-evrysdi-dispositif-daccompagnement-du-passage-en-ville.pdf>
42. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019-489 mai 21, 2019.
43. Définitions | AFMPS [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.afmps.be/fr/definitions>
44. Archive des Bibliothèques universitaires de Nantes [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show/show?id=e5eea5f6-0ee1-4c1f-9246-82e3c6daafb7>
45. Médicaments composés d’OGM - déclarations d’utilisation confiné - ANSM [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/chercheur/medicaments-composes-dogm-declarations-dutilisation-confinee-ou-demande-dautorisation-de-dissemination-volontaire>
46. zolgensma_23092020_transcription_ct18743.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/zolgensma_23092020_transcription_ct18743.pdf

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) **RANGDE Charlotte**

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

21602573

39

N° Étudiant :

N° Thèse :

Nom et Prénom : **RANGDE CHARLOTTE**

Sujet : **L'AMYOTROPHIE SPINALE INFANTILE : LES NOUVELLES THERAPIES**
INNOVANTES ET L'IMPLICATION DU PHARMACIEN DANS CETTE
PATHOLOGIE

16/06/2023

Tours, le :

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Signature(s)

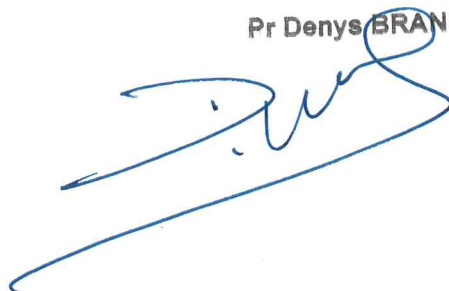
Dr GUICHARD Marine
Chef de Clinique Assistant
Neuropédiatrie
Hôpital Cléocheville - CHU Tours



Vu et Transmis :

Le Doyen Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



Nom et prénom de l'étudiant : RANGDE Charlotte

Thèse n° : 39

TITRE DE LA THESE

L'AMYOTROPHIE SPINALE INFANTILE : LES NOUVELLES THERAPIES INNOVANTES ET L'IMPLICATION DU PHARMACIEN DANS CETTE PATHOLOGIE

RESUME DE LA THESE

Face au développement des médicaments dans le traitement de l'amyotrophie spinale infantile (ASI), le pharmacien a un rôle grandissant dans la prise en charge globale de cette pathologie. L'ASI étant une maladie neuromusculaire, génétique et neurodégénérative, il est nécessaire de prendre en considération le patient dans son intégralité afin d'optimiser la prise en charge. Le pharmacien hospitalier joue un rôle primordial dans la préparation et dispensation de la thérapie génique Zolgensma® ainsi qu'au niveau de la commande et de la délivrance du Spinraza®. Le pharmacien d'officine a pour mission de commander, préparer et délivrer l'Evrysdi® en ville.

Au-delà des traitements médicamenteux, on retrouve également une part importante de la prise en charge des fonctions motrices notamment par la kinésithérapie motrice et respiratoire.

En fonction de l'âge de survenu de la maladie, les symptômes seront plus ou moins graves, les atteintes musculaires et articulaires seront plus ou moins marquées et par conséquent les patients pourront, ou non, acquérir la capacité de s'asseoir et/ou la marche.

Ce travail a permis de rassembler l'ensemble des données disponibles aujourd'hui concernant cette pathologie, d'avoir une vision globale de la prise en charge des patients atteints d'ASI, d'identifier et de décrire les nouvelles thérapies innovantes disponibles sur le marché et de mettre en évidence l'implication du pharmacien ainsi que son rôle dans cette maladie.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

MALADIE NEUROMUSCULAIRE, AMYOTROPHIE SPINALE INFANTILE, DEGENERESCENCE, MEDICAMENTS THERAPIES INNOVANTES, PHARMACIEN, PRISE EN CHARGE

JURY

PRESIDENT : M. Daniel ANTIER, Pharmacien, professeur des universités, praticien hospitalier - Tours

MEMBRES :

Dr Laura FOUCAULT-FRUCHARD, pharmacien, maitre de conférences et praticien hospitalier – Tours

Dr Marine GUICHARD, praticien hospitalier - Neurologie pédiatrique - CHRU Tours

Dr Marine PIERSON, pharmacien d'officine - Tours

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : VENDREDI 16 JUIN 2023, FACULTE DE PHARMACIE DE TOURS