



## **285e Atelier International ENMC**

**Lieu :** Hoofddorp, Pays-Bas

**Titre :** Trouble neurodéveloppemental lié à SMN : amyotrophie spinale de type 1 et le cerveau.

**Date :** 31 janvier - 2 février 2025.

### **Organisateurs :**

Prof. S. Quijano-Roy (France), Prof. G. Baranello (Royaume-Uni), Prof. M. Farrar (Australie), Dr. D. Gómez Andrés (Espagne).

### **Jeunes chercheurs (ECR) :**

Dr. R. Garcia-Uzquiano (France), Dr. C. Brusa (Royaume-Uni), Dr. M. Alvarez Molinero (Espagne).

### **Traductions de ce rapport par :**

Français : Dr. R. Garcia-Uzquiano et Prof. N. Deconinck

Espagnol : Dr. M. Alvarez Molinero

Italien : Dr. C. Brusa

Allemand : Prof. U. Schara-Schmidt

Portugais : Dr. J. Ribeiro

Turc : Dr. D. Ardiçlı

Néerlandais : Dr. R. Wadman

Polonais : Dr. M. Mroczek

### **Participants**

Prof. S. Quijano-Roy (France), Prof. G. Baranello (Royaume-Uni), Prof. M. Farrar (Australie), Prof. D. Gómez Andrés (Espagne), Dr. R. Garcia-Uzquiano (France), Dr. C. Brusa (Royaume-Uni), Dr. M. Alvarez Molinero (Espagne), Prof. T. Crawford (États-Unis), Dr. M. Catteruccia (Italie), Dr. J. Ribeiro (Portugal), Prof. U. Schara-Schmidt (Allemagne), Dr. D. Ardiçlı (Turquie), Dr. C. Castiglioni (Chili), Prof. D. Germanaud (France), Dr. M. Scoto (Royaume-Uni), Prof. L. Ouss (France), Prof. T. Gillingwater (Royaume-Uni), Dr. N. Moliterno (Italie), Prof. P. Claus (Allemagne), Prof. B. T. Darras (États-Unis), Prof. I. Desguerre (France), Prof. N. Deconinck (Belgique), Dr. D. Kariyawasam (Australie), Dr. F. Cumbo (Italie), Dr. R. Wadman (Pays-Bas), Dr. M. Mroczek (chercheur de l'association polonaise SMA, Suisse), Dr. Y. Erbas (représentant des patients, Pays-Bas, Belgique), Mme P. Thorman (représentante des patients, Royaume-Uni).

## Contexte et enjeux:

Les progrès remarquables dans le domaine de la prise en charge de l'amyotrophie spinale infantile (ASI) et les innovations thérapeutiques développées ces dernières années ont radicalement changé la survie et le pronostic moteur des patients atteints de cette maladie dégénérative. Cela est particulièrement vrai pour les patients souffrant des formes les plus sévères de la maladie, et pour qui les nouvelles thérapies permettent la survie, l'amélioration ou la stabilisation motrice, une meilleure autonomie respiratoire et/ou de l'alimentation. Par ailleurs la plupart des nourrissons traités à un stade présymptomatique, soit par dépistage néonatal, soit en raison d'antécédents familiaux d'ASI, ne présentent pas de retard dans leur développement moteur ou très peu, ce qui indique que l'efficacité de ces thérapies est meilleure quand le traitement est réalisé avant l'apparition des symptômes causés par la dégénérescence des motoneurones.

Cependant, les cliniciens et chercheurs ont observé qu'une proportion d'enfants traités, malgré une réponse motrice favorable, manifestent de manière inattendue une altération des compétences cognitives et/ou d'interaction sociale au cours des premières années de vie, présentant des capacités de communication diminuées par rapport à leurs pairs, ou des particularités dans leur comportement. À ce jour, on ne connaît pas encore de façon précise la fréquence de ces phénomènes, de même que les domaines les plus touchés, leur cause, ou si les nouveaux traitements de l'ASI pourraient participer dans l'apparition de ces troubles.

Afin d'améliorer la prise en charge et l'accompagnement des patients, il est essentiel de mieux comprendre la nature de ces changements développementaux et d'étudier leur fréquence et leur évolution. Identifier leurs causes et leurs conséquences à long terme permettrait probablement d'améliorer le diagnostic, le traitement, la prise en charge et l'accompagnement des familles. Par conséquent, des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de s'assurer que les enfants atteints d'ASI bénéficient de la meilleure prise en charge possible et optimiser ainsi leur développement.

## Objectifs du workshop :

### 1. Rassembler les experts :

Des cliniciens, scientifiques, chercheurs et représentants d'associations venus de différents pays ont partagé leurs expériences ou leurs recherches sur le développement cérébral dans l'ASI, en particulier des enfants atteints d'ASI de type 1 (ASI 1) ainsi que ceux diagnostiqués par à la naissance (dépistage néonatal, antécédent familial d'ASI).

### 2. Répondre aux préoccupations des parents et mieux comprendre le développement de ces enfants :

Les experts ont examiné les tests de diagnostic utilisés actuellement et suggéré les meilleures méthodes pour évaluer le neurodéveloppement des enfants atteints d'ASI. Cela devrait permettre de répondre aux inquiétudes des parents et des aidants, afin d'améliorer la détection précoce des troubles développementaux.

### 3. Améliorer le soutien et la prise en charge précoces :

Il est essentiel d'établir des recommandations quant aux interventions précoces à mettre en place afin de faciliter le développement cognitif, la communication et prendre en charge les troubles de comportement observés chez les enfants.

### 4. Planifier des futures recherches et collaborations :

La réunion a permis d'identifier les principales limitations dans les connaissances et d'élaborer des lignes de recherche à l'avenir. Cela inclurait la réalisation d'études sur

le développement neuro-cognitif chez des patients atteints d'ASI, afin de mieux définir l'épidémiologie et les outils diagnostiques à utiliser, d'élaborer des guides de bonnes pratiques et de faciliter la recherche sur le diagnostic la prise en charge et les interventions potentielles.

### **Résultats du workshop :**

Les experts ont confirmé qu'une proportion significative des enfants atteints d'ASI 1, suivis par leurs équipes et qui n'auraient pas survécu sans le recours aux nouveaux traitements, présentent des troubles neurodéveloppementaux. Ces manifestations sont variées et peuvent affecter différents domaines comme la communication, l'interaction sociale, le comportement et/ou les capacités cognitives. Des études fondamentales et précliniques récentes renforcent la véracité de ces observations, suggérant qu'un taux faible d'expression de la protéine SMN pourrait avoir un impact dans le développement cérébral du fœtus et jusqu'au début de la vie postnatale.

Les enfants porteurs d'une ou deux copies du gène *SMN2*, symptomatiques ou non ou ceux ayant été pris en charge tardivement semblent être les plus à risque. L'impact des thérapies sur leur neurodéveloppement reste incertain et nécessiterait de recherches supplémentaires.

L'identification précoce de difficultés potentielles et l'orientation rapide vers des spécialistes et rééducateurs semblent essentielles. L'accompagnement de l'enfant et de sa famille pourrait également jouer un rôle central dans l'amélioration du pronostic des enfants concernés, permettant ainsi probablement de moduler les trajectoires développementales des enfants atteints d'ASI.

Le dépistage clinique de ces anomalies de développement a été proposé et les experts ont souligné la nécessité de poursuivre la recherche et la collaboration internationale pour élaborer des recommandations spécifiques en matière de diagnostic et d'interventions possibles. Il a été particulièrement souligné l'importance d'intégrer des évaluations neurodéveloppementales multimodales standardisées dans les registres nationaux afin d'améliorer la collecte de données et ainsi la collaboration scientifique.

### **Impact sur les patients et leurs familles :**

- **Suivi et interventions précoces :**  
De la même façon que d'autres enfants présentant un risque accru de troubles neurodéveloppementaux ou atteints de maladies neurologiques chroniques, les enfants atteints d'ASI doivent bénéficier d'un suivi rapproché, de stratégies préventives et d'interventions précoces, notamment en orthophonie. Les cliniciens doivent être attentifs aux préoccupations des parents et utiliser des outils de dépistage ou d'évaluation disponibles les plus appropriés pour détecter des éventuels troubles neurodéveloppementaux.
- **Interprétation des outils d'évaluation adaptée au contexte :**  
Les tests neurodéveloppementaux standardisés ne sont pas toujours adaptés ni suffisamment précis chez les enfants présentant des déficits moteurs, respiratoires ou des troubles de la déglutition sévères. Plutôt que de se fier uniquement aux résultats d'un test à un instant donné, il est recommandé aux cliniciens d'opter pour un suivi longitudinal afin d'observer l'évolution du développement au cours du temps.

- **Soutien aux familles et sensibilisation :**  
Les associations de patients ont insisté sur l'importance d'informer aux parents des premiers signes suspects de difficultés neurodéveloppementales et de mettre en avant les points forts de leur enfant plutôt que les déficits. Les familles ont besoin d'informations claires, d'un soutien psychologique, d'échanges avec d'autres parents et d'un accès à des interventions efficaces.
- **Impact dans la recherche et collaborations :**  
Les experts internationaux de l'ASI sont d'accord sur l'urgence d'établir des collaborations à l'échelle internationale, afin de mieux comprendre l'épidémiologie des troubles neurodéveloppementaux observés chez ces enfants et de faciliter les recherches fondamentales et cliniques sur les causes du dysfonctionnement cérébral dans l'ASI. L'intégration des points de vue des familles dans ces recherches et la définition de protocoles de prise en charge seront essentielles pour garantir un meilleur accompagnement des enfants atteints d'ASI.

#### **Prochaines étapes :**

Pour approfondir la compréhension des effets de l'ASI sur le développement cérébral, les experts prévoient de :

1. **Partager les conclusions du workshop** – Diffuser les principales conclusions pour sensibiliser aux professionnels et personnes impliquées.
2. **Lancer une enquête en ligne** – Évaluer la prévalence des défis neurodéveloppementaux et analyser leurs caractéristiques et trajectoires afin d'identifier des sous-groupes spécifiques d'ASI.
3. **Élaborer des recommandations diagnostiques et de prise en charge des troubles neurodéveloppementaux dans l'ASI.**
4. **Créer des groupes de travail** – Mettre en place une alliance de recherche afin d'étudier les aspects cliniques et précliniques de l'ASI, notamment le phénotypage détaillé, les outils de diagnostic, l'anatomie cérébrale et l'imagerie, la biologie moléculaire et les biomarqueurs.

Ces initiatives permettront d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'ASI et de promouvoir la recherche scientifique pour mieux comprendre les mécanismes qui influencent le développement cérébral dans l'ASI et comment y remédier.

Un rapport complet sera publié dans la revue *Neuromuscular Disorders* (PDF).