

Livre blanc 2024

Amyotrophie spinale :
Dépister à la naissance
sauve des vies



Avant-propos

“Parfois, les questions sont compliquées et les réponses sont simples.” Dr. Seuss

Il existe plus de 7 000 maladies rares et de nouvelles maladies continuent d’être identifiées. Pour la plupart des personnes atteintes de maladies rares, le chemin vers diagnostic est long et ardu, avec des visites chez de nombreux spécialistes et de multiples erreurs de diagnostic en cours de route.

Les maladies rares touchent des millions de personnes dans le monde, mais beaucoup d’entre elles ne sont pas diagnostiquées ou le sont mal pendant des années. Le diagnostic des maladies rares est difficile et long, ce qui pose des problèmes considérables aux patients, aux familles et aux systèmes de santé.

Un diagnostic rapide et précis est essentiel pour les personnes atteintes d’une maladie rare, car il peut leur permettre d’accéder aux traitements et à des aides adaptées et, en fin de compte, améliorer leur qualité de vie.

La réponse est simple : il est urgent d’inclure la SMA dans le dépistage de tous les nouveau-nés. Le dépistage de la SMA chez les nouveau-nés sauve des vies.

“La vie ne peut être comprise qu’à l’envers, mais elle doit être vécue à l’endroit.” Søren Kierkegaard

L’amyotrophie spinale (SMA) est une maladie rare qui peut être diagnostiquée à la naissance, grâce à un simple test peu coûteux ajouté aux programmes nationaux existants de dépistage néonatal. Après le diagnostic, il existe des options thérapeutiques qui peuvent changer radicalement la vie de la personne atteinte de SMA et de sa famille, et réduire les besoins en matière de soins et d’aide à la vie quotidienne.

Avant-propos

Les personnes atteintes de SMA, diagnostiquées après l'apparition de symptômes ont de lésions irréversibles, et vivent chaque jour avec les effets de cette maladie dévastatrice. En collaboration avec des scientifiques et des experts cliniques, des patients défendent la cause de la prochaine génération de bébés qui naîtront avec la SMA. Cette prochaine génération de personnes atteintes de SMA, qui ne sont pas encore nées, aura la chance et l'opportunité d'avoir une vie différente.

“Un voyage de mille lieues commence par un seul pas.” Lao Tzu

Aujourd'hui, il existe des inégalités en Europe et dans le monde entier en ce qui concerne les nouveau-nés. Dans certaines régions, un bébé sera soumis à un dépistage de plus de 50 maladies rares. Dans d'autres régions, il n'y a que peu ou pas de dépistage. Cette inégalité est intolérable.

Depuis le début de notre action, des progrès considérables ont été réalisés pour inclure la SMA dans les programmes nationaux de dépistage des nouveau-nés dans de nombreux pays. Cependant, des milliers de bébés naissant chaque jour n'ont toujours pas la possibilité d'être dépistés.

Pas à pas, en collaboration avec divers partenaires, nous ferons campagne pour le changement. Le dépistage néonatal de la SMA crée des possibilités et des opportunités pour la vie. Il n'y a pas de temps à perdre.



Marie-Christine Ouillade

Président de l'Alliance pour le dépistage néonatal de la SMA

Table des matières

01	Résumé	7
02	Appel à l'action Recommandations du comité de pilotage de l'alliance	12
03	Auteurs et processus d'écriture	16
04	Introduction	18
05	Comment et pourquoi SMA répond aux critères pour le dépistage néonatal	20
5.1	La SMA est un problème de santé important	21
5.2	Il existe des options de traitement pour les patients atteints de SMA	24
5.3	Un traitement précoce permet d'obtenir de meilleurs résultats : études cliniques	25
5.4	Un traitement précoce permet d'obtenir de meilleurs résultats : des preuves concrètes	27
5.5	Un traitement précoce permet d'obtenir de meilleurs résultats : Résumé	29
5.6	Installations de diagnostic et de traitement de SMA sont disponibles	29
5.7	Il existe un phénomène latent reconnaissable ou stade pré-symptomatique de la SMA	30

5.8	Il existe un test de dépistage néonatal approprié pour SMA	31
5.9	Le dépistage néonatal de la SMA est acceptable pour la population	32
5.10	L'histoire naturelle de la SMA, y compris son L'évolution de la maladie latente vers la maladie diagnostiquée est bien comprise	33
5.11	Il existe une politique commune concernant les personnes à traiter	34
5.12	Coût de la recherche de cas (y compris le diagnostic) par le DNN de la SMA est économiquement équilibrée par rapport aux dépenses possibles pour l'ensemble des soins	35
5.13	La recherche de cas est un processus continu et non un projet "une fois pour "	35
06	Proposition de processus de dépistage néonatal de la SMA	37
6.1	Accès, équité et financement	39
6.2	Sensibilisation, éducation et formation	39
6.3	Pratiques en matière de consentement	40
6.4	Dépistage	40
6.5	Confirmation du diagnostic	41
6.6	Gestion	41
6.7	Suivi	42
6.8	Évaluation du programme de dépistage néonatal et l'assurance qualité	42

07	Le dépistage néonatal de la SMA est nécessaire d'un point de vue éthique	44
7.1	Les droits de l'enfant	45
7.2	Le dépistage néonatal s'applique aux bébés 2 à 3 jours après la naissance	45
7.3	Le dépistage néonatal dans la SMA est un moyen d'assurer l'égalité d'accès à des soins appropriés	46
7.4	Le dépistage des nouveau-nés peut éviter la culpabilité des parents	46
7.5	Il n'y a pas de "droit de ne pas savoir"	47
7.6	Le dépistage des nouveau-nés permet de prendre des décisions éclairées	47
7.7	The risk of false positive or false negative results do not outweigh the benefit of newborn screening in SMA	48
08	Économie de la santé	50
09	Statut du dépistage néonatal de la SMA en Europe	53
10	Expériences hors Europe	55
11	L'histoire de l'alliance pour le dépistage néonatal de la SMA	57
12	Références	61
13	Glossaire des abréviations	70
14	Remerciements	71
15	Déclaration sur les conflits d'intérêts	72

01

Résumé

Dans la Convention des Nations unies relative aux droits de l'enfant, ratifiée par tous les pays européens, l'article 24 fait référence au droit à des soins optimaux. Le dépistage néonatal peut aider à identifier les enfants qui ont particulièrement besoin de soins spécialisés. Ne pas dépister les enfants à la naissance revient à les priver du parcours de soins optimal dont ils peuvent avoir besoin.

Pour connaître l'état actuel du dépistage de la SMA chez les nouveau-nés en Europe, veuillez consulter la page suivante :

www.sma-screening-alliance.org/map

Le dépistage néonatal de la SMA devrait être disponible pour tous les bébés en Europe

Ce document est structuré selon les critères de Wilson et Jungner utilisés pour déterminer si une maladie doit être incluse dans le panel de dépistage néonatal. Étant donné que le dépistage néonatal de la SMA répond à tous les critères établis, le dépistage néonatal de la SMA devrait être mis à la disposition de tous les bébés nés en Europe.

La détection et le traitement précoces de la SMA 5q permettent d'obtenir de meilleurs résultats cliniques pour les bébés et contribuent à réduire la charge de soins pour leurs familles.

1. La SMA est un problème de santé important

- La SMA 5q est une maladie génétique rare dont l'incidence en Europe est de 1 pour 10 000 naissances.
- Historiquement, la SMA était classée en type, fonction de l'âge d'apparition des symptômes et de la fonction motrice maximale atteinte, le type I étant le plus courant et le plus grave.
- Sans traitement, les bébés atteints de SMA de type I n'atteignent généralement pas l'âge de deux ans. La SMA est donc un problème de santé important.
- Depuis l'introduction des traitements de fond, les personnes atteintes de SMA sont classées en fonction de leurs capacités motrices fonctionnelles, par exemple "non assis", "assis" et "ambulant".

2. Il existe des options thérapeutiques validées pour les patients atteints de SMA

- Trois traitements de fond de la SMA sont approuvés et disponibles en Europe.
- Des études cliniques portant sur les trois thérapies modificatrices de la maladie ont démontré qu'un traitement précoce permettait d'obtenir de meilleurs résultats.
- Les données publiées en Allemagne et aux États-Unis confirment les avantages d'un diagnostic et d'un traitement rapides de la SMA après le dépistage chez le nouveau-né.
- Dans l'ensemble, les résultats des essais cliniques et les données vie réelle démontrent que le traitement pré-symptomatique améliore les résultats fonctionnels et peut permettre un développement moteur adapté à l'âge.

3. Des établissements pour le diagnostic et le traitement de la SMA sont disponibles

- Il existe de nombreux établissements de santé en Europe qui fournissent des soins de pointe aux personnes atteintes de SMA.

4. Il existe un stade latent ou pré-symptomatique reconnaissable de la SMA

- Il existe une fenêtre temporelle entre la naissance et l'âge d'apparition des symptômes. Cependant, même avant l'apparition des premiers symptômes, les neurones moteurs peuvent déjà avoir été endommagés.
- Cette "fenêtre d'opportunité" est gâchée lorsque le dépistage néonatal n'est pas disponible.

5. Il existe un test de dépistage néonatal approprié pour la SMA

- Un test sanguin fiable est disponible pour le dépistage néonatal de la SMA.
- Le test identifie une délétion homozygote de l'exon 7 du SMN1.
- La sensibilité de ce test est estimée à 95 % et sa spécificité à près de 100 %. Cela signifie que les faux positifs sont très peu probables.
- Il s'agit d'un test simple, peu coûteux (environ 3 à 5 euros), automatisé et à haut débit

6. Le dépistage néonatal de la SMA est acceptable par la population

- Les études démontrent que le dépistage néonatal SMA est acceptable par la population générale.

7. L'histoire naturelle de la SMA, y compris son évolution de la phase de maladie latente à la phase de maladie diagnostiquée, est connue

- On dispose de suffisamment d'informations sur l'histoire naturelle de la SMA.
- Selon son type, la SMA affecte inévitablement les enfants et entraîne un retard marqué ou un arrêt complet du développement de la fonction neuromusculaire au début de la vie.
- En l'absence de diagnostic et de traitement précoces, les enfants atteints de SMA peuvent souffrir d'un handicap grave, d'une accumulation de comorbidités ou d'un décès prématuré.

8. There is an agreed policy on whom to treat

- Les soins de la SMA ne se limitent pas aux seuls traitements de fond (médicaments de la SMA), mais comprennent également les meilleurs soins de soutien, y compris les traitements non pharmacologiques.
- La prise en charge de la SMA est un processus décisionnel partagé entre les experts de la SMA et les parents de l'enfant.
- La dernière politique en date est issue du 270e atelier international ENMC Consensus for SMN2 genetic analysis in SMA patients, qui s'est tenu du 10 au 12 mars 2023 à Hoofddorp, aux Pays-Bas.

9. Le coût de la recherche des cas (y compris le diagnostic) par le dépistage néonatal de la SMA est économiquement équilibré par rapport aux dépenses possibles pour l'ensemble des soins.

- Le dépistage de la SMA chez le nouveau-né peut être effectué sans frais majeurs, grâce à l'échantillon de sang séché déjà prélevé pour le dépistage néonatal chez le nouveau-né.
- Le coût du dépistage est inférieur au coût de la maladie.
- La détection précoce de la SMA et son traitement rapide peuvent également présenter un avantage financier pour les systèmes de soins, en plus d'améliorer la qualité de vie des enfants traités

10. La recherche de cas est un processus continu et non un projet "une fois pour toutes".

- Une fois qu'un programme de dépistage néonatal de la SMA a été lancé dans un pays, il doit être mis à la disposition de tous les bébés nés dans ce pays à partir de ce moment-là.
- L'introduction du dépistage néonatal de la SMA est une contribution à un système de soins plus inclusif.
- Après avoir établi que le dépistage de la SMA répond aux critères de Wilson & Jungner, le document propose de prendre en considération les points suivants :

11. Proposition de processus de dépistage néonatal de la SMA

- Chaque programme de dépistage néonatal de la SMA doit garantir une information adéquate à tous les parents. En cas de résultat positif, l'équité de l'accès aux soins, y compris un diagnostic clairement défini, la prise en charge et le suivi à long terme de la maladie doivent être garantis par la procédure standard de dépistage chez le nouveau-né.
- Tous les professionnels de santé concernés doivent avoir reçu une formation appropriée pour remplir rôle dans le programme de dépistage néonatal.
- La participation à un programme de dépistage néonatal de la SMA doit être volontaire. Les parents doivent avoir le droit d'y renoncer.
- Un test de dépistage fiable est disponible, sans qu'il soit nécessaire de procéder à une prise de sang supplémentaire.

12. Le dépistage néonatal de la SMA est nécessaire d'un point de vue éthique

- Lorsque l'on discute des avantages et des inconvénients potentiels d'un diagnostic précoce de la SMA, il apparaît clairement que les avantages d'un dépistage précoce l'emportent sur les inconvénients.
- Le diagnostic précoce ne doit pas rester un privilège accessible uniquement à une minorité de familles bien informées et/ou riches. Il est donc éthiquement obligatoire de proposer le dépistage néonatal de la SMA à tous les nouveau-nés dans le cadre du système de soins.
- Les nouveau-nés ont le droit d'être diagnostiqués le plus tôt possible par le dépistage néonatal de la SMA afin de bénéficier de soins optimaux, comme le stipule la Convention des Nations unies relative aux droits de l'enfant.

13. Économie de la santé

- Les interventions relatives aux maladies rares font de plus en plus l'objet d'un examen économique dans le cadre des évaluations des technologies de la santé.
- La volonté de financer est en moyenne plus élevée pour les interventions liées aux maladies rares, y compris l'optimisation du traitement par le dépistage.
- Le traitement étant désormais disponible, de multiples analyses ont démontré le rapport coût-efficacité du dépistage néonatal et l'amélioration de la valeur économique pour les patients, les payeurs et les systèmes de santé.

14. Statut du dépistage néonatal en Europe

- En Europe, des inégalités subsistent : certains bébés, mais pas tous, ont accès au dépistage néonatal de la SMA.
- Des programmes nationaux de dépistage de la SMA chez les nouveau-nés sont mis en œuvre dans une grande partie de l'Europe, et 72 % des nouveau-nés ont accès au dépistage (8 août 2024).
- Pour connaître l'état actuel du dépistage néonatal de la SMA en Europe, veuillez consulter le site suivant : www.sma-screening-alliance.org/map.

15. Expériences hors Europe

- Les États-Unis sont en avance sur l'Europe en ce qui concerne la mise en œuvre du DNN pour la SMA.
- Les 50 états des États d'Amérique procèdent désormais au dépistage de la SMA.
- 100 % des bébés nés aux États-Unis font désormais l'objet d'un dépistage de la SMA.
- L'Australie a introduit le DNN pour la SMA au niveau national.
- À Taïwan, tous les nouveau-nés font l'objet d'un dépistage de la SMA

L'Alliance européenne pour le dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale demande que d'ici 2025, les programmes de dépistage néonatal de tous les pays européens incluent un test de dépistage de l'amyotrophie spinale pour tous les nouveau-nés.



02

Appel à l'action

Recommandations du
comité de pilotage de
l'Alliance

Appel à l'action

Recommandations du comité de pilotage de l'alliance

En 2021, un appel à l'action a été lancé par l'Alliance européenne pour le dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale, une initiative multipartite dirigée par SMA Europe e.V. À l'approche de 2025, l'Alliance est fière des changements intervenus dans les programmes de dépistage néonatal en Europe pour inclure l'amyotrophie spinale.

Les aspirations de l'Alliance européenne pour le dépistage néonatal de la SMA sont alignées sur les objectifs d'autres acteurs clés de l'écosystème en matière de dépistage néonatal :

— Nous prenons en considération la convention des Nations unies sur les droits de l'enfant, ratifiée par tous les États membres de l'UNICEF, qui demande aux gouvernements de garantir des soins optimaux aux enfants.

— Nous reconnaissons l'engagement pris par l'Union Européenne de parvenir à une couverture sanitaire universelle sur son territoire d'ici à 2030.

— Nous saluons les initiatives de détection précoce des maladies héréditaires graves lancées par EURORDIS- Rare Diseases Europe (EURORDIS, 2021) et l'appel à l'action de l'initiative Screen4Rare (IPOPI, 2020) et d'autres consortiums multipartites dirigés par des universitaires et des patients.

— Nous considérons que les programmes de dépistage néonatal en Europe dépistent un nombre très différent de maladies en fonction du pays et parfois de la région.

— Nous insistons sur les preuves évidentes qui confirment que la SMA répond aux critères de l'OMS pour être incluse dans les programmes de dépistage néonatal, afin de garantir un diagnostic précoce et un traitement approprié. Pour la grande majorité des personnes atteintes de SMA, un diagnostic précoce permet d'éviter un handicap grave et la mort dans la petite enfance.

— Nous nous opposons fermement à l'inégalité d'accès au dépistage néonatal de la SMA pour les bébés nés en Europe.

— Nous affirmons que ce manque d'accès au dépistage néonatal de la SMA est en contradiction avec la politique de l'Union européenne visant à garantir et à améliorer la qualité des soins.

— Nous exprimons notre volonté de collaborer et d'unir nos forces avec toutes les parties prenantes concernées afin de garantir de meilleurs soins aux enfants nés avec une SMA, en Europe, dès maintenant.

Par la présente, nous demandons instamment aux décideurs politiques de l'UE de prendre des mesures pour concrétiser les aspirations de l'Alliance européenne pour le dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale (SMA)

“Il n'y a plus de temps à perdre pour les bébés nés avec la SMA - nous demandons des programmes de dépistage de la SMA chez les nouveau-nés dans tous les pays européens au plus tard en 2025.”

02. Appel à l'action

Appel à l'action pour les décideurs politiques au niveau de l'UE

1. Coordonner l'échange de connaissances et de bonnes pratiques sur le dépistage néonatal de la SMA et d'autres maladies rares éligibles, y compris les enseignements tirés des projets pilotes et des programmes nationaux. Tout en reconnaissant la responsabilité des États membres de l'UE dans la garantie d'un accès suffisant aux soins, nous interprétons le principe de subsidiarité en matière de soins de manière à ce que l'UE ait un mandat fort pour favoriser l'égalité d'accès aux soins dans l'ensemble de l'UE.

2. Des programmes de dépistage de la SMA chez le nouveau-né sont en place et standardisés dans la majorité des États membres de l'UE. Nous demandons maintenant à la Commission européenne de soutenir financièrement et organisationnellement une méta-analyse des résultats des programmes de dépistage néonatal de la SMA et l'identification des principaux enseignements liés à la mise en œuvre afin de soutenir la minorité d'États membres de l'UE qui n'ont pas encore mis en place de programme de dépistage néonatal de la SMA à l'échelle nationale.

3. L'échange de bonnes pratiques peut aider les États membres à mettre en œuvre le dépistage néonatal de la SMA en apprenant à la fois des autres États membres et des pays non membres de l'UE, nous demandons à la Commission européenne de rassembler les principaux enseignements, y compris, mais sans s'y limiter :

— Rassembler des données probantes et des données sur l'histoire naturelle de l'efficacité à partir d'études sur le dépistage de la SMA chez le nouveau-né.

— Identifier et convenir de critères et de mécanismes pour élargir le nombre de maladies à inclure dans les panels de dépistage.

— Identifier des stratégies de mise en œuvre pour l'extension des programmes existants de dépistage néonatal.

— Proposer des procédures et processus de contrôle appropriés.

Edicter des exigences en matière d'éducation et de formation des professionnels de la santé et de communication avec les familles et les citoyens..

4. Le dépistage des maladies rares chez le nouveau-né, y compris, mais pas seulement, la SMA, est un instrument essentiel pour garantir l'égalité d'accès au diagnostic et à la thérapie appropriée ultérieure pour les enfants atteints de maladies rares en Europe. Nous demandons donc à la Commission européenne et aux autres parties prenantes au niveau de l'UE de suivre et de soutenir toutes les mesures qui contribuent à améliorer le dépistage néonatal de la SMA

5. Nous demandons aux institutions européennes de dresser une liste des maladies recommandées pour le dépistage à la naissance et de soutenir les pays dans la mise en œuvre de l'extension du dépistage néonatal. La liste des maladies recommandées inclurait la SMA.

02. Appel à l'action

Appel à l'action pour les décideurs politiques au niveau national, lorsque le SMA n'est pas inclus dans le panel de dépistage néonatal

1. Nous demandons instamment aux autorités nationales d'inclure sans plus tarder la SMA dans la liste des maladies pouvant être incluses dans les programmes nationaux et/ou régionaux de dépistage néonatal. La SMA répond clairement aux critères largement acceptés de Wilson et Jungner pour être incluse dans les programmes de dépistage néonatal. Un diagnostic précoce et opportun et l'instauration rapide d'un traitement peuvent prévenir la mort précoce du nourrisson et modifier de manière significative l'évolution de la maladie. L'identification et le traitement précoces de la SMA permettent d'obtenir de meilleurs résultats pour les enfants atteints.

2. Nous appelons les gouvernements et les parlements nationaux à garantir un financement suffisant pour le dépistage néonatal de la SMA, ainsi qu'une mise en œuvre rapide et durable des programmes existant.

3. Nous demandons aux autorités nationales de s'inspirer des expériences des programmes en cours dans les pays européens et d'utiliser le soutien fourni par l'Union européenne pour réduire les obstacles à l'accès au dépistage néonatal de la SMA.

4. Les organisations nationales de patients atteints de SMA jouent un rôle crucial en fournissant des informations sur les patients, un soutien aux familles et des conseils au public lors de la mise en œuvre du dépistage des nouveau-nés atteints de SMA. Nous suggérons vivement aux parlements nationaux de soutenir les efforts de plaidoyer des organisations nationales de patients atteints de SMA en faveur d'un dépistage néonatal incluant la SMA.

Là où la SMA n'est pas une norme et n'est pas en place à l'échelle nationale, **l'Alliance européenne pour le dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale** exige que les gouvernements et les autorités nationales en Europe incluent immédiatement un test de dépistage de l'amyotrophie spinale pour tous les nouveau-nés dans les programmes nationaux de dépistage néonatal. Il n'y a plus de temps à perdre pour que les bébés nés avec l'amyotrophie spinale commencent un traitement adéquat.

L'Alliance appelle les décideurs des pays européens à mettre en œuvre ce service de santé essentiel dans tous les pays européens sans plus tarder.

SMA Newborn Screening Alliance et ce livre blanc peuvent inspirer d'autres pays au-delà de l'Europe et d'autres maladies que l'amyotrophie spinale.

03

Auteurs et processus d'écriture

Ce livre blanc a été rédigé à l'initiative de l'Alliance européenne pour le dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale, une initiative multipartite menée par SMA Europe e.V., une organisation européenne regroupant des associations nationales de patients et de chercheurs spécialisés dans l'amyotrophie spinale. L'objectif de ce document est d'alimenter un dialogue systématique au sein des systèmes de santé européens, afin de favoriser l'introduction du dépistage néonatal de la SMA pour tous les enfants d'Europe. Le livre blanc résume les principales raisons d'introduire le dépistage néonatal de la SMA.

Le livre blanc initial (2021) a été rédigé par un comité de pilotage multipartite, avec la contribution d'autres experts et de la société admedicum agissant en tant que secrétariat de l'Alliance, sous la direction de SMA Europe e.V., l'organisation regroupant des associations européennes de patients atteints de SMA. Le livre blanc **a bénéficié d'un avis scientifique indépendant et a été rédigé et révisé par un comité consultatif scientifique multiprofessionnel** composé des docteurs Raquel Yahyaoui, Nathalie Goemans et Eduardo Tizzano. Le chapitre sur la proposition de processus de DNN de la SMA a été rédigé par le Dr Raquel Yahyaoui. Le chapitre sur l'économie de la santé a été rédigé par le Dr Cornelis Boersma et le Dr Maarten Postma.

SMA Europe e.V. a décidé de mettre à jour le livre blanc afin d'y inclure les données supplémentaires désormais disponibles sur les avantages d'un diagnostic précoce permettant un traitement opportun de la SMA en termes de résultats et de pronostic à long terme pour les enfants nés avec la SMA. L'objectif était également de partager l'histoire de l'Alliance, y compris sa mission et ses objectifs. L'histoire de l'Alliance et ses réalisations pourraient inspirer des actions de plaidoyer dans d'autres régions géographiques et dans d'autres domaines de la maladie.

Le livre blanc actualisé (2024) a de nouveau été rédigé sous la direction de SMA Europe e.V.,. Une fois encore, le livre blanc **a bénéficié d'un avis scientifique indépendant et a été rédigé et révisé par un groupe consultatif scientifique multiprofessionnel** comprenant le Dr Eduardo Tizzano, le Dr Liesbeth de Waele et le Dr Monika Gos.

Le processus de rédaction et de diffusion a été soutenu financièrement par un groupe de financement multipartite, dans le respect total des principes d'indépendance et de transparence.

Secrétariat :

—**Pour la version 1** : admedicum Business for Patients (Dr. Andreas Reimann, Robert Pleticha, Dr. Meike Neukirchen), Cologne, Allemagne et Barcelone, Espagne.

—**Pour la version 2** : 161 Consulting Ltd (Michelle Levene, Londres, Royaume-Uni).

Cette mise à jour du livre blanc a été financée par des subventions éducatives sans restriction de Biogen, Novartis Gene Therapies, Roche, Revvity, LaCAR MDX Technologies, Asuragen, Scholar Rock et ImmunoIVD..

04

Introduction

L'amyotrophie spinale (SMA) est une maladie neuromusculaire rare, d'origine génétique, qui provoque une fonte musculaire progressive (atrophie), et un affaiblissement des muscles. En conséquence, la SMA affecte la capacité de ramper et de marcher, les mouvements des bras, des mains, de la tête et du cou, la respiration et la déglutition. L'expérience des personnes vivant avec la SMA est dominée par les complications en aval telles que les troubles respiratoires, nutritionnels, orthopédiques et la limitation des capacités fonctionnelles.

Il existe différentes formes de SMA et un large éventail de degrés de sévérité chez les enfants et les adultes. La forme la plus courante de la SMA est connue sous le nom de "SMA 5q" en raison de sa cause génétique. La SMA 5q est une maladie grave et rare qui a un impact important sur les personnes touchées et leurs familles. Bien qu'il s'agisse d'une maladie rare, si elle n'est pas traitée, la SMA est la principale cause génétique de décès chez les nourrissons (Farrar, 2015). Il s'agit d'une maladie complexe pour les systèmes de soins en Europe.

Avant l'avènement des traitements de fond de la SMA, l'approche clinique consistait à prendre en charge les symptômes pour tenter de ralentir la perte des fonctions motrices, de maintenir la qualité de vie et de prolonger la vie le plus longtemps possible.

Il n'existait aucun traitement jusqu'en 2017, date à laquelle le premier traitement de fond (DMT) a été approuvé. Aujourd'hui, il existe trois DMT qui ont démontré qu'ils étaient sûrs et efficaces pour la SMA et dont l'utilisation a été approuvée par l'EMA.

Les études cliniques et les données réelles indiquent que la détection et le traitement précoces de la SMA sont essentiels, car ils améliorent considérablement l'efficacité de toutes les thérapies de fond actuellement disponibles. L'ampleur de l'effet est liée au moment du diagnostic et du traitement. Le dépistage néonatal est le meilleur moyen d'obtenir un diagnostic génétique et clinique précoce et de s'assurer que chaque enfant atteint de SMA a les meilleures chances possibles de lutter contre la maladie.

L'Union européenne n'a pas de responsabilité directe en matière de dépistage néonatal. Chaque État membre doit constituer son propre dossier pour que la SMA soit ajoutée au panel de maladies de son programme de dépistage néonatal. Depuis la publication de notre premier Livre blanc, de nombreux pays européens ont pris des mesures pour évaluer, approuver et mettre en œuvre la SMA dans leurs programmes de dépistage néonatal. SMA Europe estime que ce livre blanc a contribué à faciliter ce processus et, dans le même temps, a soutenu les organisations de patients atteints de SMA dans leurs initiatives de plaidoyer.

Plus précisément, SMA Europe a créé l'Alliance en décembre 2020, alors qu'il n'existait qu'un seul programme pilote de DNN de la SMA couvrant seulement deux États fédéraux d'Allemagne, à savoir la Bavière et la Rhénanie-du-Nord-Westphalie. Aujourd'hui, en novembre 2024, 72 % des enfants de l'Europe élargie bénéficient d'un dépistage de la SMA à la naissance (y compris les trois pays du Caucase du Sud et l'ensemble de la Russie et de la Turquie). Dans l'UE, 64 % des enfants sont dépistés à la naissance.

Au moment où nous écrivons ces lignes, en novembre 2024, tous les enfants nés en Europe n'ont pas accès au dépistage néonatal de la SMA. SMA Europe et les organisations nationales de patients atteints de SMA dans ces pays sont de plus en plus frustrées par cette situation.

L'introduction du dépistage de la SMA chez le nouveau-né nécessite un processus réfléchi prenant en compte le contexte médical, éthique, social et économique. Ce livre blanc fournit des informations factuelles sur ces aspects afin d'éclairer et de soutenir une meilleure prise de décision et une meilleure mise en œuvre.

L'introduction du dépistage de la SMA chez le nouveau-né nécessite un processus réfléchi prenant en compte le contexte médical, éthique, social et économique.

Comment et pourquoi la SMA répond aux critères de dépistage chez le nouveau-né

Comment et pourquoi la SMA répond aux critères de dépistage chez le nouveau-né

Lorsqu'un système de santé évalue si le dépistage néonatal d'une maladie donnée doit être mis à la disposition du public, les principaux critères pris en compte sont la gravité de la maladie, l'importance d'une détection précoce, une intervention thérapeutique présentant un profil risque/bénéfice raisonnable et la précision de la méthode de dépistage. À la suite d'un article fondateur publié il y a plus de 50 ans (Wilson, 1968), les dix principes durables de Wilson et Jungner constituent le point de départ de facto pour évaluer et déterminer si une maladie doit être incluse dans un groupe de dépistage. Dans les sections suivantes, nous examinons les 10 principes de Wilson et Junger appliqués au DNN pour la SMA.

5.1

La SMA est un problème de santé important

RÉSUMÉ

- La SMA 5q est une maladie génétique rare dont l'incidence en Europe est de 1 pour 10 000 naissances.
- Historiquement, la SMA était classée en types, en fonction de l'âge d'apparition des symptômes et de la fonction motrice maximale atteinte, le type I étant le plus courant et le plus grave.
- Sans traitement, les bébés atteints de SMA de type I n'atteignent généralement pas l'âge de deux ans. La SMA est donc un problème de santé important.
- Depuis l'introduction des traitements de fond, les personnes atteintes de SMA sont classées en fonction de leurs capacités motrices fonctionnelles, telles que “non assis”, “assis” et “ambulants”

La SMA est la deuxième maladie génétique la plus fréquente dans la population pédiatrique après la mucoviscidose, avec une incidence globale de 1 sur 10 000 naissances (Verhaart, 2017). Avant l'apparition de thérapies modificatrices de la maladie, la SMA était la cause génétique la plus fréquente de mortalité infantile (Dangoulhoff T., 2019). En 2015, la SMA a été signalée comme la principale cause génétique de décès chez les nourrissons (Farrar, 2015).

Cette maladie neuromusculaire est une affection autosomique récessive causée par des variantes pathogènes du gène appelé Survival Motor Neuron 1 (SMN1), localisé sur le chromosome 5q13, qui entraînent des taux très faibles de

de la protéine SMN (survival motor neuron). SMN est une protéine exprimée de manière ubiquitaire, essentielle pour l'assemblage des snRNP (petites protéines nucléaires ribonucléaires) et le traitement de l'ARNm. La protéine SMN est abondamment présente dans les axones des motoneurones où elle remplit d'autres fonctions, notamment le transport de l'ARNm (Kolb S. J., 2011) (Singh, 2017). L'absence de protéine SMN entraîne une perte de motoneurones, induisant une faiblesse et une atrophie musculaires progressives, affectant les muscles bulbaires, squelettiques et respiratoires. Les symptômes cliniques couvrent un large éventail de gravité, mais les aspects communs sont la perte de force, la difficulté à respirer, les problèmes de mobilité générale et les problèmes de déglutition.

05. Comment et pourquoi la SMA répond aux critères de dépistage chez le nouveau-né

Cette protéine SMN est codée par deux gènes appelés Survival Motor Neuron 1 et Survival Motor Neuron 2 (SMN1 et SMN2), tous deux situés sur le chromosome 5. Ces gènes sont presque identiques. L'absence homozygote de l'exon 7 de SMN1 est la cause de la maladie chez la plupart (95 %) des patients atteints de SMA, tandis qu'une mutation hétérozygote sur un allèle et d'autres variantes délétères sur l'autre sont la cause dans les cas restants (Alías, 2009). SMN1 et SMN2 contiennent tous deux 8 exons et sont homologues à 99 % en termes de séquence. Ils ne diffèrent que par cinq nucléotides et produisent une protéine presque identique, la protéine SMN. Les différences se situent au niveau des exons 7 et 8 et des introns 6 et 7. Cependant, une seule différence entre les protéines SMN1 et SMN2 est importante sur le plan fonctionnel : une transition silencieuse dans l'exon 7, sur le gène SMN2, qui perturbe un activateur d'épissage exonique (ESE) et crée un nouveau silencieux d'épissage exonique (ESS). Cette substitution (C vers T) entraîne l'exclusion de l'exon 7 de la plupart des transcrits du gène SMN2, ce qui aboutit à la production d'une protéine SMN tronquée qui est instable in vivo et se dégrade rapidement (Feng, 2017). On estime qu'environ 10 % seulement de la protéine SMN produite à partir de SMN2 est fonctionnelle (Calucho M. B., 2018) (Vitte, 2007).

Un plus grand nombre de copies de SMN2 a été associé à une évolution plus lente de la maladie chez les patients atteints de SMA. Cependant, la corrélation n'est pas absolue et des divergences sont observées. Plusieurs pièges techniques et variations biologiques interindividuelles expliquent les divergences signalées dans l'estimation du nombre de copies de SMN2 et l'établissement de corrélations phénotype-génotype (Calucho M. B., 2018). Ainsi, chez certains patients, la seule information du nombre de copies de SMN2 peut être insuffisante pour établir une corrélation avec le phénotype observé (Cuscó, 2020).

La SMA est une maladie unique avec un continuum de gravité. En l'absence de traitement, la majorité des enfants diagnostiqués avec la SMA ne survivent pas au-delà de 2 ans (Kolb S.J., 2015). Les traitements de modification de la maladie pour la SMA ont entraîné un changement de paradigme : les perspectives pour les bébés nés avec la SMA ont été transformées.

Historiquement, la SMA était classée en quatre types différents en fonction de l'âge d'apparition et des étapes motrices atteintes (D'Amico, 2011), reflétant l'observation chez les patients non traités que la maladie est la plus grave lorsque les symptômes se manifestent tôt dans la vie et l'observation que la maladie est moins grave lorsque les premiers symptômes se manifestent plus tard dans la vie.

La classification historique de la SMA non traitée est présentée visuellement dans la figure 1 et peut être résumée comme suit :

— La SMA de type I est la plus courante (environ 50% des cas de SMA) et constitue un type sévère de SMA. Les nourrissons présentent des symptômes avant l'âge de 6 mois, typiquement une hypotonie et une faiblesse musculaire, une paralysie flasque symétrique et souvent aucun contrôle de la tête (D'Amico, 2011). Les complications liées à la déglutition et à la respiration entraînent un décès précoce (Wang, 2007). Du point de vue de la fonction motrice, les personnes atteintes d'une SMA de type I ne tiennent jamais assis jamais.

— Certaines publications cliniques décrivent une sous-division du type I, appelée SMA de type 0. La SMA de type 0 est la forme la plus grave (congénitale) de la SMA, avec des symptômes significatifs perceptibles à la naissance.

— La SMA de type II représente environ 30 % des cas, avec une apparition typique des symptômes entre 6 et 18 mois. D'un point de vue moteur, les personnes atteintes de SMA de type II s'assoient de manière autonome, mais ne se tiennent jamais debout et ne marchent pas.

— Les symptômes de la SMA de type III apparaissent à partir de 18 mois. Ils peuvent marcher de manière autonome mais perdront cette capacité plus tard dans leur vie s'ils ne sont pas traités.

— La SMA de type IV est une maladie moins grave, dont les symptômes apparaissent tardivement (jusqu'à l'âge de 30 ans).

Les traitements de modification de la maladie pour la SMA ont entraîné un changement de paradigme : les perspectives pour les bébés nés avec la SMA ont été transformées.

05. Comment et pourquoi la SMA répond aux critères de dépistage chez le nouveau-né

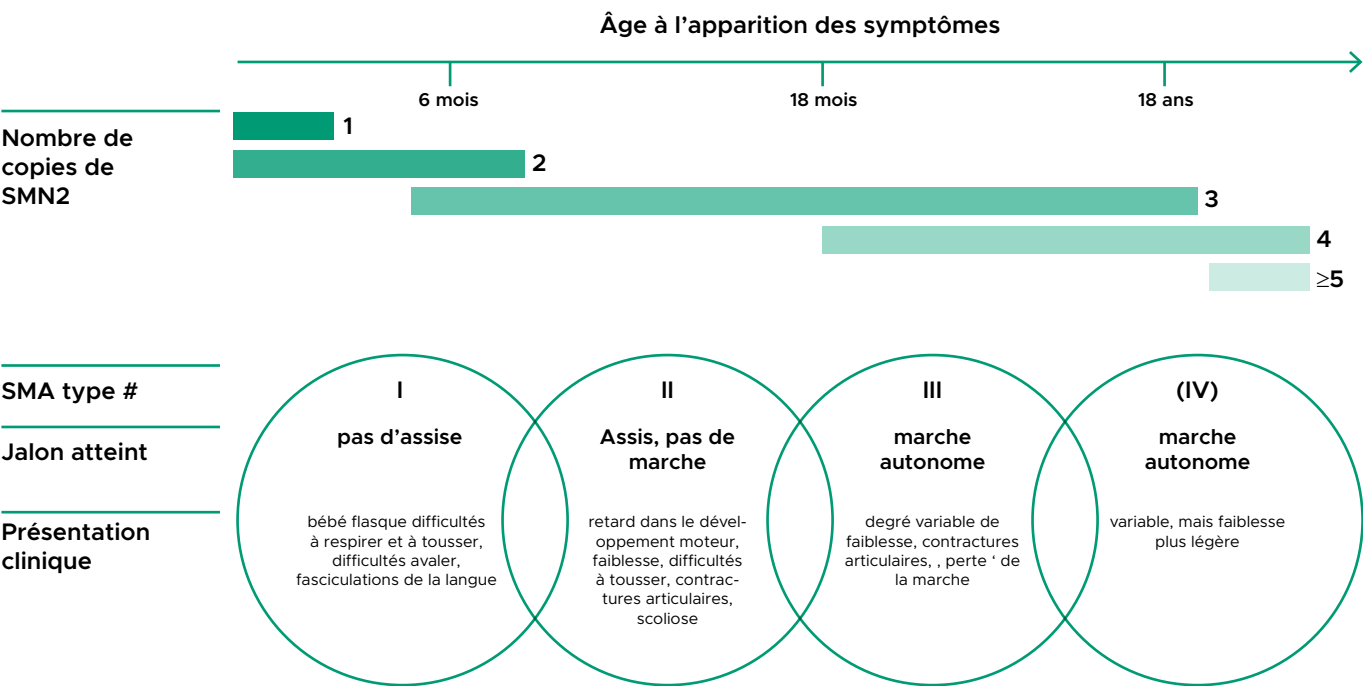


Figure 1 Classification clinique des sous-types de SMA en fonction de l'âge d'apparition, des étapes franchies et de la présentation clinique. Le nombre de copies de SMN2 typiquement associées est indiqué. (Schorling D. C., 2020)

Toutes les personnes vivant avec SMA ont le commun. l'évolution de la maladie et donc le déclin fonctionnel, si la maladie n'est pas traitée.

La situation ci-dessus se réfère à la SMA avant que les thérapies de modification de la maladie ne soient disponibles.

Suite à l'introduction des traitements de fond, la maladie a connu une évolution notable. Les personnes vivant avec la SMA qui sont traitées par des traitements de fond dès le début de leur vie ont une maladie différente, plus légère. Cela a justifié une modification de la classification de la SMA. Plus communément, les personnes vivant avec la SMA sont classées en fonction de leur capacité motrice fonctionnelle, comme les "non-assis", les "assis" et les "ambulants" (Pierzchlewicz K, 2021), ce qui informe ensuite les recommandations sur les normes de soins pour les personnes vivant avec la SMA (Mercuri, 2018).

Toutes les personnes vivant avec une SMA ont en commun l'évolution de la maladie et donc le déclin fonctionnel, si la maladie n'est pas traitée.

5.2 Il existe des options de traitement pour les patients atteints de SMA

RÉSUMÉ

— Trois traitements de fond de la SMA sont approuvés et disponibles en Europe.

Si le traitement symptomatique et le suivi de la SMA se sont améliorés par le passé (Oskoui, 2007), il n'existait pas jusqu'à présent de traitement modificateur de la maladie pour traiter la cause sous-jacente de la maladie. Cette situation a changé avec l'autorisation européenne des traitements de fond de la SMA entre 2017 et 2021.

Il existe aujourd'hui trois options de traitement de fond approuvées et disponibles pour les patients atteints d'amyotrophie spinale. Ces trois traitements de fond ciblent la cause sous-jacente de la maladie génétique en augmentant la quantité de protéine SMN de pleine longueur dans les motoneurons, empêchant ainsi l'aggravation des lésions de ces derniers.

Les traitements de fond de la SMA sont les suivants :

— Le nusinersen (Spinraza®), développé par Biogen, a été le premier médicament contre l'amyotrophie spinale autorisé dans l'Union européenne (mai 2017). Il s'agit d'un oligonucléotide antisens qui cible l'exon 7 gène SMN2, entraînant une augmentation de la production de la protéine SMN fonctionnelle et de pleine longueur. Le médicament est administré par voie intrathécale, avec 4 doses de charge (les jours 0, 14, 28 et 63) suivies de doses d'entretien tous les 4 mois.

— L'onasemnogène abeparvovec-xioi (Zolgensma®), développé par Novartis Gene Therapies, a été autorisé dans l'Union européenne en mai 2020. Il s'agit d'une thérapie génique unique conçue pour s'attaquer à la cause génétique profonde de la maladie en remplaçant la fonction du gène SMN1 manquant ou inopérant. Administrée en une seule fois par voie intraveineuse, la thérapie génique SMN1 peut être administrée à des patients atteints de la maladie Zolgensma délivre une nouvelle copie fonctionnelle du gène SMN1 dans les cellules du patient.

— Risdiplam (Evrysdi®), développé par Roche en collaboration avec SMA Foundation et PTC Therapeutics, a été approuvé dans l'Union européenne en mars 2021. Ce médicament augmente et maintient la production de la protéine SMN pleinement fonctionnelle dans le système nerveux central et les tissus périphériques par l'intermédiaire du gène SMN2. Risdiplam est administré quotidiennement par voie orale, ce qui permet un traitement à domicile.

5.3 Des études cliniques montrent qu’un traitement précoce permet d’obtenir de meilleurs résultats

RÉSUMÉ
— Les études cliniques dans les trois traitements de fond disponibles ont démontré qu’un traitement précoce permet d’obtenir de meilleurs résultats.

Les études sur l’histoire naturelle indiquent que sans traitement de fond, les enfants atteints de SMA de type 1 ne seraient pas en mesure de franchir ces étapes et ne vivraient généralement pas au-delà de l’âge de deux ans. Tous les essais cliniques sur la SMA montrent que plus le traitement est précoce, meilleurs sont les résultats pour le patient (Dangouloff T., 2019). Cela est vrai pour les trois traitements de fond de la SMA.

Le consensus des experts de la SMA lors du 244e atelier international de l’ENMC sur le dépistage néonatal de la SMA souligne sans équivoque la nécessité d’un dépistage néonatal de la SMA

car l’efficacité des nouveaux traitements modificateurs de la maladie est meilleure chez les patients pré-symptomatiques que chez les patients post-symptomatiques (Dangouloff T, 2020).

Les résultats des essais cliniques des trois traitements modificateurs de la maladie montrent l’impact positif significatif du traitement pré-symptomatique. Les essais pertinents sont NURTURE pour Spinraza (De Vivo, 2019), SPRINT pour Zolgensma rapporté chez 2 patients avec copie SMN2 (Strauss, 2022) et chez 3 patients avec copie SMN2 (Strauss KA, 2022) et RAINBOWFISH pour Evrysdi (Finkel R. F., 2023).

NURTURE Suivi à long terme du nusinersen administré à 25 nourrissons au stade présymptomatique de la SMA^a

L’essai NURTURE mené par Biogen sur des nourrissons pré-symptomatiques avec deux ou trois copies de SMN2 a montré un bénéfice clair du traitement par le nusinersen, comparé à l’essai ENDEAR, qui a examiné les effets du nusinersen sur des nourrissons symptomatiques précoces, analyse limitée aux nourrissons avec 2 copies de SMN2 (IQWIG, 2020). L’analyse intermédiaire NURTURE réalisée en mars 2019 sur les données obtenues auprès de 25 enfants, a révélé

que tous les enfants étaient en vie, qu’ils avaient dépassé l’âge prévu pour l’apparition des symptômes de la SMA de type I et II et qu’ils n’avaient pas besoin d’une ventilation permanente (De Vivo, 2019).

Après ~5 ans, tous les enfants ont atteint des étapes motrices auparavant inaccessibles, souvent dans des délais de développement normaux, ce qui souligne la valeur d’un diagnostic et d’une initiation précoces du nusinersen (Crawford, 2023).

Les résultats de l’étude NURTURE en cours démontrent un bénéfice continu et un profil d’innocuité favorable pendant environ 5 ans après l’initiation précoce du traitement par la le traitement au nusinersen chez les enfants ayant 2 ou 3 copies de SMN2 au stade présymptomatique de la SMA.^b

Les enfants ont atteint un niveau de motricité jusqu’alors inégalé.
Les étapes de la vie, dont la plupart se situent dans le cadre du développement normal, ont été franchies les délais.¹
Les analyses de sous-groupes suggèrent que les critères d’inclusion/exclusion et les caractéristiques de base doivent être pris en compte lors de l’interprétation des données de l’essai sur la SMA présymptomatique

^a Coupure des données : 15 février 2021. ^{*}Suivi médian (intervalle) de 4,9 (3,9-5,7) ans.
¹ Groupe d’étude multicentrique de référence sur la croissance de l’Organisation mondiale de la santé. Acta Paediatr Suppl. 2006;450:86-95.
^{*} Le Nusinersen a été bien toléré ; son profil de sécurité favorable reste inchangé sur environ 5 ans^(b)

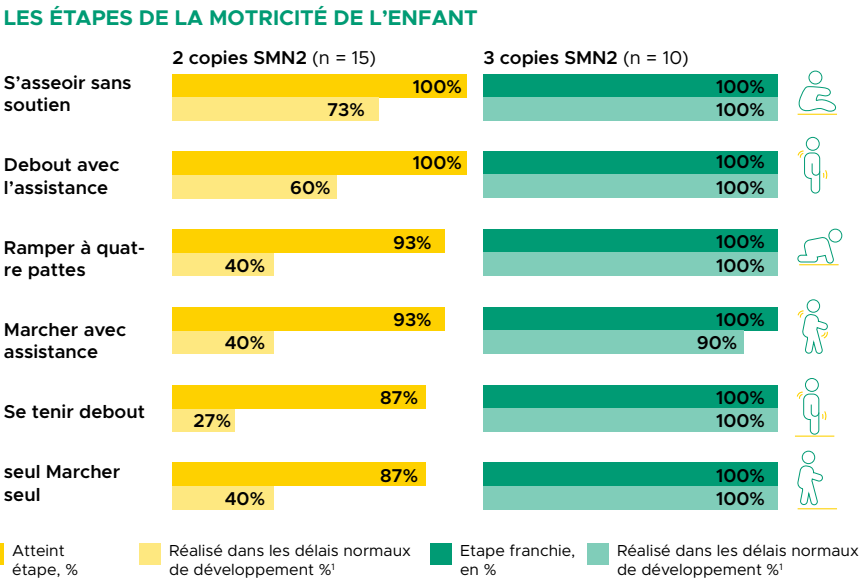


Figure 2 Graphique de la lecture à 5 ans de l’essai NURTURE sur le nusinersen dans la SMA présymptomatique (Crawford, 2023)

SPR1NT

Dans l'étude SPR1NT, les nourrissons traités de manière pré-symptomatique avec Zolgensma ont atteint des étapes motrices précoces et adaptées à leur âge, et n'ont pas eu besoin d'assistance respiratoire ni d'alimentation entérale (Strauss, 2022).

Les patients de l'étude SPR1NT avaient la possibilité de s'inscrire à l'étude LT-002, une étude de suivi ouverte et continue d'une durée de 15 ans.

L'étude est en cours. 25 patients de l'étude SPR1NT ont participé à l'étude LT-001. En mai 2022, tous les patients de l'étude SPR1NT étaient en vie et aucun n'avait besoin d'une ventilation permanente. Le temps moyen écoulé depuis le traitement était de 3,5 ans (intervalle 2,9-4,1) et de 3,2 ans (intervalle 2,8-3,7) pour les patients avec 2 et 3 copies de SMN2, respectivement (Données archivées. Novartis Gene Therapies, Inc. 2023).

Les patients ont atteint et Les patients ont atteint et maintenu toutes les étapes motrices évaluées dans le présymptomatique Étude SPR1NT study⁹

Les quatre patients qui n'ont pas réussi à marcher seuls dans l'étude SPR1NT ont atteint cette étape au cours de l'étude LT-002 (mai 2022)(9).

2 de ces 4 patients avaient reçu une autre thérapie d'appoint pendant le LT-002 (1 de ces 2 patients a réussi à marcher seul avant de recevoir une thérapie d'appoint)^(9,a,b)

a L'ajout d'un autre traitement a été défini par l'ajout d'un autre traitement modificateur de la maladie⁽⁹⁾.

b Dans le cadre du suivi à long terme, certaines étapes importantes ont été franchies après l'ajout d'une thérapie. Rampe (2/4) ; Tire pour se mettre debout (2/3) ; Marche avec aide (1/2), Se tient debout seul (1/3), Marche seul (1/4).⁹

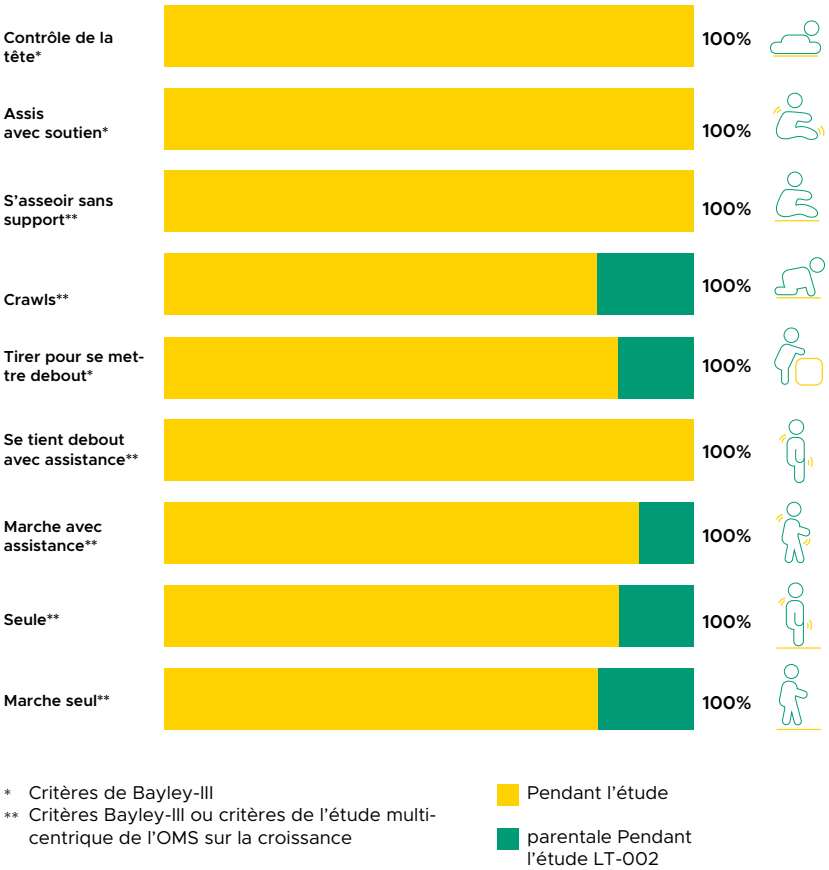


Figure 3 Les nourrissons traités de manière pré-symptomatique dans l'étude parentale SPR1NT ont été invités à s'inscrire à l'étude LT-002. Les 25 patients de LT-002 ont atteint les neuf étapes motrices évaluées, soit au cours de l'étude parentale, soit au cours de l'étude LT-002 (Données . Novartis Gene Therapies, Inc. 2023)

RAINBOWFISH

RAINBOWFISH (NCT03779334) est une étude multicentrique ouverte à un seul bras évaluant l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) du risdiplam chez les nourrissons présentant un diagnostic génétique et présymptomatique spinal muscular.

Les patients atteints d'atrophie médullaire (SMA) de la naissance à l'âge de 6 semaines (à la première dose), quel que soit le nombre de copies du gène SMN2. Une analyse préliminaire a été publiée en 2023 (Finkel R. F., 2023) et d'autres publications de l'étude sont attendues.

5.4 Un traitement plus précoce permet d'obtenir de meilleurs résultats : des preuves concrètes

RÉSUMÉ

— Les données publiées en Allemagne et aux États-Unis confirment les avantages d'un diagnostic et d'un traitement rapides de la SMA après le dépistage chez le nouveau-né.

Les données publiées dans le monde réel confirment les avantages d'un diagnostic précoce de la SMA par le biais d'un dépistage néonatal.

Allemagne

Les bébés nés dans deux États fédéraux d'Allemagne ont fait l'objet d'un dépistage dans le cadre d'un projet pilote de dépistage de la SMA chez les nouveau-nés. Les bébés de la cohorte "exposition au DNN de la SMA" ont reçu un diagnostic précoce de SMA car le projet pilote de dépistage néonatal de la SMA a accéléré leur diagnostic.

La cohorte "exposée au DNN de la SMA" a ensuite été comparée à d'autres patients atteints de SMA diagnostiqués après l'apparition des symptômes cliniques, en se concentrant sur les résultats cliniquement pertinents.

Les données cliniques pertinentes ont été tirées du registre SMARTCARE. Le registre SMARTCARE comprend des données provenant de 70 centres participants en Allemagne, en Autriche et en Suisse. L'analyse des données a été effectuée pour les patients ayant un suivi minimal de 18 mois. Tous les patients ont reçu des soins standard dans le même système de santé.

Cette étude non randomisée menée en Allemagne a permis de comparer les données réelles de deux cohortes : (1) des personnes vivant avec une SMA diagnostiquée précocement, suite au dépistage néonatal de la SMA dans le cadre d'un projet pilote, et (2) des personnes vivant avec une SMA diagnostiquée après l'apparition des symptômes cliniques, avant que le dépistage néonatal de la SMA ne soit mis en place en Allemagne.

Au total, 234 enfants ont été inclus dans l'analyse : 44 (18,8 %) dans la cohorte de dépistage néonatal et 190 enfants (81,2 %) dans la cohorte d'apparition des symptômes cliniques. L'âge moyen (écart-type) au début du traitement par l'un des médicaments de fond approuvés était de 1,3 (2,2) mois dans la cohorte de dépistage des nouveau-nés et

10,7 (9,1) mois dans la cohorte d'apparition des symptômes cliniques

Dans la cohorte de dépistage néonatal, 40 enfants sur 44 (90,9 %) ont acquis la capacité de s'asseoir de façon autonome, contre 141 sur 190 (74,2 %) dans la cohorte d'apparition des symptômes cliniques. Pour la déambulation indépendante, le ratio était de 28 sur 40 (63,6 %) contre 28 sur 190 (14,7 %).

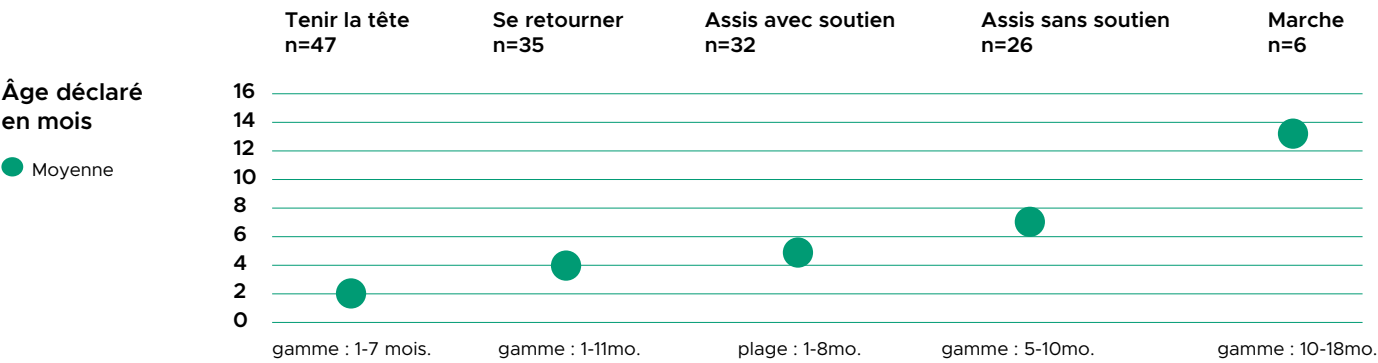
Cet essai non randomisé a démontré l'efficacité du dépistage néonatal pour les nourrissons atteints de SMA dans un contexte réel. Les résultats fonctionnels et donc la réponse au traitement ont été significativement meilleurs dans la cohorte de dépistage néonatal que dans le groupe d'apparition des symptômes cliniques non dépisté. Les auteurs concluent que les résultats fonctionnels et la réponse au traitement sont significativement meilleurs dans la cohorte de dépistage néonatal que dans le groupe d'apparition des symptômes cliniques non dépisté (Schwartz, 2024).

États-Unis d'Amérique

Aux États-Unis, une analyse transversale a été réalisée à partir de données provenant de quatre bases de données de Cure SMA. Dans le NBS Registry, une base de données déclarée par les parents et les soignants et recueillie par le biais d'une enquête en ligne auprès de plus de 65 personnes identifiées par le DNN, les âges médians déclarés lors de la réalisation des étapes clés se situaient dans les fourchettes normales publiées pour le développement.

05. Comment et pourquoi la SMA répond aux critères de dépistage chez le nouveau-né

Rapport des parents/soignants



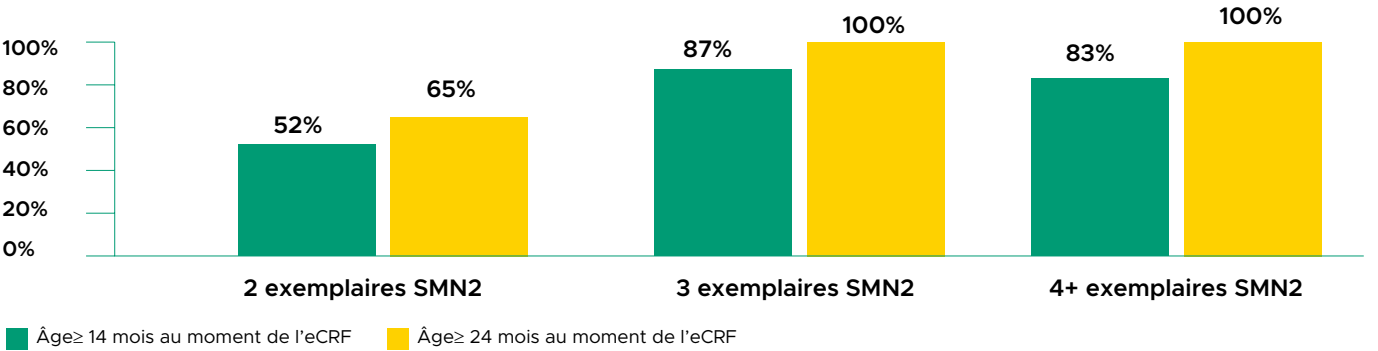
Distribution du nombre de copies de SMN2



Note : n=35 qui ont indiqué l'âge auquel l'individu a réussi à "rouler du dos sur le ventre" ou "rouler du ventre sur le dos". Le minimum des deux âges déclarés a été retenu

Figure 4 Âge médian déclaré à l'atteinte des étapes, en mois, des nourrissons diagnostiqués avec une SMA suite au DNN aux États-Unis. Source : NBS Registry (NBSR) : NBS Registry (NBSR) : une base de données rapportée par les parents et les soignants, compilée et maintenue par Cure SMA (Whitmire S., 2023, 28-30 juin).

Rapport du clinicien



Remarque : l'eCRF est complété sur la base des informations contenues dans le dossier médical au moment de la soumission et peut être obsolète. L'état fonctionnel le plus récent avait une réponse "SELECTIONNER UN". Deux personnes dont l'état fonctionnel actuel était "se tenir debout de façon autonome" n'ont pas été incluses dans cette analyse car il n'était pas certain qu'elles soient également capables de marcher avec assistance.

Figure 5 Obtention d'une marche assistée ou non assistée chez les nourrissons diagnostiqués avec une SMA à la suite d'un DNN aux États-Unis. Source : Registre des données cliniques (CDR) : une base de données régie par l'IRB, composée de données provenant des DME et liées aux CRF électroniques saisis par les cliniciens, N=87 (Whitmire S., 2023, 28-30 juin).

Dans le registre des données cliniques, une base de données gérée par l'IRB et composée de données provenant des dossiers médicaux électroniques du réseau de centres de soins Cure SMA (CCN), qui est liée aux formulaires électroniques de rapport de cas saisis par les cliniciens, on trouve des détails sur plus de 800 personnes atteintes de SMA, dont 87 étaient des patients

identifiés par le DNN et éligibles à l'inclusion ainsi que des informations sur le traitement des patients atteints de SMA. Les cliniciens ont rapporté que 65% des individus avec 2 copies de SMN2 et 100% des individus avec 3+ copies de SMN2 âgés de plus de 24 mois pouvaient marcher avec ou sans assistance (Whitmire S., 2023, 28-30 juin).

5.5 Un traitement précoce permet d'obtenir de meilleurs résultats : résumé

RÉSUMÉ

— Dans l'ensemble, les résultats des essais cliniques et les données en vie réelle démontrent que le traitement pré-symptomatique améliore les résultats fonctionnels et peut permettre un développement moteur adapté à l'âge.

Comme l'ont écrit Oskoui, Dangouloff et Servais : “Il ne fait aucun doute que l'instauration précoce d'un traitement de fond (DMT) chez les nouveau-nés qui, sans cela, développeront des symptômes de SMA au cours de la petite enfance ou de l'enfance, se traduit par une amélioration des résultats. L'ampleur de ce bénéfice dépend du nombre de copies de SMN2, de l'état clinique au début du traitement et du temps écoulé avant l'initiation du traitement. Dans ce contexte, il est essentiel d'améliorer les processus afin d'éliminer les obstacles à la confirmation rapide du diagnostic et à l'instauration du traitement” (Oskoui M, 2024).

En résumé, les données des essais cliniques et les données réelles montrent qu'un traitement précoce facilite et peut être nécessaire pour maximiser les bénéfices potentiels pour les personnes atteintes de SMA.

5.6 Des établissements pour le diagnostic et le traitement de la SMA sont disponibles.

RÉSUMÉ

— Il existe de nombreux établissements de soins en Europe qui fournissent des soins de qualité aux personnes atteintes de SMA.

Pour la prise en charge de la SMA, des équipes spécialisées de prestataires de soins diagnostiquent et mettent en place les soins de base internationalement reconnus et les thérapies de modification de la maladie. Les équipes spécialisées assurent ensuite un suivi adéquat du patient.

Les recommandations 2018 des normes de soins de la SMA ont été publiées dans Neuromuscular Disorders en tant que partie 1 en février 2018 (Mercuri, 2018) et partie 2 en mars 2018 (Finkel R. S., 2018). Ces documents sont des mises à jour du document Standard of Care publié en 2007. Les recommandations de 2018 soulignent que “l'approche multidisciplinaire est l'élément clé de la prise en charge des patients atteints de SMA”.

Pour obtenir les meilleurs résultats chez les patients atteints de SMA, les équipes soignantes de représentant diverses spécialités doivent collaborer entre elles et avec les familles. L'équipe de soins multidisciplinaire peut comprendre des spécialistes des maladies neuromusculaires, des soins palliatifs, de la médecine respiratoire, de la kinésithérapie, de l'ergothérapie, de l'orthophonie, de la diététique, des psychologues, des spécialistes de la douleur et un pédiatre consultant à l'hôpital ou dans la communauté. Lorsqu'il est disponible, un travailleur clé doit aider à la coordination des services pour la famille. En fonction du système de santé local, il convient d'assurer une coopération étroite avec les médecins de premier recours (généralistes, médecins de famille et/ou pédiatres).

Il existe des centres accessibles disposant d'une expertise en matière de SMA dans toute l'Europe.

5.7 Il existe un stade latent ou pré-symptomatique reconnaissable de la SMA.

RÉSUMÉ

- Il existe une fenêtre temporelle entre la naissance et l'âge d'apparition des symptômes. Cependant, même avant l'apparition des premiers symptômes cliniques, les neurones moteurs peuvent déjà avoir été endommagés.
- Cette "fenêtre d'opportunité" est gâchée lorsque le dépistage néonatal n'est pas disponible.

La majorité des bébés nés avec une SMA sont cliniquement asymptomatiques à la naissance, c'est-à-dire qu'ils ne présentent pas les symptômes de la maladie. Dans la littérature et en l'absence de dépistage néonatal, l'âge d'apparition des symptômes est de $2,5 \pm 0,6$ mois pour les types de SMA les plus courants et de $8,3 \pm 1,6$ mois pour les types de SMA les plus tardifs (Lin C. W., 2015). Sachant que les dommages aux motoneurones surviennent avant l'apparition des symptômes, il est urgent d'utiliser la "fenêtre d'opportunité" pour diagnostiquer la SMA le plus tôt possible, par le biais du DNN.

Même si la plupart des bébés nés avec une SMA sont asymptomatiques à la naissance, il y a des exceptions, comme l'a montré l'essai pilote allemand NBS (Vill, 2019). Sur les 165 525 enfants dépistés dans les 13 mois, 22 cas de SMA ont été identifiés et 4 bébés étaient déjà symptomatiques lors du premier examen. Certains bébés peuvent être présymptomatiques au moment du DNN, puis devenir symptomatiques après quelques semaines. Grâce à un diagnostic rapide après le résultat du DNN, un traitement immédiat peut être administré, ce qui améliore considérablement le pronostic de ces bébés.

Malheureusement, cette "fenêtre d'opportunité" est gâchée sans la disponibilité du DNN.

Selon une méta-analyse de Lin et al, le retard de diagnostic est de 3,6 mois pour la SMA de type I, 14,3 mois pour le type II et 43,6 mois pour le type III (Lin C. W., 2015). Ces chiffres ont été confirmés dans des publications plus récentes provenant de différents pays, en Irlande (Michael Carter, 2023) et en France (HAS-santefr, 2024). Selon les associations de patients, le délai de diagnostic de la SMA de type I varie de 4 semaines à 9 mois, en fonction du système de santé.

Cette période entre l'apparition des symptômes et le diagnostic final est très stressante pour les parents d'un enfant atteint de SMA et fait perdre un temps précieux pendant lequel les motoneurones subissent des dommages progressifs et irréversibles. Un diagnostic précoce, pré-symptomatique, permet de répondre au besoin urgent de traitement et de protéger les motoneurones. Le retard dans le diagnostic est souvent le résultat de visites chez différents professionnels de la santé, de l'approche "attendre et voir" pour éliminer d'autres possibilités de maladie avant de procéder à un test génétique (Lawton, 2015).

En revanche, il est préférable de procéder au dépistage peu de temps après la naissance afin de disposer d'un délai suffisant pour identifier la maladie, communiquer avec la famille et, éventuellement, traiter la maladie avec succès. Dans la plupart des pays européens, l'échantillon de sang prélevé par piqûre au talon est prélevé pour le dépistage peu après la naissance pour tous les bébés du pays (par exemple, 72 heures après la naissance en France et en Allemagne). Chaque jour compte.

5.8 Il existe un test de dépistage néonatal approprié pour la SMA.

RÉSUMÉ

- Un test sanguin fiable est disponible pour le dépistage néonatal de la SMA.
- Le test identifie une délétion homozygote de l'exon 7 du SMN1.
- La sensibilité de ce test est estimée à 95 % et sa spécificité à près de 100 %. Cela signifie que les faux positifs sont très peu probables.
- Il s'agit d'un test simple, peu coûteux (environ 3 à 5 euros), automatisé et à haut débit.

La détection précoce de la SMA pendant la période néonatale ne peut être réalisée que par un diagnostic moléculaire (Dangouloff T. B., 2021) car aucun marqueur biochimique spécifique n'a été validé pour la maladie. Une délétion homozygote de l'exon SMN1 a été trouvée chez la plupart des patients atteints de SMA et est donc utilisée comme test DNN fiable et sensible pour la SMA dans les échantillons de taches de sang séché (Prior, 2010).

La sensibilité clinique des tests de DNN de la SMA devrait être d'environ 95 %, étant donné qu'ils n'identifieraient pas les personnes atteintes qui sont des hétérozygotes composés avec un allèle SMN1 supprimé et un deuxième allèle avec une mutation ponctuelle. À l'heure actuelle, les résultats de plusieurs études pilotes sur le DNN de la SMA ont démontré la faisabilité du DNN de la SMA basé sur l'ADN (Kraszewski, 2018), (Chien, 2017), (Kariyawasam, 2020) (Kay, 2020) (Weng, 2020) (Boemer, 2019) (Vill, 2019). Dans la plupart des études, la spécificité de ces tests était proche de 100 % et le coût de réalisation du test est d'environ 3 à 5 € par échantillon (Heijnen, 2020).

Une étude systématique réalisée par l'Institut allemand pour la qualité et l'efficacité des soins (IQWiG) sur la base du projet pilote allemand et de trois autres études menées en Australie, aux États-Unis et à Taïwan a révélé une valeur prédictive positive du dépistage allant de 90 % (une étude) à 100 % (trois études), avec une spécificité de 100 % (IQWiG, 2020).

Le coût du test est
d'environ
3 à 5 euros par échantillon
(Heijnen, 2020).

5.9 Le dépistage néonatal de la SMA est acceptable par la population

RÉSUMÉ

— Les études démontrent que le dépistage néonatal de la SMA est acceptable par la population générale

Le dépistage de la SMA chez le nouveau-né est réalisé à partir d'un échantillon de tache de sang provenant d'une piqûre au talon, c'est-à-dire d'une piqûre de la peau du talon d'une profondeur de 2 mm ou moins. La piqûre au talon est effectuée par un professionnel de santé qualifié qui recueille les taches de sang du talon du nouveau-né sur un papier de Guthrie, un dispositif de collecte d'échantillons conçu à cet effet. La prise de sang au talon est une procédure de routine dans tous les programmes de dépistage des nouveau-nés, de sorte que l'ajout de la SMA au panel de dépistage des nouveau-nés existant ne crée pas une nouvelle procédure et n'expose pas le nouveau-né à une intervention supplémentaire.

En Europe, les pays informent différemment les parents sur leur programme de DNN, en incluant potentiellement différents aspects de connaissance dans leurs informations. Les parents et les professionnels de la santé considèrent souvent le DNN comme une procédure de routine. La participation éclairée est très importante et recherchée, des procédures de consentement éclairé étant en place dans près de la moitié des pays européens. Des systèmes d'acceptation et de refus sont utilisés pour le consentement (Ijzebrink, 2021).

Les performances des programmes de dépistage néonatal sont apparemment élevées. Dans une analyse réalisée par la Société internationale de dépistage néonatal (ISNS) dans 51 pays d'Europe, y compris l'UE, les membres de l'AELE, les candidats potentiels à l'adhésion à l'UE et les autres pays d'Europe, y compris la Russie et les anciens pays soviétiques, l'ISNS a constaté que dans la majorité des pays, la couverture, définie comme le pourcentage de nouveau-nés inclus dans le dépistage néonatal, est supérieure à 90 %. Dans de nombreux pays, la couverture est même supérieure à 99%, bien que le DNN ne soit pas obligatoire dans la plupart des pays (Loeber JG, 2021).

Cependant, comment le dépistage néonatal de la SMA est-il perçu par le public, les parents et les adultes atteints de SMA ? Boardman et al. (Boardman F. K., 2018) ont mené une enquête en ligne auprès de familles touchées par la SMA et du public britannique. Quatre-vingt-quatre pour cent du public était favorable à l'introduction du SMA DNN, principalement parce qu'il pensait que cela permettrait d'améliorer la qualité des soins et

l'espérance de vie des nourrissons atteints. La majorité des adultes atteints de SMA étaient également favorables au dépistage néonatal (74 %) (Boardman, 2018), tout comme une population mixte de familles et d'adultes (70 %), même s'ils préféraient le dépistage préconceptionnel et/ou prénatal (Boardman, 2017).

En mai 2024, Eurordis a mené une enquête Rare Baromètre avec le projet Screen4Care (Eurordis, 2024). L'étude a recueilli les opinions de plus de 6 179 personnes atteintes d'une maladie rare et de membres de leur famille dans le monde entier, dont 5 569 vivaient en Europe et souffraient de plus de 1 300 maladies rares distinctes, ce qui représente la diversité de la communauté des maladies rares

“Les réponses des personnes interrogées confirment que la communauté des maladies rares est très favorable au dépistage des nouveau-nés. Elles montrent également que les personnes atteintes d'une maladie rare et les membres de leur famille considèrent pour la plupart le dépistage néonatal comme un moyen d'alléger le fardeau de l'odyssée du diagnostic et de permettre aux parents de faire des choix éclairés pour leur enfant atteint d'une maladie grave et précoce, indépendamment de leur accès à un traitement ou à une intervention.”
(Eurordis, 2024)

5.10 L'histoire naturelle de la SMA, y compris son évolution de la maladie latente à la maladie diagnostiquée, est bien comprise.

RÉSUMÉ

- On dispose de suffisamment d'informations sur l'histoire naturelle de la SMA.
- La SMA touche inévitablement les enfants et entraîne un retard marqué ou un arrêt complet du développement de la fonction neuromusculaire au début de la vie.
- En l'absence de diagnostic et de traitement précoces, les enfants atteints de SMA peuvent souffrir d'un handicap grave, d'une accumulation de comorbidités ou d'un décès prématuré.

Des études d'histoire naturelle et des essais d'observation ont été publiés sur les nourrissons atteints de SMA (Kolb S. J., 2017) (Finkel R. S., 2014) et sur les jeunes enfants vivant avec la SMA (Annoussamy M, 2021). Ces études historiques naturelles ont décrit la perte rapide de la fonction motrice, l'absence de prise de poids et la mort précoce des jeunes enfants atteints de SMA. Les effets de la SMA non traitée sont dévastateurs, entraînant un retard marqué ou un arrêt complet du développement de la fonction neuromusculaire au début de la vie.

Avant l'apparition des thérapies de fond, la trajectoire des personnes atteintes de SMA était déjà en train de changer. Une prise en charge plus proactive de la maladie (y compris l'introduction de la ventilation non invasive et de l'alimentation par sonde) a eu un impact sur la survie des enfants atteints (Oskoui, 2007).

En 2007, Wang et al. ont publié un premier document sur les “ normes de soins “ pour la SMA, soulignant que la maladie a un large spectre clinique et nécessite des soins multidisciplinaires (Wang, 2007). Ce consensus a été mis à jour en deux parties en 2018 (Mercuri, 2018) (Finkel R. S., 2018).

Maintenant que trois traitements modificateurs de la maladie sont disponibles pour la SMA, il est important de disposer de ces données sur l'histoire naturelle, afin de pouvoir déterminer à quoi ressemble la SMA sévère lorsqu'elle n'est pas traitée.

5.11 Il existe une politique validée concernant les personnes à traiter

RÉSUMÉ

- Les soins de la SMA ne se limitent pas aux seuls traitements de fond (médicaments de la SMA) et comprennent également les meilleurs soins de soutien, y compris les traitements non pharmacologiques.
- La prise en charge de la SMA est un processus décisionnel partagé entre les experts de la SMA et les parents de l'enfant.
- La dernière politique en date est issue du 270e atelier international ENMC Consensus for SMN2 genetic analysis in SMA patients, qui s'est tenu du 10 au 12 mars 2023 à Hoofddorp, aux Pays-Bas.

Toutes les décisions relatives au traitement doivent être axées sur le patient, la famille et la prise en charge multidisciplinaire de la maladie. Par traitement, on entend les meilleurs soins médicaux possibles selon le jugement des experts de la SMA et convenus dans le cadre d'un processus de prise de décision partagée avec les parents de l'enfant. Le traitement peut aller des meilleurs soins de soutien aux traitements visant à soulager les symptômes, en passant par les thérapies de modification de la maladie (traitements de la SMA). En appliquant cette définition, aucun bébé diagnostiqué avec une SMA ne devrait être laissé sans traitement. Cependant, le type de traitement appliqué doit être choisi sur la base d'une évaluation holistique de la situation clinique de l'enfant et du contexte familial.

Pour diagnostiquer correctement ces enfants, il faut faire appel à du personnel spécialisé, ce qui permet également d'obtenir un deuxième ou un troisième avis. Le nombre de copies de SMN2 est un bon prédicteur de la maladie. Cependant, de nombreuses publications ont rapporté que certains patients se comportent mieux ou moins bien que le phénotype attendu sur la base des copies de SMN2 (Calucho M. B., 2018), (Schorling D. C., 2019), (Costa-Roger, 2021), (Abiusi, 2024), (Schwartz, 2024), (Groulx-Boivin, 2024). Cela pourrait être dû à des raisons techniques, avec une discordance entre les laboratoires sur le nombre de copies SMN2. Cela pourrait également être dû à des raisons biologiques avec des différences de qualité des gènes SMN2 dans la production de protéines SMN fonctionnelles (Schorling D. B., 2019).

Pour décider du traitement d'un nouveau-né atteint de SMA, la recommandation du médecin aux parents est guidée par la présence ou l'absence de symptômes précoces et par le nombre de copies de SMN2. Il existe un consensus sur le fait que le nombre de copies SMN2 rapporté ne constitue pas à lui seul une base suffisante pour prendre une décision de traitement pour chaque enfant.

La discussion et le consensus les plus récents proviennent du 270e atelier international de l'ENMC : Consensus for SMN2 genetic analysis in SMA patients qui s'est tenu du 10 au 12 mars 2023 à Hoofddorp, aux Pays-Bas. À la fin de l'atelier, les participants ont défini un ensemble de recommandations réparties en quatre thèmes : Évaluation du pronostic moléculaire de la SMA, dépistage de la SMA chez les nouveaux-nés, copies et traitements de la SMN2, et modificateurs et biomarqueurs (Abiusi, 2024).

Les recommandations cliniques pourraient être discutées et mises à jour à l'avenir. Costa-Roger et al. soutiennent que le gène SMN2 mérite une étude plus approfondie, au-delà de la détermination du nombre de copies du gène SMN2. À l'avenir, l'analyse de routine après un résultat positif du dépistage néonatal pourrait être adaptée pour détecter les variantes du gène SMN2 susceptibles d'avoir un impact sur la gravité de la maladie (Costa-Roger, 2021).

Au moment de la rédaction de ce document, les implications des variants modificateurs de SMN2 et des gènes hybrides ne sont pas entièrement comprises. À l'avenir, la disponibilité de meilleurs biomarqueurs ainsi qu'une meilleure compréhension des variants modificateurs de SMN2 et des gènes hybrides pourraient apporter un soutien supplémentaire à la prise de décision.

Compte tenu du principe d'autonomie, il incombe à la famille, après consultation conjointe des professionnels de la santé, de prendre la décision finale concernant l'instauration du traitement

5.12 Le coût de la recherche des cas (y compris le diagnostic) par le DNN de la SMA est économiquement équilibré par rapport aux dépenses possibles pour les soins dans leur ensemble.

RÉSUMÉ

- Le dépistage de la SMA chez le nouveau-né peut être effectué sans frais majeurs, grâce à l'échantillon de sang séché déjà prélevé pour le dépistage chez le nouveau-né.
- Le coût du dépistage l'emporte sur le coût de la maladie.
- La détection précoce de la SMA et son traitement rapide peuvent également présenter un avantage financier pour les systèmes de soins, en plus d'améliorer la qualité de vie des enfants traités.

Le DNN vise à détecter la SMA par l'analyse génétique d'un échantillon de sang séché qui est déjà prélevé en routine dans les programmes de dépistage des nouveau-nés qui existent en Europe. Le dépistage de la SMA peut facilement être ajouté aux programmes européens de dépistage néonatal existants. Le dépistage de la SMA peut être réalisé de manière rentable pour environ 3 à 5 euros par enfant (Heijnen, 2020).

Ces coûts sont économiquement équilibrés lorsqu'ils sont comparés au coût de la maladie. Il existe des estimations de coûts provenant d'un groupe d'étude allemand qui a calculé le coût de la maladie pour les patients atteints de SMA en Allemagne (Klug, 2016). Les coûts sont clairement liés à la gravité de la maladie. Ils ont trouvé des coûts totaux moyens de 107 807 euros/an pour les patients atteints de SMA de type I, de 90 267 euros/an pour les patients atteints de SMA de type II, et de

52 440 euros par an pour les patients atteints de SMA de type III (en 2013). Pour le système de santé espagnol, López-Bastida et al. (López-Bastida, 2017) estiment le coût annuel moyen des soins pour la SMA à 33 723 euros. Une autre étude portant sur le coût de la maladie au Royaume-Uni, en France et en Allemagne a estimé le coût annuel moyen associé à la SMA à 54 295 euros au Royaume-Uni, 32 042 euros en France et 51 983 euros en Allemagne, respectivement (Peña-Longobardo, 2020).

Ces chiffres ne tiennent pas compte de l'avantage économique que représente le traitement de la SMA dès que possible après l'identification des enfants par le DNN. La modification de la gravité de la maladie peut avoir un avantage économique. Pour plus de détails sur l'économie de la santé, voir le chapitre 8.

5.13 La recherche de cas est un processus continu et non un projet “une fois pour toutes”.

RÉSUMÉ

- Une fois qu'un programme de dépistage néonatal de la SMA a été lancé dans un pays, il doit être mis à la disposition de tous les bébés nés dans ce pays à partir de ce moment-là.
- L'introduction du dépistage néonatal de la SMA est une contribution à un système de soins plus inclusif

Le DNN pour la SMA doit inclure tous les nouveau-nés plutôt qu'une cohorte sélectionnée. Bien que des essais pilotes dans des régions ou provinces sélectionnées d'un pays puissent aider à établir des routines de test et les processus appropriés, il est injuste que des études pilotes régionales soient poursuivies

sans fin. Chaque enfant né en Europe doit avoir les mêmes chances d'accéder au dépistage néonatal de la SMA. Par conséquent, l'introduction du dépistage néonatal de la SMA dans la politique nationale de dépistage est un aspect important de la création d'un système de soins inclusif.



06

Proposition de processus de dépistage néonatal de la SMA

06 Comment et pourquoi la SMA répond aux critères de dépistage chez le nouveau-né

RÉSUMÉ

- Chaque programme de dépistage néonatal de la SMA doit garantir une information adéquate à tous les parents. En cas de résultat positif, l'équité de l'accès aux soins, y compris un diagnostic clairement défini, la prise en charge et le suivi à long terme de la maladie doivent être garantis par la procédure standard de dépistage chez le nouveau-né.
- Tous les professionnels de la santé concernés doivent avoir reçu une formation appropriée pour remplir rôle dans le cadre du programme de dépistage néonatal.
- La participation à un programme de dépistage néonatal de la SMA doit être volontaire. Les parents doivent avoir le droit d'y renoncer
- Il existe un test de dépistage fiable, qui ne nécessite pas de prélèvement sanguin supplémentaire.

Bien que les programmes de DNN se soient historiquement concentrés sur le dépistage, les programmes de DNN réellement efficaces fournissent une infrastructure pour l'accès universel, l'éducation et le suivi rapide des nouveau-nés dont le résultat du dépistage est positif. Un programme complet de DNN comprend six éléments principaux (Therrell BL, 2001) :

Éducation

Dépistage

Diagnostic

Prise en charge

Suivi

Évaluation

Actuellement, il n'existe pas de recommandations établies, de normes universelles ou de lignes directrices pour la mise en œuvre des programmes de DNN en Europe, ni dans l'Union européenne (Loeber J. G., 2018). Bien que la Commission européenne ait publié des recommandations à l'intention des décideurs européens (Burgard, 2011) (Cornel, 2011), les soins relèvent de la compétence des différents États membres de l'Union européenne, ce qui signifie que chaque État membre prend ses propres décisions en matière de DNN. Selon le pays, le DNN peut être régi par des lois, des politiques, des réglementations ou des règles nationales ou régionales qui affectent les programmes de DNN (Loeber J. G., 2021). En outre, dans certains pays, la prise de décision en matière de soins est décentralisée vers des régions ou des provinces qui fonctionnent avec un degré d'autonomie plus ou moins élevé, ce qui ajoute un niveau de complexité supplémentaire.

Presque tous les pays européens disposent d'une forme ou d'une autre de dépistage néonatal institutionnalisé, mais il existe d'importantes variations entre eux. Dans plusieurs pays, les programmes de dépistage néonatal sont peu développés. Dans certains pays, aucun programme national officiel de dépistage néonatal n'a encore été mis en place (Loeber J. G., 2021).

Lorsqu'un programme de DNN est mis en œuvre, l'égalité d'accès et la disponibilité des ressources appropriées pour le diagnostic et le traitement des nouveau-nés dépistés doivent être assurées. Le programme de DNN doit inclure l'évaluation des ressources disponibles pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la maladie dans la zone géographique où il est mis en œuvre. Le diagnostic de SMA devra être confirmé par des études moléculaires. L'utilisation de thérapies potentiellement complexes, en termes d'accessibilité, de coût et d'urgence à les mettre en œuvre, sera recommandée pour les bébés identifiés comme atteints de SMA. Le manque de ressources peut limiter la valeur du dépistage et, de fait, le SMA DNN peut être déconseillé si l'on ne dispose pas de ressources suffisantes pour les soins.

6.1 Accès, équité et financement

Le DNN dans les pays européens est hétérogène et il n'y a pas de consensus sur les maladies que les programmes devraient dépister. Bien que la valeur du DNN ait été largement reconnue, son introduction dépend de la structure des soins, des fonds disponibles, des politiques locales et de la contribution des groupes professionnels et du grand public. Cela a conduit à des approches différentes dans la manière dont les programmes de DNN ont été mis en place, financés et gérés (Loeber J. G., 2018). En règle générale, les programmes de DNN en Europe sont financés de manière globale, de la phase pré-analytique à la phase de diagnostic et de gestion/suivi. S'il est financé par des fonds publics, le DNN offert par les services de santé repose généralement sur une base juridique sous-jacente qui le soutient ou constitue une mesure de santé publique implicite.

Afin d'assurer l'égalité d'accès, le DNN de la SMA devrait être proposée à tous les nouveau-nés en Europe. Sa mise en œuvre doit être régie par les dispositions légales appropriées et doit garantir le respect des mêmes exigences de qualité que celles figurant dans d'autres types de législation sanitaire (droits des patients, protection des données personnelles, biobanques, approbation de la recherche par les comités d'éthique, tests génétiques et conseils génétiques). Chaque service national de santé devrait couvrir les coûts associés à ces programmes.

Pour l'état d'avancement de la mise en œuvre du SMA DNN en Europe, voir le chapitre 9.

6.2 Sensibilisation, éducation et formation

Une partie intégrante du DNN est la sensibilisation, l'éducation et la formation de tous les acteurs concernés. Ces parties prenantes comprennent les prestataires de soins prénatals, primaires et spécialisés, le personnel hospitalier, les familles, le personnel du programme DNN, les décideurs politiques et les défenseurs de la cause. La sensibilisation et l'éducation permettront une participation éclairée au DNN SMA et amélioreront l'expérience des parents, en particulier de ceux dont les enfants sont dépistés positifs.

La plupart des pays européens fournissent des informations sur le DNN aux parents sous la forme d'informations en ligne, de brochures ou d'autres matériels éducatifs. Ces documents traitent de l'objectif du DNN et de l'importance de la participation au programme. Nombre d'entre eux fournissent également une liste des maladies dépistées, des informations sur la possibilité de résultats faussement positifs ou faussement négatifs, et les implications médicales du dépistage (Ijzebrink, 2021). Dans quelques pays, la procédure d'information des parents n'est pas encore réglementée. La mise en place d'une réglementation à cet égard est un objectif à atteindre. Lorsque l'on se prépare à ajouter la SMA à un programme de DNN, il est nécessaire de créer ou de mettre à jour le matériel éducatif et d'offrir une formation spécifique à tous les acteurs concernés.

6.3 Pratiques en matière de consentement

La participation à un programme de dépistage de la SMA doit être volontaire. Les parents doivent être clairement informés que la participation est dans l'intérêt de leur enfant. Cette information, ainsi qu'une formation générale sur le programme et ses avantages, doivent être proposées avant ou au moment du prélèvement de l'échantillon de sang.

Les programmes de DNN diffèrent considérablement en termes d'approches utilisées pour obtenir le consentement des parents, indépendamment de la nature du test (biochimique ou génétique). Le consentement écrit n'est exigé que dans quelques pays. Certains programmes de DNN autorisent les parents à refuser de participer au test, mais peuvent exiger qu'ils s'y opposent activement.

En fonction des réglementations locales, la SMA pourrait être ajoutée à un programme de DNN en utilisant les mêmes pratiques de consentement que celles en vigueur pour le programme existant. Par ailleurs, un consentement spécifique peut être requis, comme c'est le cas dans les pays où les informations génétiques sont traitées différemment des autres informations sensibles sur la santé. Les protocoles de consentement pour le DNN SMA doivent être définis au niveau national après consultation des parties prenantes concernées. Un consentement spécifique doit être obtenu pour les activités qui ne sont pas strictement dans l'intérêt du nouveau-né, telles que la déclaration des découvertes fortuites, le stockage des échantillons de sang et l'utilisation des échantillons de sang résiduels à des fins de recherche.

6.4 Dépistage

L'échantillon de sang séché du nouveau-né pour le DNN de la SMA peut être facilement ajouté aux programmes DNN standard. Le sang capillaire est prélevé par une piqûre au talon. Les taches de sang sont déposées sur le papier filtre du dispositif de prélèvement. Dans des situations limitées, d'autres sources de sang peuvent être utilisées pour le dépistage de la SMA (CLSI, 2013). Dans la plupart des programmes DNN, les échantillons de taches de sang séché sont prélevés entre 24 et 72 heures après la naissance. Les données démographiques et les autres informations demandées sur le dispositif de collecte des échantillons doivent être complétées avec précision, manuellement ou électroniquement.

Il n'existe pas de marqueurs biochimiques validés de la SMA. Cependant, plusieurs approches basées sur des tests moléculaires pour détecter la délétion homozygote de l'exon 7 de SMN1 ont été développées. Certaines ont été conçues de manière à ce que la SMA puisse être détectée à partir de la même goutte de sang que celui utilisé pour le dépistage du déficit immunitaire combiné sévère (SCID) chez les nouveau-nés (Taylor, 2015), ce qui constitue un avantage lorsqu'il s'agit d'ajouter la SMA aux programmes qui dépistent déjà le SCID. Les tests pour le dépistage de la SMA sont spécifiquement adaptés aux laboratoires DNN, de sorte que seules des adaptations modestes et une formation du personnel seraient nécessaires pour effectuer ces analyses génétiques.

De nombreuses méthodes ont été évaluées pour le test de dépistage de la SMA avec des échantillons de sang. Elles comprennent les réseaux de suspension de billes liquides, l'analyse de fusion de l'ADN à haute résolution (HRMA), la réaction en chaîne de la polymérase quantitative en temps réel (qPCR), les oligonucléaires compétitifs et les tests de détection de l'ADN,

la PCR d'amorçage des nucléotides (COP-PCR), la technologie d'amplification isotherme à médiation par boucle (LAMP) et la spectrométrie de masse de l'ADN (Pyatt, 2007), (Dobrowolski, 2012), (Lin Y. L., 2019) (Kato, 2015) (Vandermeulen, 2020). Parmi ces techniques, la plus utilisée dans les études pilotes et les programmes de dépistage de la SMA aux États-Unis est la qPCR. Toutefois, la technologie LAMP présente l'avantage de ne pas nécessiter d'extraction d'ADN, ce qui simplifie le processus d'analyse des échantillons (Vandermeulen, 2020).

Pour qu'une méthode de dépistage du SMA soit adaptée aux programmes de DNN, elle doit être rentable, permettre un débit élevé et être facile à mettre en œuvre dans les laboratoires de DNN. Outre le SCID, le SMA peut également être associé au dépistage de l'agammaglobulinémie liée à l'X (XLA) (Gutierrez-Mateo, 2019). Des mesures d'assurance qualité doivent être mises en place pour garantir la performance des tests et l'utilisation de matériaux de référence de buvards de sang, tels que ceux fournis par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis, est recommandée. Un programme d'essais d'aptitude au dépistage de la SMA est actuellement piloté dans le cadre du programme d'assurance qualité du dépistage chez les nouveau-nés (NSQAP) des CDC.

La PCR numérique en gouttelettes (ddPCR) a été utilisée comme test de deuxième niveau pour exclure les faux positifs et mesurer le nombre de copies de SMN2 (Vidal-Folch, 2018) (Chien, 2017). L'utilisation de tests de deuxième niveau a prouvé qu'un taux de faux positifs de 0,0 % pouvait être atteint (Kay, 2020) (Chien, 2017).

6.5 Confirmation du diagnostic

Selon les protocoles des programmes de DNN, les résultats positifs au dépistage de la SMA doivent être signalés immédiatement. Les programmes de DNN doivent organiser ou aider à coordonner les tests diagnostiques de suivi afin que les nouveau-nés puissent recevoir un diagnostic rapide. Pour les nouveau-nés présentant un résultat positif au dépistage de la SMA, il est nécessaire de les orienter rapidement vers un neuropédiatre d'un centre spécialisé dans la SMA/les maladies neuromusculaires afin d'obtenir une confirmation diagnostique et des informations ultérieures sur les options thérapeutiques. Il est essentiel de procéder à un examen neurologique et clinique approprié et de recueillir les antécédents médicaux de la famille.

Tous les cas possibles de SMA identifiés par le DNN de la SMA doivent être confirmés par un test diagnostique fiable sur un autre échantillon de sang dès que possible. La technique d'amplification multiplex de sondes dépendantes de la ligature (MLPA) est le plus souvent utilisée pour la confirmation diagnostique. La confirmation diagnostique doit inclure des tests génétiques pour les délétions d'exon SMN1 et le nombre de copies SMN2 comme marqueur prédictif (Cuscó, 2020).

Il convient de noter qu'environ 5 % des patients atteints de SMA présenteront une variante SMN1 subtile et ne seront pas détectés par les méthodes de dépistage actuelles (Alías, 2009) (Dangouloff T, 2020). Ainsi, l'introduction du DNN pour la SMA ne diminue pas l'importance d'un diagnostic différentiel pour la SMA lorsque des symptômes compatibles sont présents, même dans les pays où la SMA est incluse dans le programme national de DNN

6.6 Gestion

Récemment, les déclarations de consensus sur le traitement de la SMA par des thérapies de fond ont clairement souligné que le délai entre le diagnostic et le début du traitement ne devait pas dépasser deux semaines (Kirschner, 2020).

Il convient de noter que pour certains bébés/nourrissons atteints de formes très sévères de SMA, la détection de la maladie par le DNN ne permet pas de traitement pré-symptomatique (Kariyawasam, 2020) (Vill, 2019). Les effets thérapeutiques d'un traitement de fond peuvent être moindres lorsqu'il s'agit de traiter un patient symptomatique. Il convient d'en tenir compte lors de la discussion des plans de traitement avec les parents de l'enfant (Jędrzejowska, 2020).

Dans les études pilotes, l'attention a été attirée sur une fenêtre thérapeutique très étroite pour les patients atteints de SMA aiguë. Par conséquent, les délais entre l'obtention des résultats du dépistage initial, les résultats des tests de confirmation et le début du traitement doivent être aussi courts que possible (Vill, 2019) (Kariyawasam, 2020).

L'objectif du traitement sera toujours d'améliorer la survie et la qualité de la fonction motrice de l'enfant, en lui permettant d'atteindre des stades de développement qui n'auraient pas été atteints dans l'histoire naturelle de la maladie sans traitement, et en assurant une meilleure qualité de vie au patient et à sa famille.

6.7 Suivi

Le suivi, qui permet de déterminer si les programmes de DNN ont atteint et continuent d'atteindre leurs objectifs principaux de prévention ou de minimisation de la morbidité et de la mortalité, est essentiel pour évaluer les avantages du DNN pour un individu tout au long de sa vie ainsi que pour sa famille et la société (ACMG, 2006).

La communication d'un résultat positif au dépistage et d'un diagnostic confirmé devrait inclure la fourniture d'informations appropriées aux parents afin de soulager leur anxiété. Actuellement, la disponibilité de documents numériques ou imprimés sur la signification et les conséquences d'un résultat positif d'un DNN de la SMA peut aider les parents à comprendre et à faire face au diagnostic de cette maladie. Une bonne compréhension de la maladie, des facteurs pronostiques et des options thérapeutiques permettra aux parents de participer librement et activement à la prise de décision.

Une prise en charge multidisciplinaire est essentielle dans cette phase. Cela inclut le suivi par un conseiller génétique sous la forme d'une consultation qui devrait idéalement avoir lieu peu de temps après le diagnostic, ainsi qu'un soutien psychologique pour la famille.

Une plus grande responsabilisation des parents et des patients peut améliorer la gestion des soins et la qualité de vie des familles. Les organisations de patients et de parents peuvent jouer un rôle dans la garantie d'une qualité optimale des soins pour les patients atteints de SMA et dans la mise en place d'initiatives de répit pour les soignants.

6.8 Évaluation du programme de dépistage néonatal et assurance qualité

Les indicateurs de qualité des programmes de DNN de la SMA doivent être établis avant la mise en œuvre et évalués en permanence, afin d'identifier les meilleures pratiques. Certains indicateurs doivent être liés à la performance analytique de la méthodologie du DNN (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative, taux de faux positifs et de faux négatifs). D'autres paramètres couramment évalués sont liés aux délais de réponse des programmes (jours de vie du nouveau-né au moment de la communication des résultats du DNN/diagnostic ainsi qu'au moment de l'instauration du traitement). Enfin, d'autres objectifs concernant l'état de santé des nourrissons tout au long du suivi à long terme devraient idéalement être analysés.

Tous ces indicateurs de qualité doivent être revus périodiquement afin d'identifier les faiblesses du programme de DNN qui peuvent être corrigées par des plans d'amélioration ou des actions. Afin d'atteindre les meilleures pratiques, il peut être utile de suivre les recommandations de groupes d'experts ou les normes de qualité internationales, si elles sont disponibles, ou, à défaut, le programme peut être comparé aux indicateurs de performance et aux résultats d'autres programmes de DNN.



07

Le dépistage néonatal de la SMA est nécessaire d'un point de vue éthique

Le dépistage néonatal de la SMA est nécessaire d'un point de vue éthique

RÉSUMÉ

- Lorsque l'on examine les avantages et les inconvénients potentiels d'un diagnostic précoce de la SMA, il apparaît clairement que les avantages d'un dépistage précoce l'emportent sur les inconvénients.
- Le diagnostic précoce ne doit pas rester un privilège accessible uniquement à une minorité de familles bien informées et/ou riches. Il est donc éthiquement obligatoire de proposer le dépistage néonatal de la SMA à tous les nouveau-nés dans le cadre du système de soins
- Les nouveau-nés ont le droit d'être diagnostiqués le plus tôt possible par le dépistage néonatal de la SMA afin de bénéficier de soins optimaux, comme le prévoit la Convention des Nations unies relative aux droits de l'enfant.

7.1 Les droits de l'enfant

L'article 24 de la Convention des Nations unies relative aux droits de l'enfant - ratifiée par tous les pays européens - fait référence au droit à des soins optimaux. Le DNN peut aider à identifier les enfants qui ont particulièrement besoin de soins élevés (Loeber J. G., 2018). Dans cette optique, refuser le DNN aux enfants revient à les priver d'un parcours de soins optimal.

Le paysage éthique et juridique complexe entourant le consentement dans le contexte de l'incorporation du séquençage génomique dans le dépistage existant de la tache sanguine chez le nouveau-né.

Un consortium du Canada, de l'Australie et du Royaume-Uni s'est penché sur la question du consentement aux programmes de dépistage néonatal (Knoppers, 2024). Les auteurs ont présenté le "droit de l'enfant asymptomatique à risque d'être trouvé" comme un concept utile sur lequel s'appuyer lors de l'examen du consentement au dépistage néonatal.

À l'avenir, avec la possibilité d'études génomiques et de séquençage du génome entier des nouveau-nés, le droit de trouver l'enfant à risque asymptomatique pourrait devenir de plus en plus important pour les systèmes de soins et les sociétés

7.2 Le dépistage néonatal s'applique aux bébés 2 à 3 jours après la naissance

Le dépistage néonatal concerne uniquement les bébés et ne doit donc pas être confondu avec le dépistage préconceptionnel ou prénatal. L'objectif est de détecter les nourrissons atteints et non les porteurs ou les fœtus/enfants non nés. Il est important de comprendre que ces approches font encore l'objet de débats controversés reflétant les expériences et les traditions religieuses, politiques et historiques de diverses sociétés.

Par conséquent, lors de la prise de décisions pour le système de santé publique, il convient de préciser que l'introduction du DNN pour la SMA ne préjuge en rien des approches susmentionnées. Le dépistage précoce réduit le chemin long et stressant vers le diagnostic, épargnant ainsi aux familles les difficultés associées à un diagnostic tardif, telles que le fardeau économique et psychologique.

7.3 Le dépistage néonatal dans la SMA est un moyen d'assurer l'égalité d'accès à des soins appropriés

L'argument éthique le plus frappant en faveur du DNN dans la SMA est un diagnostic précoce, idéalement avant l'apparition des symptômes, ce qui permet d'initier un traitement approprié. De cette manière, l'apparition de symptômes affectant la qualité de vie du patient peut être considérablement retardée, voire évitée, et son espérance de vie améliorée.

La mise à disposition du DNN pour la SMA accessible à la population générale contribue également à l'équité de l'accès au diagnostic et au traitement au sein de la population, par opposition à une politique qui laisserait le choix du DNN aux parents bien informés et financièrement préparés à rechercher et à payer le DNN pour leur nouveau-né. Le DNN est donc un moyen d'améliorer l'équité et l'inclusivité dans le système de santé et dans la société

Pour garantir une véritable égalité d'accès, le DNN dans la SMA doit être gratuit pour les parents.

7.4 Le dépistage des nouveau-nés peut éviter le sentiment de culpabilité des parents

Toutes les familles ont le "droit de savoir au bon moment". Le fait de savoir qu'il y a une raison au développement lent de leur enfant empêche les parents de tenter de "pousser" l'enfant à faire des activités qu'il ne peut pas faire à cause de la maladie. Cela aide également les parents à mieux comprendre le peu de contrôle qu'ils ont sur le développement de leur enfant, évitant ainsi une culpabilité parentale excessive. Le diagnostic

de la SMA est une expérience douloureuse pour les familles concernées. Cependant, une enquête menée auprès de familles et de personnes vivant avec la SMA a montré que la majorité d'entre elles ne pensaient pas que l'identification de la SMA à la naissance interférerait avec le processus de création de liens précoces (Boardman, Newborn screening for spinal muscular atrophy : The views of affected families and adults, 2017)

7.5 Il n'y a pas de "droit de ne pas savoir"

D'un point de vue éthique, on peut affirmer que les parents ont le "droit de ne pas connaître" le diagnostic.

C'est principalement la menace d'une surmédicalisation de l'enfant conduisant à un traitement excessif et à une relation parent/enfant perturbée qui peut être invoquée comme argument contre le DNN pour la SMA. Il a également été dit que l'identification de la SMA avant l'apparition des symptômes empêcherait les familles et les enfants de profiter de la vie pendant qu'ils ne présentent pas de symptômes. Cependant, si le fait de ne pas connaître la maladie de l'enfant peut donner à la famille un certain temps de "paix" apparente, cela conduira inévitablement à une perte de temps précieuse pour prendre des mesures d'urgence,

une action visant à traiter et à stopper les dommages irréversibles causés aux neurones moteurs lorsque ceux-ci peuvent encore être préservés ou que leur détérioration peut être ralentie de manière significative. Ne pas connaître la maladie n'est donc pas une option éthique si les parents choisissent la thérapie s'ils la connaissent. Ce n'est que dans les rares cas où les parents choisiraient de ne pas rechercher un traitement approprié pour leur enfant atteint de SMA qu'un diagnostic précoce serait considéré comme contraire à l'éthique. Toutefois, dans ce cas, on peut contester le droit des parents à refuser un traitement approprié, car il est en contradiction avec le droit de l'enfant à des soins optimaux.

7.6 Le dépistage des nouveau-nés permet de prendre des décisions éclairées

Des parents informés peuvent prendre des décisions en connaissance de cause. Ils peuvent, par exemple, décider de se rapprocher d'hôpitaux ou d'endroits qui offrent de meilleurs soins médicaux et de meilleures possibilités d'éducation et qui permettent de planifier et de mettre en œuvre des programmes d'éducation et de formation ainsi que la planification d'autres.

enfants (Botkin, 2016). Les membres de la famille élargie, en tant que porteurs potentiels, peuvent également prendre ce risque en considération lors de leur planification familiale.

7.7 Le risque de résultats faussement positifs ou faussement négatifs ne l'emporte pas sur les avantages du dépistage néonatal dans le cas de la SMA.

Le risque d'un résultat faussement positif est très faible si un test confirmatif est effectué dans un laboratoire différent (Prior TW, Updated 2024 Sep 19).

Le risque d'un résultat faussement négatif est plus élevé en raison d'erreurs de laboratoire ou d'une variante pathogène subtile non identifiable par la méthode actuelle de DNN. Environ 5 % des patients atteints de SMA ne seront pas identifiés par les méthodes de dépistage disponibles pour détecter la délétion de SMN1 sur le bras long du chromosome 5 (5q-SMA) en raison de mutations ponctuelles de SMN1 (Dangouloff T, 2020).

La situation des enfants faussement négatifs sera probablement légèrement différente après l'introduction du DNN pour la SMA à l'échelle nationale. Le médecin responsable pourrait être moins enclin à vérifier la présence d'une SMA, car il suppose que l'enfant a déjà fait l'objet d'un dépistage dans le cadre du DNN. Par conséquent, le délai de diagnostic de la SMA à partir de l'apparition des symptômes pourrait s'allonger.

Pour minimiser ce risque, l'introduction du DNN dans la SMA doit s'accompagner de contre-mesures appropriées telles que l'éducation médicale des professionnels de la santé qui ont le premier contact avec la famille, et des médecins responsables pour les alerter sur la possibilité et les symptômes de la SMA.

Etant donné que 95% des enfants atteints de SMA bénéficieront de la DNN, refuser à ces enfants et à leurs familles l'accès à un diagnostic et à un traitement précoces ne peut être considéré comme une option éthiquement appropriée. En outre, il est opportun de préciser ici qu'il existe d'autres types de SMA (non 5q-SMA) qui sont beaucoup moins fréquents que la 5q-SMA. Ils sont causés par des altérations dans d'autres gènes et ne bénéficient pas de traitements spécifiques (Peeters, 2014).



08

Économie de la santé

RÉSUMÉ

- Les interventions dans le domaine des maladies rares font de plus en plus l'objet d'un examen économique dans le cadre de l'évaluation des technologies de la santé
- La volonté de payer est en moyenne plus élevée pour les interventions liées aux maladies rares, y compris l'optimisation du traitement par le dépistage.
- Le traitement étant désormais disponible, de nombreuses analyses ont démontré le rapport coût-efficacité du dépistage néonatal et l'amélioration de la valeur économique pour les patients, les payeurs et les systèmes de soins.

L'économie de la santé est un domaine de l'évaluation des technologies de la santé (ETS) qui a pris et continue de prendre de plus en plus d'importance, y compris dans le domaine du dépistage des maladies rares au sein de la population. Pendant des décennies, les interventions dans le domaine des maladies rares ont été relativement épargnées par l'analyse économique de la santé. Par exemple, les nouveaux médicaments arrivaient sur le marché et étaient remboursés de manière relativement directe. Récemment, cependant, nous avons vu les jurisprudences en matière d'ETS faire des interventions sur les maladies rares la cible d'un examen économique, en particulier d'une analyse coût-efficacité/coût-utilité.

Les développements susmentionnés pourraient avoir un impact sur l'évaluation du dépistage de la SMA. En particulier, il est nécessaire de prouver le rapport coût-efficacité du dépistage de la SMA, ainsi que le rapport coût-efficacité du traitement des bébés dont le test est positif, par rapport au statu quo sans dépistage de la SMA chez le nouveau-né. Cette analyse implique l'évaluation du rapport coût-efficacité du DNN avec l'inclusion de différents scénarios de traitement, notamment les récentes thérapies de fond telles que Spinraza, Evrysdi et Zolgensma.

Le concept central de l'analyse coût-utilité/coût-efficacité est le ratio coût-efficacité, qui reflète la différence de coûts divisée par la différence de bénéfices pour la santé. Les bénéfices pour la santé peuvent être

exprimée en années de vie corrigées de la qualité (QALY). Des seuils de volonté de payer (WTP) ont été élaborés pour les interventions de soins (médicaments, programmes de vaccination, etc.) utilisées à grande échelle. En règle générale, l'OMS indique que le produit intérieur brut (PIB) par habitant fixe le seuil de volonté de payer. Si le rapport coût-efficacité est inférieur à 1 PIB/habitant, l'étiquette est "très rentable", s'il se situe entre 1 et 2 fois le PIB/habitant "rentable", s'il se situe entre 2 et 3 fois le PIB/habitant "potentiellement rentable" et s'il se situe au-dessus de 3 fois le PIB/habitant "non rentable". Les thérapies ciblées/immunothérapies ainsi que les traitements des maladies rares ont modifié le paysage des seuils de volonté de payer en introduisant des seuils différenciés pour divers pays. Notamment, plus la maladie indexée est grave, plus le seuil de volonté de payer est élevé, comme l'illustrent les critères de fin de vie du NICE (Rawlins, 2010), ainsi que les seuils de volonté de payer généralement plus élevés utilisés dans le contexte des maladies rares (Schlander, 2016).

Il est souvent avancé que, dans le cas des maladies rares, l'analyse coût-efficacité ne permet pas de saisir toutes les valeurs sociétales pertinentes qui s'appliquent aux maladies rares et aux interventions correspondantes, y compris les thérapies géniques et le dépistage (Schlander, 2016). Si la gravité justifie une augmentation du seuil de volonté de payer (comme l'appliquent plusieurs organismes d'autorités de santé), d'autres aspects de la création de valeur par le traitement des maladies rares peuvent justifier d'autres augmentations du seuil de volonté de payer.

Premièrement, la rareté en soi peut refléter une valeur sociétale (Medic, 2017). Deuxièmement, alors que la méthodologie d'autorités de santé sur le rapport coût-efficacité a été élaborée pour les médicaments utilisés à grande échelle et ayant un impact budgétaire élevé, en raison du faible nombre de patients, les interventions liées aux maladies rares, y compris les thérapies géniques et l'identification correspondante des patients éligibles (dépistage),

08. Économie de la santé

peuvent avoir un impact budgétaire relativement modeste. Un impact budgétaire modeste ou faible reflète une valeur importante pour la société, permettant aux systèmes de soins d'être abordables. Troisièmement, les médicaments pour les maladies rares font généralement appel à des technologies scientifiques innovantes, telles que les thérapies géniques, qui peuvent avoir des retombées scientifiques dans d'autres domaines, à l'intérieur ou à l'extérieur du champ des maladies rares, ce qui justifie la stimulation de leur développement et de leur utilisation (dépistage). Les retombées scientifiques ont été identifiées par la Société internationale de pharmaco-économie et de recherche sur les résultats (ISPOR) comme une valeur supplémentaire pour les nouveaux médicaments, justifiant potentiellement des seuils de volonté de payer plus élevés (Neumann, 2022). Enfin, la mise au point de médicaments pour les maladies rares présente une valeur sociétale, ce qui témoigne d'un domaine où le retour sur investissement est difficile. Des prix relativement plus élevés ainsi que l'identification des patients (dépistage) stimulent l'investissement continu dans le développement de médicaments orphelins, répondant ainsi à un besoin sociétal important.

L'évaluation économique du DNN pour la SMA doit être réalisée par rapport à la pratique actuelle de diagnostic et de traitement des patients SMA symptomatiques. Le DNN permettra un diagnostic et un traitement présymptomatiques précoces des patients atteints de SMA. Associé à l'option de traitement la plus optimale, il offre un potentiel énorme pour améliorer le pronostic d'un patient et lui permettre de mener une vie comparable à celle d'autres enfants du même âge.

Il existe des modèles coût-efficacité pour le dépistage néonatal des maladies rares et génétiques, mais ils sont rares. Conformément aux méthodologies standard de l'économie de la santé, les analyses utilisent généralement un modèle d'arbre de décision pour comparer l'impact du dépistage en combinaison avec un modèle dit de Markov pour les différences de coûts et d'effets à long terme.

Aux États-Unis, une analyse coût-efficacité a été réalisée pour le DNN de la SMA avec un traitement ultérieur au nusinersen (Jalali, 2020). Cette étude a permis de conclure que le DNN pour la SMA offre une meilleure valeur économique pour les payeurs et les patients lorsque le nusinersen est disponible.

En Angleterre, une analyse a été entreprise pour évaluer le rapport coût-efficacité du dépistage néo-

natal (DNN) par rapport à l'absence de DNN pour l'amyotrophie spinale 5q (SMA). L'analyse a démontré que le DNN améliore les résultats pour la santé des patients atteints de SMA et qu'il est moins coûteux que l'absence de dépistage. Par conséquent, le DNN pour la SMA 5q est une utilisation rentable des ressources du point de vue du NHS en Angleterre. (Weidlich D, 2023)

En Italie, une évaluation du rapport coût-efficacité du DNN généralisé pour la SMA a montré que le DNN généralisé suivi d'un traitement présymptomatique a permis de gagner 318 années de vie, 386 années de vie ajustées à la qualité et des coûts supplémentaires de -143 167 € sur l'ensemble de la durée de vie. Ainsi, le DNN était moins coûteux et plus efficace qu'un scénario sans DNN. La stratégie DNN a une probabilité de 100 % d'être rentable en supposant un seuil de volonté de payer de plus de

40,000 €. La publication a conclu que "notre analyse a démontré que le DNN suivi d'un traitement présymptomatique de la SMA est un bon rapport qualité-prix et rentable du point de vue du Service national de santé italien". (Ghetti, 2022)

D'autres études ont abouti à des résultats similaires dans des pays moins peuplés, notamment aux Pays-Bas, où l'on a constaté une économie de 12 millions d'euros sur l'ensemble de la vie pour les patients identifiés et traités par le biais du DNN par rapport aux patients identifiés par des voies de traitement sans DNN (Velikanova, 2022), en Belgique, sur la base de données réelles (Dangouloff T. T., 2024) et au Portugal (Fonseca, et al., 2024).

“Notre analyse a démontré que le DNN suivi d'un traitement présymptomatique de la SMA est d'un bon rapport qualité-prix et rentable du point de vue du service national de santé italien”

Statut du dépistage néonatal de la SMA en Europe

RÉSUMÉ

- En Europe, des inégalités subsistent : certains bébés, mais pas tous, ont accès au dépistage néonatal de la SMA.
- Des programmes nationaux de dépistage de la SMA chez les nouveau-nés sont mis en œuvre une grande partie de l'Europe, et 72 % des nouveau-nés ont accès au dépistage (8 août 2024).
- Pour connaître l'état actuel du dépistage de la SMA chez les nouveau-nés en Europe, veuillez consulter la page suivante : www.sma-screening-alliance.org/map

En Europe, en août 2024, des programmes nationaux de dépistage néonatal seront mis en œuvre en Allemagne, en Autriche, en Belgique, en Croatie, au Danemark, en Estonie, en Lettonie, en Lituanie, au Luxembourg, en Norvège, aux Pays-Bas, en Pologne, au Portugal, en Russie, en Serbie, en Slovaquie, en Slovénie, en Suède, en Suisse, en Turquie et en Ukraine.

Le dépistage néonatal de la SMA est mis en place dans certaines régions en France (Nouvelle Aquitaine, Bordeaux, et Grand Est, Strasbourg), en Italie (dans la plupart des 20 régions et 33% des naissances) et en Espagne (études pilotes en cours à Madrid et dans la Communauté de Valence ; le programme de dépistage néonatal inclut la SMA en Galice, dans les îles Baléares et dans les îles Canaries).

Le SMA a été approuvé dans le cadre du programme national de dépistage néonatal et est en attente de mise en œuvre en Irlande.

Un projet pilote de dépistage néonatal de la SMA est en cours dans la région de Thames Valley (Oxford) en Angleterre. Des projets pilotes sont en cours en République tchèque, en Hongrie, en Macédoine et en Roumanie,

En août 2024, 72 % des enfants auront subi un dépistage de la SMA à la naissance dans l'Europe élargie (y compris les trois pays du Caucase du Sud ainsi que l'ensemble de la Russie et de la Turquie). Dans l'Europe géographique, 66% des enfants sont dépistés à la naissance. Dans l'UE, 64% des enfants sont dépistés à la naissance.

Pour connaître l'état d'avancement du dépistage de la SMA dans l'UE, veuillez consulter le site : www.sma-screening-alliance.org/map

10

Expériences hors Europe

RÉSUMÉ

- Les États-Unis sont en avance sur l'Europe en ce qui concerne la mise en œuvre du DNN pour la SMA
 - 50 états /50 : Tous les États américains procèdent désormais au dépistage de la SMA
 - 100 % des bébés nés aux États-Unis font désormais l'objet d'un dépistage de la SMA
- L'Australie a introduit le DNN pour la SMA au niveau national.
- À Taïwan, tous les nouveau-nés font l'objet d'un dépistage de la SMA.

Aux États-Unis, en juillet 2018, le gouvernement fédéral a ajouté l'amyotrophie spinale (SMA) au Recommended Uniform Screening Panel (RUSP) - la liste des maladies suggérées que les États devraient dépister dans le cadre de leurs programmes de dépistage universel des nouveau-nés à l'échelle de l'État. En août 2024, les défenseurs de la cause ont encouragé avec succès l'adoption du dépistage de la SMA chez les nouveau-nés dans les 50 États, ainsi qu'à Washington, D.C. Six ans après l'ajout de la SMA à la liste des maladies à dépister à la naissance recommandée par le gouvernement fédéral, Cure SMA et ses défenseurs ont fait en sorte que 100 % des bébés nés aux États-Unis fassent désormais l'objet d'un dépistage de la SMA à la naissance. www.curesma.org/newborn-screening-for-sma

En **Australie**, une demande a été déposée auprès du comité national de dépistage des nouveau-nés pour ajouter la SMA au programme national de dépistage après la naissance smaaustralia.org.au

Cet ajout a eu lieu www.health.gov.au/our-work/new-born-blood-spot-screening/what-is-screened

Au **Canada**, le dépistage de la SMA a été ajouté pour la première fois au panel de dépistage du DNN en Ontario <https://muscl.ca/services-support/new-born-screening/>

Une enquête transversale publiée en avril 2024 rapporte que le DNN pour la SMA est effectué dans cinq provinces (Alberta, Colombie-Britannique, Manitoba, Ontario et Saskatchewan, ainsi qu'au Nunavut et dans les Territoires du Nord-Ouest), avec 72% des nouveau-nés canadiens dépistés pour la SMA à la naissance (Groulx-Boivin, 2024).

De multiples essais pilotes ont été menés en **Chine** (Chien, 2017) (Shinohara, 2019) (Lin Y. L., 2019). À **Taïwan**, à la suite d'un projet pilote mené en 2014-2016, tous les nouveau-nés du pays font l'objet d'un dépistage de la SMA (Dangouloff T. V., 2021).

Au Japon, à la suite de projets pilotes (Shinohara, 2019), des programmes de dépistage de la SMA chez les nouveau-nés ont été lancés dans différentes régions du pays, notamment à Hyogo, Osaka, Chiba, Kumamoto, Ehime, Miyagi, Nagano et Gifu. Cependant, en 2023, il a été rapporté qu'environ 20 % seulement des nouveau-nés au Japon sont soumis à un dépistage de la SMA à la naissance (Tomokazu, 2023). En avril 2023, l'Association des services de santé de Tokyo a introduit un "programme élargi de dépistage des nouveau-nés" qui inclut la SMA en tant que test de dépistage facultatif pour les bébés nés dans la région métropolitaine de Tokyo

www.yobouigaku-tokyo.or.jp/baby/optional/en

Pour le **Mexique** et l'**Amérique latine**, l'IRDiRC examine les progrès réalisés dans la mise en œuvre et l'extension des programmes de dépistage néonatal et signale qu'en dépit des avancées significatives réalisées au cours des 50 dernières années, de nombreux enfants de la région ne bénéficient toujours pas pleinement de cette stratégie vitale de santé publique. www.oaepublish.com/articles/rdodj.2024.02

L'histoire de l'alliance pour le dépistage néonatal de la SMA

L'histoire de l'alliance pour le dépistage néonatal de la SMA

En février 2020, lors du congrès scientifique de SMA Europe (Évry, France), les associations de patients atteints de SMA et les principaux cliniciens du domaine ont exprimé leur inquiétude quant à la perte d'une importante opportunité d'intervention précoce pour les nourrissons non dépistés à la naissance. Ils ont ensuite créé l'Alliance européenne pour le DNN de la SMA. L'objectif de l'Alliance était d'accélérer l'inclusion de la SMA dans le programme DNN en Europe, car les retards dans l'ajout de la SMA aux programmes de dépistage ont pour conséquence que les enfants ne sont pas identifiés suffisamment tôt, ce qui les prive des traitements salvateurs disponibles.

L'Alliance a fait œuvre de pionnier en raison de l'ampleur de l'initiative multipartite.

SMA Europe a rassemblé un large public, avec d'autres associations de patients comme [EURORDIS](#) ou [EAM-DA](#) (European Alliance for neuromuscular association), mais aussi des réseaux médicaux et scientifiques comme [EURO NMD](#) (European reference network for neuromuscular diseases) et [TREAT-NMD](#), des instituts de recherche académique et des institutions universitaires comme l'université de Groningen et Health-Ecore des Pays-Bas et l'institut IBIMA de Malaga, en Espagne.

Au départ, les partenaires de l'Alliance comprenaient les trois sociétés pharmaceutiques qui disposent d'un traitement approuvé pour la SMA (Biogen, Roche et Novartis Gene Therapies) et les fabricants de kits de test, PerkinElmer (aujourd'hui Revvity). En 2021 et 2022, d'autres entreprises ont rejoint l'Alliance, notamment Scholar Rock, LaCAR MDX Technologies (ZenTech), ImmunoIVD et Asuragen (une marque de Biotechne). ad-medicum a assuré le secrétariat de l'Alliance pour la période 2020-2022. Par la suite, SMA Europe a repris la fonction de secrétariat.

L'Alliance a développé, produit et diffusé de nombreux outils pour aider les organisations nationales de patients à plaider en faveur de la mise en œuvre du dépistage DNN dans leur pays. Ces outils comprennent des dépliants politiques, des affiches et des présentations de conférences, des vidéos, des supports médiatiques et des médias sociaux. L'Alliance a également mis au point une boîte à outils destinée à aider les organisations nationales de patients à identifier les défis potentiels et à s'y préparer.

La carte de l'état des lieux peut être consultée ici :

www.sma-screening-alliance.org/map

La boîte à outils et d'autres ressources sont disponibles ici :

www.sma-screening-alliance.org/resources

11. L'histoire de l'alliance pour le dépistage néonatal de la SMA

auxquels elles peuvent être confrontées, dans leur pays, lorsqu'elles militent en faveur d'un dépistage de haute qualité et équitable et incluant des suggestions sur la manière dont les groupes des patients peuvent mieux s'engager dans les processus pour soutenir une bonne prise de décision qu'ils peuvent rencontrer pour revendiquer une bonne qualité et. Cette boîte à outils peut s'appliquer à d'autres pays dans le monde et à d'autres maladies que la SMA.

L'Alliance a également organisé des webinaires pour les organisations membres afin d'informer les différentes parties prenantes sur le DNN pour la SMA. En outre, l'Alliance a apporté son soutien à des pays individuels en collaboration avec des organisations locales de patients atteints de SMA et des interventions politiques au niveau national et au niveau de l'UE à Bruxelles.

Toutes les informations actualisées, la boîte à outils et d'autres ressources sont rassemblées et rendues accessibles [sur le site web de l'Alliance](#), où l'on trouve également une carte actualisée qui permet de suivre les progrès vers la SMA DNN dans toute l'Europe.

En 2021, l'Alliance a publié un livre blanc qui résume les connaissances actuelles et le consensus scientifique sur le dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale et plaide en faveur d'une introduction plus large de cette méthode de diagnostic à l'échelle de la population. Le livre blanc aborde des sujets et des questions clés pour encourager l'introduction du dépistage de la SMA dans les programmes nationaux en Europe, et constitue un recueil de preuves scientifiques et techniques demandé par les comités nationaux de dépistage. À la demande des organisations nationales de patients atteints de SMA, le livre blanc a été traduit en espagnol, en portugais, en roumain et en chinois.

En 2022, l'Alliance a remporté le prix Black Pearl d'EURORDIS 2022 dans la catégorie: "EURORDIS Company Award for Patient Engagement" en reconnaissance de son travail de promotion de la mise en œuvre précoce du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale dans toute l'Europe.

L'ajout d'une nouvelle maladie dans le panel national de n'importe quel pays européen est un travail énorme qui prend beaucoup de temps. Il faut procéder pays par pays, parfois région par région dans certains États, avec les mêmes données et des arguments similaires. En cas d'urgence pour une autre maladie rare, le travail de l'Alliance peut être reproduit. Cependant, l'Alliance plaide au niveau de l'UE en faveur de recommandations européennes pour tous les panels DNN, afin d'éviter une charge aussi lourde pour chaque communauté de maladies rares. Après une recommandation de l'UE en faveur de l'ajout d'une nouvelle maladie rare au DNN, chaque État membre de l'UE peut décider d'appliquer la recommandation ou non. Pourtant, le raisonnement scientifique ne sera pas remis en question, évalué et validé qu'une seule fois, plus ou moins comme l'EMA entreprend l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments.

Les travaux menés par l'Alliance ont démontré qu'une alliance est en mesure d'accélérer la mise en œuvre du dépistage néonatal comme pour l'amyotrophie spinale. Le travail de l'Alliance pourrait être reproduit dans d'autres zones géographiques et pour d'autres maladies rares, ce qui pourrait contribuer à accélérer l'expansion des programmes de dépistage néonatal en Europe et dans le monde.



Abiusi, E. C.-R. (2024).

270e atelier international de l'ENMC : Consensus for SMN2 genetic analysis in SMA patients 10-12 March, 2023, Hoofddorp, the Netherlands.
Neuromuscul Disord, 34114-122.

ACMG. (2006).

Groupe d'experts en dépistage néonatal de l'American College of Medical Genetics.
Newborn screening : toward a uniform screening panel and system (Dépistage des nouveau-nés : vers un panel et un système de dépistage uniformes). Genet Med. 8 (suppl1):1S-252S.

Alías, L. B.-P. (2009).

Mise à jour des mutations de l'amyotrophie spinale en Espagne : caractérisation moléculaire de 745 patients non apparentés et identification de quatre nouvelles mutations dans le gène SMN1.
Génétique humaine, 125(1), 29-39.

Bessey, A. C. (2019). Une analyse coût-efficacité du dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère au Royaume-Uni.
International journal of neonatal screening, 5(3), 28.

Boardman F. K., S. C. (2018).

Dépistage génétique de l'amyotrophie spinale chez le nouveau-né au Royaume-Uni : Le point de vue de la population générale.
Molecular genetics & genomic medicine, 6(1), 99-108.

Boardman, F. K. (2017).

Dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale : Le point de vue des familles et des adultes concernés.
American journal of medical genetics. Partie A, 173(6), 1546-1561.

Boardman, F. K. (2018).

Expériences de la déficience, identité et attitudes à l'égard du dépistage génétique : le point de vue des personnes atteintes d'amyotrophie spinale.
Journal of genetic counseling, 27(1), 69-84.

Boemer, F. C. (2019). Dépistage néonatal de la SMA dans le sud de la Belgique.
Neuromuscular disorders : NMD, 29(5), 343-349.

Botkin, J. R. (2016).

Séquençage du génome entier et dépistage chez le nouveau-né. Current genetic medicine reports, 4(1), 1-6.

Burgard, P. C. (2011).

Résumé du rapport sur les pratiques de dépistage des maladies rares chez les nouveau-nés dans les États membres de l'Union européenne, les pays candidats et candidats potentiels, et les pays de l'AELE.
<http://www.isns-neoscreening.org/wp-content/uploads/2016/06/Summary20111018.pdf>.

Calucho, M. B. (2018).

Corrélation entre le type de SMA et le nombre de copies de SMN2 revisitée : Une analyse de 625 patients espagnols non apparentés et une compilation de 2834 cas rapportés.
Neuromuscular disorders : NMD, 28(3), 208-215.

12. Références

Calucho, M. B. (2018).

Corrélations entre le type de SMA et le nombre de copies de SMN2 revisitées : une analyse de 625 patients espagnols non apparentés et une compilation de 2834 cas rapportés. *Neuromuscul Disord*, 28(3) : 208-15..

Chien, Y. H. (2017).

Diagnostic présymptomatique de l'amyotrophie spinale grâce au dépistage néonatal. *The Journal of pediatrics*, 190, 124-129.e1.

CLSI. (2013).

Prélèvement de sang sur papier filtre pour les programmes de dépistage néonatal ; norme approuvée - sixième édition. Document NBS01-A6 du CLSI. Institut des normes cliniques et de laboratoire.

Cornel, M. R. (2011).

Dépistage des nouveau-nés en Europe ; document d'avis d'experts. <https://isns-neoscreening.org/wp-content/uploads/2016/06/Expert-opinion-document-on-NBS-FINAL.pdf>

Costa-Roger, M. B.-P. (2021).

L'importance de creuser la génétique des gènes SMN dans le scénario thérapeutique de l'amyotrophie spinale. *Int J Mol Sci*, 22(16):9029.

Crawford, T. S. (2023).

Bénéfice continu du nusinersen administré au stade présymptomatique de l'amyotrophie spinale : mise à jour après 5 ans de l'étude NURTURE. *Muscle and Nerve*, Vol 68, Issue 2, Pages 157-170.

Cuscó, I. B.-P. (2020).

Directives pratiques pour gérer les situations discordantes du nombre de copies de SMN2 chez les patients atteints d'amyotrophie spinale. *Neurology. Genetics*, 6(6), e530.

D'Amico, A. M. (2011).

L'amyotrophie spinale. *Orphanet journal of rare diseases*, 6, 71.

Dangouloff T., S. L. (2019).

Preuves cliniques en faveur d'un traitement précoce des patients atteints d'amyotrophie spinale : Current Perspectives. *Therapeutics and clinical risk management*, 15, 1153-1161.

Dangouloff, T. B. (2021).

Revue systématique de la littérature sur le poids économique de l'amyotrophie spinale et les évaluations économiques des traitements. *Journal Orphanet des maladies rares*, 16. 10.1186/s13023-021-01695-7.

Dangouloff, T. V. (2021).

Programmes de dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale dans le monde : Où nous en sommes et où nous devons aller. *Neuromuscular disorders : NMD*, 31(6), 574-582.

12. Références

Dangouloff, T., Burghes, A., Tizzano, E. F., et al. (2020).

244e atelier international de l'ENMC : Dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale 10-12 mai 2019, Hoofddorp, Pays-Bas. Troubles neuromusculaires, NMD, 30(1), 93-103..

De Vivo, D. C. (2019).

Le nusinersen administré aux nourrissons au stade présymptomatique de l'amyotrophie spinale : Résultats intermédiaires d'efficacité et de sécurité de l'étude de phase 2 NURTURE. Neuromuscular disorders : NMD, 29(11), 842-856

Dobrowolski, S. F. (2012).

Dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale par profilage calibré de la fonte des amplicons courts. Clinical chemistry, 58(6), 1033-1039.

EURORDIS. (2021).

https://download2.eurordis.org/documents/pdf/eurordis_nbs_position_paper.pdf

Eurordis. (2024, May).

Voix sur le dépistage néonatal : L'opinion des personnes vivant avec une maladie rare. Récupéré sur Eurordis :

www.eurordis.org/wp-content/uploads/2024/05/RB_NBS_report_vff.pdf

Farrar, M. A. (2015).

La génétique de l'amyotrophie spinale : Progress and Challenges. Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 12(2), 290-302.

Feng, Y. G. (2017).

The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening : comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics, 19(8), 936-944.

Finkel, R. F. (2023).

RAINBOWFISH : Données primaires d'efficacité et de sécurité chez les nourrissons traités par risdiplam atteints d'atrophie musculaire spinale (AMS) présymptomatique. Neuromuscular Disorders, Vol.33, S1 : S87-S88.

Finkel, R. S. (2014).

Étude d'observation de l'amyotrophie spinale de type I et implications pour les essais cliniques. Neurology, 83(9), 810-817.

Finkel, R. S. (2018).

Diagnostic et prise en charge de l'amyotrophie spinale : Partie 2 : Soins pulmonaires et aigus ; médicaments, suppléments et immunisation ; autres systèmes organiques ; et éthique. Neuromuscular disorders : NMD, 28(3), 197-207.

12. Références

GBA. (2020).

<https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/919/>.

Glascok, J. S. (2020). Recommandations révisées pour le traitement des nourrissons diagnostiqués avec l'amyotrophie spinale via le dépistage néonatal et qui ont 4 copies de SMN2. *Journal of neuromuscular diseases*, 7(2), 97-100.

Groulx-Boivin, E. O. (2024).

Variabilité du dépistage néonatal au Canada : L'amyotrophie spinale et au-delà. *Can J Neurol Sci*, 51(2);203-209.

Gutierrez-Mateo, C. T. (2019).

Développement d'un test PCR multiplex en temps réel pour le dépistage néonatal du SCID, du SMA et du XLA. *International journal of neonatal screening*, 5(4), 39.

Heijnen, M. J. (2020).

[Uitvoeringstoets toevoeging Spinale Musculaire Atrophie aan de neonatale hieprikscreening. Récupéré sur rivm.nl](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2020-0105.pdf)www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2020-0105.pdf

Ijzebrink, A. v. (2021).

Informer les parents sur le dépistage néonatal : une étude comparative européenne. *International journal of neonatal screening*, 7(1), 13.

IPOPI. (2020).

<https://ipopi.org/wp-content/uploads/2020/06/Call-to-Action-NBS-Screen-4-Rare.pdf>

IQWIG. (2020).

Neugeborenencreening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie Bericht Nr.891. Köln.

Jędrzejowska, M. (2020).

Advances in Newborn Screening and Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (Avancées dans le dépistage néonatal et le diagnostic présymptomatique de l'amyotrophie spinale). *Maladie neurologique et neuromusculaire dégénérative*, 10, 39-47.

Jalali, A. R. (2020).

Coût-efficacité du nusinersen et du dépistage universel de l'amyotrophie spinale chez les nouveau-nés. *The Journal of pediatrics*, 227, 274-280.e2.

Kariyawasam, D. R. (2020).

The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy : the Australian experience (La mise en œuvre du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale : l'expérience australienne). *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 22(3), 557-565.

Kato, N. S. (2015).

Système de dépistage de la SMA utilisant des taches de sang séché sur papier filtre : application de la COP-PCR au test de délétion SMN1. *The Kobe journal of medical sciences*, 60(4), E78-E85.

12. Références

Kay, D. M. (2020).

La mise en œuvre d'un dépistage néonatal basé sur la population révèle une faible incidence de l'amyotrophie spinale. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 22(8), 1296-1302.

Kirschner, J. B. (2020).

Déclaration de consensus européen ad hoc sur la thérapie de remplacement génique pour l'amyotrophie spinale. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 28, 38-43.

Klug, C. S.-K. (2016).

Charge de morbidité de l'amyotrophie spinale en Allemagne. *Orphanet journal of rare diseases*, 11(1), 58.

Knoppers, B. B. (2024).

Séquençage génomique dans le dépistage néonatal : équilibre entre le consentement et le droit de l'enfant asymptomatique à risque d'être découvert. *Eur J Hum Genet*, Epub ahead of print.

Kolb, S. J. (2011).

L'amyotrophie spinale : une revue opportune. *Archives of neurology*, 68(8), 979-984.

Kolb, S. J. (2017).

Histoire naturelle de l'amyotrophie spinale infantile. *Annales de neurologie*, 82(6), 883-891.

Kraszewski, J. N. (2018).

Étude pilote du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale dans l'État de New York. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 20(6), 608-613.

Lawton, S. H. (2015).

A mixed methods exploration of families' experiences of the diagnosis of childhood spinal muscular atrophy. *European journal of human genetics : EJHG*, 23(5), 575-580.

Levene, W. C. (2024).

NBS dans la SMA. *Levene-Journal*, 112-113.

Lin, C. W. (2015).

Retard dans le diagnostic de l'amyotrophie spinale : A Systematic Literature Review. *Pediatric neurology*, 53(4), 293-300.

Lin, Y. L. (2019).

Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in China Using DNA Mass Spectrometry (Dépistage de l'amyotrophie spinale chez le nouveau-né en Chine par spectrométrie de masse de l'ADN). *Frontiers in genetics*, 10, 1255.

Loeber JG, P. D. (2021).

Le dépistage néonatal en Europe revisité : An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int J Neonatal Screen*, Mar 5;7(1):15.

12. Références

Loeber, J. G. (2018).

L'Union européenne devrait activement stimuler et harmoniser les initiatives de dépistage néonatal. *International journal of neonatal screening*, 4(4), 32.

Loeber, J. G. (2021).

Neonatal screening in Europe revisited ; an ISNS-perspective on the current state and developments since 2010 (Le dépistage néonatal en Europe revisité ; une perspective de l'ISNS sur l'état actuel et les développements depuis 2010). *International journal of neonatal screening*, 7(1), 15

López-Bastida, J. P.-L.-R. (2017).

Coûts sociaux/économiques et qualité de vie liée à la santé chez les patients atteints d'amyotrophie spinale (AMS) en Espagne. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 141.

Müller-Felber, W. V. (2020).

Nourissons diagnostiqués avec une amyotrophie spinale et 4 copies de SMN2 grâce au dépistage néonatal - Opportunité ou fardeau ? *Journal of neuromuscular diseases*, 7(2), 109-117.

Medic, G. K. (2017).

Les payeurs apprécient-ils la rareté ? Une analyse de la relation entre la rareté de la maladie et les prix des médicaments orphelins en Europe. *Journal of market access & health policy*, 5(1), 1299665..

Mercuri, E. F. (2018).

Demande Diagnostic et prise en charge de l'amyotrophie spinale : Partie 1 : Recommandations pour le diagnostic, la rééducation, les soins orthopédiques et nutritionnels. *Neuromuscular disorders : NMD*, 28(2), 103-115.

Neumann, P. e. (2022).

L'histoire et l'avenir de la "fleur de valeur ISPOR" : Addressing Limitations of Conventional Cost-Effectiveness Analysis (Répondre aux limites de l'analyse coût-efficacité conventionnelle). *Value in Health*, Volume 25, Issue 4P558-565.

NL, H. C. (2019).

<https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2019/07/23/neonatal-screening-for-spinal-muscular-atrophy>

Oskoui M, D. T. (2024).

Dépistage universel de l'amyotrophie spinale chez le nouveau-né. *JAMA Pediatr.* 178(6):520-521

Oskoui, M. L. (2007).

The changing natural history of spinal muscular atrophy type I. *Neurology*, 69(20), 1931-1936

Pearn J. (1978).

Études d'incidence, de prévalence et de fréquence génétique de l'amyotrophie spinale chronique de l'enfant. *Journal of medical genetics*, 15(6), 409-413

12. Références

Peeters, K. C. (2014).

Diversité clinique et génétique des atrophies musculaires spinales proximales SMN1-négatives. *Brain : a journal of neurology*, 137(Pt 11), 2879-2896.

Peña-Longobardo, L. M.-R.-M. (2020).

L'impact économique et la qualité de vie liée à la santé de l'amyotrophie spinale. Une analyse à travers l'Europe.

International journal of environmental research and public health, 17(16), 5640.

Prior, T. W. (2010).

Dépistage de l'amyotrophie spinale chez les nouveau-nés et les porteurs. *American journal of medical genetics. Partie A*, 152A(7), 1608-1616.

Pyatt, R. E. (2007).

Évaluation des réseaux de microbilles liquides pour le dépistage de l'amyotrophie spinale chez les nouveau-nés. *Clinical chemistry*, 53(11), 1879-1885.

Rawlins, M. B. (2010).

Pharmacoéconomie : NICE's approach to decision-making. *British journal of clinical pharmacology*, 70(3), 346-349.

Schlender, M. G.-R. (2016).

Déterminer la valeur des technologies médicales pour traiter les troubles ultra-rare : une déclaration de consensus. *Journal of market access & health policy*, 4, 10.3402/jmahp.v4.33039.

Schorling, D. B. (2019).

Divergence dans la redétermination du nombre de copies de SMN2 chez les enfants atteints de SMA. *Neurology*, 93(6) : 267-9.

Schorling, D. C. (2020).

Progrès dans le traitement de l'amyotrophie spinale - Nouveaux phénotypes, nouveaux défis, nouvelles implications pour les soins. *Journal of neuromuscular diseases*, 7(1), 1-13.

Schwartz, O. V. (2024).

Efficacité clinique du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale : A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Pediatr*, 178(6):540-547

Serra-Juhe, C. &. (2019).

Perspectives du conseil génétique pour l'amyotrophie spinale dans la nouvelle ère thérapeutique : intervention précoce pré-symptomatique et test chez les mineurs. *European journal of human genetics : EJHG*, 27(12), 1774-1782.

Shinohara, M. N. (2019).

Un nouveau système pour le dépistage de l'amyotrophie spinale chez les nouveau-nés : Japanese Pilot Study. *International journal of neonatal screening*, 5(4), 41.

12. Références

Singh, R. N. (2017).

Rôle diversifié de la protéine de survie du motoneurone. *Biochimica et biophysica acta. Gene regulatory mechanisms*, 1860(3), 299-315.

Strauss KA, F. M. (2022).

Onasemnogene abeparvovec pour les nourrissons présymptomatiques avec trois copies de SMN2 à risque d'atrophie musculaire spinale : l'essai de phase III SPR1NT. *Nat Med*, 28(7):1390-1397

Strauss, K. F. (2022).

Onasemnogene abeparvovec pour les nourrissons présymptomatiques avec deux copies de SMN2 à risque d'atrophie musculaire spinale de type 1 : l'essai de phase III SPR1NT. *Nat Med*, 28, 1381-1389.

Tataru, E. O. (2024).

Incorporation d'une nouvelle maladie dans les programmes de dépistage néonatal en Europe : étude de cas de l'amyotrophie spinale. *Rare Dis Orphan Drugs J*, 3:26.

Taylor, J. L. (2015).

Test de dépistage de la tache de sang du nouveau-né utilisant la PCR en temps réel multiplexée pour dépister simultanément l'amyotrophie spinale et l'immunodéficience combinée sévère. *Chimie clinique*, 61(2), 412-419.

Therrell BL. (2001).

U.S. newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century (Dilemmes de la politique de dépistage des nouveau-nés aux États-Unis pour le XXI^e siècle). *Molecular genetics and metabolism*, 74(1-2), 64-74.

Tomokazu, K. S. (2023).

Dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale à Osaka - défis d'une étude pilote japonaise. *Brain and Development*, Volume 45, Issue 7, Pages 363-371

Vallejo-Torres, L. C. (2015).

Analyse coût-efficacité d'un programme national de dépistage du déficit en biotinidase chez les nouveau-nés. *Pediatrics*, 136(2), e424-e432.

van der Ploeg, C. P. (2019).

Coût-efficacité du dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère. *European journal of pediatrics*, 178(5), 721-729.

van der Ploeg, C. P.-v.-v. (2015).

Le rapport coût-efficacité du dépistage néonatal de la mucoviscidose déterminé à partir de données de la vie réelle. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 14(2), 194-202.

Vandermeulen, C. G. (2020).

Une méthode innovante de dépistage du SMA directement à partir de taches de sang séché. 6. Int J Neonatal Screenwww.mdpi.com/2409-515X/6/1/12/htm

12. Références

Verhaart, I. R. (2017).

Prévalence, incidence et fréquence de portage de l'amyotrophie spinale liée au 5q - une revue de la littérature. Orphanet journal of rare diseases, 12(1), 124.

Vidal-Folch, N. G. (2018).

Multiplex Droplet Digital PCR Method Applicable to Newborn Screening, Carrier Status, and Assessment of Spinal Muscular Atrophy. Clinical chemistry, 64(12), 1753-1761

Vill, K. K. (2019).

One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project (Un an de dépistage de la SMA chez le nouveau-né - Résultats d'un projet pilote allemand). Journal of neuromuscular diseases, 6(4), 503-515.

Vitte, J. F. (2007).

Caractérisation affinée de l'expression et de la stabilité des produits du gène SMN. The American journal of pathology, 171(4), 1269-1280.

Wang, C. H. (2007).

Déclaration de consensus sur la norme de soins dans l'amyotrophie spinale. Journal of child neurology, 22(8), 1027-1049.

Weng, W. C. (2020).

CMAF changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients : lessons learned from newborn screening. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics, 23(2), 415-420.

Whitmire S., B. L. (2023, June 28-30).

Dépistage de l'amyotrophie spinale chez le nouveau-né aux États-Unis : Perspectives from Multiple Real World Data Sources. 2023 Annual SMA (p. Poster Presentation). Elk Grove Village, IL : Cure SMA.

Wilson&Jungner. (1968).

Principes et pratiques du dépistage des maladies. Documents sur la santé publique 34.

CDC

Centres de contrôle et de prévention des maladies

CE

Rapport coût-efficacité

CF

Mucoviscidose

CHOP-INTEND

Test des troubles neuromusculaires de l'hôpital pour enfants de Philadelphie (Infant Test of Neuromuscular Disorders)

COP-PCR

Amorçage oligonucléotidique compétitif réaction en chaîne de la polymérase

ddPCR

Réaction en chaîne de la polymérase numérique en gouttelettes

DMT

Traitement de fond

EAMDA

Alliance européenne pour les maladies neuromusculaires Association

ESE

Activateur d'épissage exonique

ESS

Silencieux d'épissage exonique

PIB

Produit intérieur brut

HCPs

Professionnels de la santé

HINE

Examen neurologique du nourrisson Hammersmith

HRMA

Analyse de fusion de l'ADN à haute résolution

IRDiRC

Consortium international de recherche sur les maladies rares

IQWiG

Institut pour la qualité et l'efficacité des soins (Allemagne)

ISNS

Société internationale pour le dépistage néonatal

LAMPE

Amplification isotherme en boucle

MLPA

Amplification multiplex de sondes dépendantes de la ligature

ARNm

Acide ribonucléique messager

DNN

Dépistage des nouveau-nés

NSQAP

Programme d'assurance qualité du dépistage néonatal

PCR

Réaction en chaîne par polymérase

QALYs

Années de vie corrigées de la qualité

qPCR

Réaction en chaîne de la polymérase quantitative en temps réel

SCID

Déficit immunitaire combiné sévère

SMA

Amyotrophie spinale

SMN

Survie du motoneurone

snRNP

Petite protéine nucléaire ribonucléaire

XLA

Agammaglobulinémie liée à l'X

14 Remerciements

Livre blanc Version 1 : publié en 2021

Des bénévoles de SMA Europe e.V. (Marie-Christine Ouillade, Kacper Rucinski et Vanessa Christie-Brown), TREAT-NMD, EURORDIS et admedicum Business for Patients ont apporté des contributions en nature. Liz Ryburn, de SMA UK, a eu l'amabilité de réviser le livre blanc.

Raquel Yahyaoui, Cornelis Boersma et Maarten Postma ont généreusement apporté leur contribution en tant qu'experts.

Nous remercions le Dr Nathalie Goemans, le Dr Wolfgang Müller-Felber, le Dr Laurent Servais, le Dr Eduardo Tizzano, le Dr Danilo Francesco Tiziano, Olga Germanenko et Marie-Christine Ouillade d'avoir participé à la table ronde qui a abouti au texte contenu dans le chapitre 5.8. Il existe une politique convenue concernant les personnes à traiter.

Membres du comité directeur en 2021:

- Présidence : Marie-Christine Ouillade, SMA Europe e.V.
- Kacper Rucinski, SMA Europe e.V.
- Dr Nathalie Goemans, Centre de référence neuromusculaire, Département de pédiatrie et de neurologie de l'enfant, Hôpitaux universitaires de Louvain, Belgique
- Jana Popova, Alliance européenne des associations de maladies neuromusculaires (EAMDA)
- Gulcin Gumus, PhD, EURORDIS
- Dr Eduardo Tizzano, pédiatre et directeur du département de génétique clinique et moléculaire, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelone, Espagne.

Livre blanc actualisé : publié en 2024

Des contributions en nature ont été apportées par des bénévoles de SMA Europe e.V. (Marie-Christine Ouillade, Kacper Rucinski) et des experts cliniques de SMA : Monika Gos, Eduardo Tizzano et Liesbeth de Waele

Comité directeur en 2024:

- Présidence : Marie-Christine Ouillade, SMA Europe e.V.
- Chef de projet : Laura Gumbert, SMA Europe e.V.
- Jana Popova, Alliance européenne des associations de maladies neuromusculaires (EAMDA)
- Liesbeth de Waele, Centre de référence neuromusculaire, Département de pédiatrie et de neurologie infantile, Hôpitaux universitaires de Louvain, Belgique.
- Dr Eduardo Tizzano, pédiatre et directeur du département de génétique clinique et moléculaire, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelone, Espagne
- Monika Gos, Institut de la mère et de l'enfant, IMiD Kierownik Pracowni, Varsovie, Pologne
- Kacper Rucinski, SMA Europe e.V.
- Jonathan O'Grady, SMA Irlande
- Michelle Levene, 161 Consulting Ltd.

Cette mise à jour du livre blanc a été rendue possible grâce à des subventions éducatives non restreintes de Biogen, Novartis Gene Therapies, Roche, Revvity, LaCAR MDX Technologies, Asuragen, Scholar Rock et ImmunoIVD.

Un remerciement particulier
et une immense gratitude
vont aux membres du
comité de pilotage .
qui s'est réuni régulièrement
à titre bénévole et a assuré
le succès du livre blanc..

Les déclarations conflits d'intérêts ont été recueillies par tous les auteurs et sont disponibles dans le dossier.

Tous les graphiques et ressources visuelles inclus dans ce document sont la propriété de SMA Europe.

Conception et direction artistique : Elena Díez | elenadiez.es
Avec le soutien d'Akshat Rastogi | www.behance.net/akshatrastogi409 Ce Livre blanc a été finalisé le 12 décembre 2024.

Traduction en français de l'anglais à l'aide d'une intelligence artificielle en avril 2025.

