

Workshop report 244 : Dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale

Location: Hoofddorp, The Netherlands

Title: Newborn screening in Spinal Muscular Atrophy

Date: 10-12 May 2019

Organisers: Dr E. Tizzano (Spain) and Dr L. Servais (Belgium)

Translations of this report by:

German by: Dr Mueller-Felber

Finnish by: Mikael Hjort

French by: Tamara Dangouloff

Italian by: Dr Enrico Bertini and Dr Danilo Tiziano

Polish by: Kasper Rucinski

Russian by: Olga Germanenko

Spanish by: Mencia de Lemus

Flemish by:

Participants: Arthur Burghes (USA), Enrico Bertini (Italy), François Boemer (Belgium), Tamara Dangouloff (France/Belgium), Mencia de Lemus (Spain), Wildon Farwell (USA), Mikael Hjort (Finland), Olga Germanenko (Russia), Ksenija Gorni (Switzerland), Mickaël Hilgsmann (Dutch), Imran Kausar (United Kingdom), Wolfgang Mueller-Felber (Germany), Laetitia Ouillade (France), Kasper Rucinski (Poland), Laurent Servais (France/Belgium), Danilo Tiziano (Italy), Eduardo Tizzano (Spain), Philip Young (United Kingdom).

Le 244^{ème} atelier de l'ENMC s'est tenu du 10 au 12 mai 2019 et a réuni des représentants de patients et des experts neuromusculaires d'Europe et des États-Unis pour discuter du dépistage néonatal (NBS) de l'amyotrophie spinale (SMA). L'objectif de cet atelier était de synthétiser les informations actuellement disponibles sur les aspects techniques, éthiques, économiques et pratiques du NBS, et d'identifier les lacunes dans nos connaissances actuelles sur l'identification des patients et la communication du diagnostic et du traitement suivant le NBS.

L'amyotrophie spinale est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, caractérisée par une dégénérescence des neurones moteurs alpha dans la moelle épinière. C'est la principale cause génétique de mortalité infantile et a longtemps été considérée comme une maladie incurable. La SMA est classée en trois types principaux en fonction de son âge d'apparition et des étapes de développement moteur atteintes : type I (forme la plus grave, pas de position assise), type II (pas de marche) et type III (marche acquise mais perte de l'ambulation plus tard dans la vie). Le *SMN1* est le gène responsable dans tous les types de SMA et plus de 90% des cas de SMA montrent l'absence des deux copies du gène. Un gène paralogue hautement similaire, *SMN2*, est considéré comme un modificateur phénotypique et le nombre de copies (de 1 à 5) correspond bien (mais pas absolument) aux phénotypes¹.

Récemment, deux articles décrivant deux stratégies de traitement efficaces ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine*^{2,3}. Le contexte actuel de plusieurs autres essais prometteurs suggère que le visage de la maladie est en train de changer.

Le seul traitement actuellement approuvé pour le SMA est le Nusinersen (Spiranza®) de Biogen, qui a été approuvé par l'EMA le 01 juin 2017. D'autres médicaments en développement clinique sont présents : Zolengsma d'Avexis-Novartis (approuvé par la FDA, en revue en Europe) et RG7916 de Roche.

Toutes les données convergent jusqu'à présent pour montrer que plus le traitement est précoce, plus il est efficace. De ce point de vue, le traitement pré-symptomatique est beaucoup plus efficace que le traitement post-symptomatique tel qu'évalué par les données de l'essai clinique Nurture chez les bébés pré-symptomatiques et les premières expériences sur le terrain.

De plus, les critères consensuels⁴ d'inclusion de la SMA dans les programmes de NBS sont pratiquement respectés⁵ et plusieurs programmes de dépistages sont en cours⁶⁻⁸.

Au cours de l'atelier, les différents programmes de NBS de la SMA en cours ou en préparation ont été exposés, ainsi que leurs différentes modalités (méthode, consentement parental, circuit de dépistage).

Des représentants d'entreprises pharmaceutiques ont présenté leurs données sur les traitements et les essais en cours chez des patients pré-symptomatiques. L'aspect médico-économique du NBS et du traitement pré-symptomatique a été discuté, ainsi qu'une vision éthique du NBS avec la présentation d'études sur la vision du NBS dans la population générale.

Les associations de parents ont présenté l'accès aux traitements et aux essais dans leurs pays respectifs, les progrès réalisés en matière de dépistage et leurs attentes vis-à-vis du NBS. Ils ont également exprimé leurs attentes quant à la communication médicale qui se fait autour de la maladie, qu'elle soit pré ou post-symptomatique. Ils ont avancé l'idée d'émettre des recommandations et des lignes directrices à l'intention des pays qui souhaiteraient développer le NBS chez eux.

La question du traitement et plus particulièrement du temps nécessaire pour traiter en fonction du nombre de copies est importante et nécessite davantage de preuves. Des groupes de travail ont été constitués pour fournir les données nécessaires à ces décisions. Il s'agit notamment de travaux sur la quantification du nombre de copies *SMN2*, de la littérature sur les patients avec 4 copies, mais aussi sur les recommandations de bonnes pratiques pour le NBS et la création d'un registre européen des patients identifiés par NBS.

1. Calucho M, Bernal S, Alias L, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2018;28(3):208-215.
2. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(18):1723-1732.
3. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(18):1713-1722.
4. Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principles and practice of screening for disease. *World Health Organization*. 1968.
5. Serra-Juhe C, Tizzano EF. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors. *European journal of human genetics : EJHG*. 2019.
6. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *The Journal of pediatrics*. 2017;190:124-129.e121.
7. Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2018;20(6):608-613.

8. Boemer F, Caberg J-H, Dideberg V, et al. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscular Disorders*. 2019.