
RECOMMANDER
DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE

RAPPORT


Dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale

Évaluation *a priori* de l'extension du
dépistage en population générale en
France

Validé par le Collège le 27 juin 2024

Descriptif de la publication

Titre	Dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale Évaluation a priori de l'extension du dépistage en population générale en France
Méthode de travail	Recommandation de santé publique
Objectif(s)	Évaluer l'opportunité d'intégrer l'amyotrophie spinale au programme du dépistage néonatal
Cibles concernées	Ministère de la Santé et de la Prévention
Demandeur	Auto-saisine HAS
Promoteur(s)	HAS
Pilotage du projet	Nadia NAOUR, cheffe de projet scientifique (Service évaluation de santé publique et évaluation des vaccins, SESPEV)
Recherche documentaire	Mireille CECCIN (documentaliste, Service documentation et veille), Juliette CHAZARENG (assistante documentaliste, Service documentation et veille)
Auteurs	Nadia NAOUR (cheffe de projet scientifique, SESPEV), Emmanuelle RIPOCHE (cheffe de projet scientifique, SESPEV), Ahcène ZEHNATI (chef de projet scientifique, SESPEV), Andrea LASSERRE (cheffe de service, SESPEV)
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 27 juin 2024

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5, avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – juin 2024 – ISBN : 978-2-11-172128-9

Sommaire

Synthèse

1. Contexte	12
1.1. Le dépistage néonatal en France	12
1.2. Les programmes de dépistage néonatal de la SMA à l'étranger	14
1.3. Quelle place pour le dépistage de la SMA en France ?	15
2. Objectif du travail	16
2.1. Objectif de l'évaluation	16
2.2. Périmètre de l'évaluation	16
2.3. Questions d'évaluation	16
2.4. Cibles du rapport	16
3. Méthodologie	17
3.1. Constitution du groupe de travail	17
3.2. Recherche documentaire	17
3.2.1. Stratégie et résultats de la recherche	17
3.2.2. Grille de sélection des études et méthodes d'analyse	18
3.3. Critères d'évaluation	18
3.4. Auditions	20
3.4.1. Étude pilote DEPISMA	20
3.4.2. Registre national SMA France	21
3.5. Aspects déontologiques	22
4. Revue des critères d'évaluation	24
4.1. Gravité et histoire naturelle de la maladie	24
4.1.1. Étiologie de l'amyotrophie spinale	24
4.1.2. Différents types de SMA et histoire naturelle de la maladie	25
4.1.3. Conclusion sur la gravité et l'histoire naturelle de la maladie	29
4.2. Épidémiologie	30
4.2.1. Incidence de l'amyotrophie spinale à l'étranger	30
4.2.2. Incidence et prévalence de l'amyotrophie spinale en France	32
4.2.3. Conclusion sur l'épidémiologie de la SMA	34
4.3. Performance de l'examen de dépistage	36
4.3.1. Indications de l'examen de dépistage	36
4.3.2. Examens de dépistage et de confirmation diagnostique	36
4.3.3. Résultats de performance de l'examen	37
4.3.4. Conclusion sur la performance de l'examen de dépistage	42
4.4. Information en temps utile	43

4.4.1.	Âge d'apparition des symptômes et délai de diagnostic en l'absence du dépistage néonatal populationnel	43
4.4.2.	Délai de rendu des résultats du DNN à l'étranger	47
4.4.3.	Conclusion sur l'information en temps utile	50
4.5.	Efficacité des traitements	51
4.5.1.	Prise en charge non médicamenteuse	52
4.5.2.	Prise en charge médicamenteuse	54
4.5.3.	Conclusion sur l'efficacité des traitements	68
4.6.	Bénéfice individuel du dépistage de la SMA	71
4.6.1.	Bénéfice individuel sur les aspects cliniques	71
4.6.2.	Bénéfice individuel sur la qualité de vie	71
4.6.3.	Conclusion sur le bénéfice individuel	74
5.	Enjeux soulevés par l'évaluation	75
5.1.	Enjeux économiques	75
5.1.1.	Estimation du fardeau économique de la SMA à l'étranger et en France	76
5.1.2.	Estimation du coût du dépistage néonatal à l'étranger et en France	78
5.1.3.	Les évaluations médico-économiques comparant le dépistage néonatal suivi des traitements avec l'absence d'intervention	83
5.1.4.	Conclusion sur les enjeux économiques	90
5.2.	Enjeux organisationnels	92
5.2.1.	Information et accompagnement des familles	92
5.2.2.	Impact d'un déploiement du dépistage au niveau national	92
5.2.3.	Conclusion sur les enjeux organisationnels	95
5.3.	Enjeux éthiques	97
5.3.1.	Les enjeux du dépistage de la SMA pour l'enfant dépisté	98
5.3.2.	Les enjeux du dépistage pour l'entourage familial	102
5.3.3.	Les enjeux du dépistage pour la collectivité	104
5.3.4.	Conclusions sur les aspects éthiques	106
6.	Discussion	108
7.	Recommandations	114
	Table des annexes	117
	Références bibliographiques	176
	Participants	187
	Abréviations et acronymes	189

Synthèse

L'amyotrophie spinale (SMA) est une maladie génétique rare causée par des mutations bialléliques du gène *SMN1*. La protéine codée par ce gène est impliquée dans la survie des neurones moteurs de la moelle épinière. La maladie se caractérise par l'apparition d'une faiblesse musculaire sévère et progressive qui peut débuter dans les six premiers mois de vie.

Entre 2017 et 2021, plusieurs thérapies ont émergé dans le but de limiter, voire prévenir le développement de la maladie mais elles doivent être administrées chez les nourrissons en phase présymptomatique pour optimiser leur efficacité. Le dépistage néonatal (DNN) de la SMA permettrait d'identifier les cas concernés avant l'apparition et le développement irréversible des symptômes, permettant ainsi une prise en charge optimale.

La Haute Autorité de santé (HAS) s'est donc auto-saisie dans le but de déterminer l'intérêt d'inclure la SMA au programme national de DNN, sur la base des six critères majeurs retenus dans le guide méthodologique de la HAS pour l'évaluation des nouvelles maladies candidates.

En prenant en compte les données de la revue systématique de littérature, du registre SMA France, les résultats intermédiaires de l'étude pilote DEPISMA menée dans deux régions en France et les délibérations avec le groupe de travail, les principales conclusions sont les suivantes :

Gravité de la maladie

La SMA est un groupe de maladies évolutives se caractérisant par une dégénérescence neuromusculaire irréversible, dont la forme la plus sévère conduit au décès de l'enfant avant l'âge de 2 ans. En Europe, son incidence est estimée dans la littérature entre 1/5 000 et 1/15 000 selon les pays. Elle varie entre 1/5 000 et 1/28 000 dans le monde. En France, l'étude pilote DEPISMA a estimé l'incidence à environ 1/12 000 naissances.

Connaissance de l'histoire naturelle

L'histoire naturelle de la SMA est connue : généralement asymptomatiques à la naissance, les nourrissons voient les premières atteintes apparaître plusieurs semaines après la naissance. Toutefois, l'expression de la maladie et sa sévérité sont variables au cours du temps et elle présente une grande variabilité individuelle. De plus, la corrélation négative entre le nombre de copies du gène *SMN2* et la sévérité de la maladie n'est pas absolue. En effet, selon la littérature, les personnes portant quatre copies du gène *SMN2* et 0 copie de *SMN1* présentent généralement une forme plus modérée de SMA que celles qui portent moins de copies de *SMN2*, certaines restant légèrement symptomatiques ou asymptomatiques jusqu'à un âge avancé (1). Toutefois, plusieurs études ont fait état d'une variabilité significative du phénotype et de l'évolution de la maladie chez les individus porteurs de quatre copies du gène *SMN2*, avec des cas développant la maladie entre 1,5 et 4 ans (2).

Performance de l'examen de dépistage

Dans la littérature, la qPCR multiplex est décrite comme étant rapide, précise et coût-efficace. La performance de cet examen de dépistage est systématiquement rapportée comme excellente, avec une sensibilité et une spécificité $\geq 95\%$ et $\geq 99,9\%$, respectivement, selon les études retenues.

L'étude pilote DEPISMA, menée dans deux régions de France, a pour objectif d'évaluer la faisabilité du DNN de la SMA à une échelle populationnelle. Les résultats intermédiaires à un an rapportent que la technique de dépistage est fiable, avec une sensibilité et une spécificité de 100 %.

Information en temps utile

Pour être utile, il est primordial que le résultat de l'examen de dépistage soit disponible avant l'apparition des symptômes. L'intérêt du dépistage à la naissance de la SMA est donc conditionné à la rapidité de la prise en charge de l'enfant, avant la survenue des atteintes neuronales irréversibles.

Les données de la littérature sur la SMA de type I, forme la plus précoce et la plus grave, rapportent qu'en l'absence de DNN et de traitement précoce, l'âge médian d'apparition des premiers symptômes est compris environ entre 24 jours et 4,7 mois. L'âge médian au diagnostic est compris entre 3,6 et 9 mois après la naissance. Le registre national SMA France confirme les données internationales avec un délai médian au diagnostic compris entre 3,2 et 5,3 mois après la naissance pour les enfants SMA type I diagnostiqués entre 2021 et 2023.

La mise en place du DNN à l'étranger a permis d'observer une réduction de la période d'errance des patients avec une confirmation diagnostique comprise entre 10 et 24 jours après la naissance. L'étude pilote DEPISMA, menée en France, confirme les données internationales sur la réduction du délai diagnostique (7,4 jours en moyenne). Le rendu des résultats est donc suffisamment précoce pour permettre le démarrage du traitement avant l'âge d'un mois (en moyenne 23 jours [20 ; 27]).

Efficacité des traitements

Dans la perspective d'un élargissement du programme national de DNN à la SMA, l'efficacité des traitements est à considérer chez les patients présymptomatiques. Les données de la littérature sont limitées, uniquement descriptives à visée exploratoire, et portent sur des populations hétérogènes (âge des patients, nombre de copies de *SMN2*...). Elles concernent l'onasemnogene obeparvovec (OA) et nusinersen, avec un suivi allant respectivement de 24 mois à environ cinq ans. Elles rapportent une amélioration significative des fonctions motrices des enfants traités par rapport aux enfants issus d'une cohorte historique, non traitée. Toutefois, la survenue de deux cas d'insuffisance hépatique aiguë chez des patients traités en phase symptomatique, rapportés en janvier 2023 par l'Agence européenne du médicament avec l'OA, a conduit à renforcer la surveillance de la fonction hépatique chez les patients traités. Les nouveaux protocoles de prise en charge visent à éviter certains effets indésirables (notamment les atteintes hépatiques) avec une prise augmentée de corticoïdes. L'administration de doses réduites aux patients présymptomatiques (plus jeunes et de poids corporel moins important) pourrait aussi contribuer à diminuer le risque d'atteintes hépatiques.

Bénéfice individuel pour l'enfant dépisté à la naissance

Le bénéfice individuel du DNN de la SMA s'appuie en priorité sur les bénéfices liés à la santé du nouveau-né (réduction de la morbi-mortalité) et à l'amélioration de sa qualité de vie. Il survient dans le cadre d'une prise en charge précoce du nouveau-né, en phase présymptomatique, induisant notamment une meilleure survie, la station indépendante assise, voire debout, ce jusqu'à l'acquisition de la marche et de fonctions motrices normales. Une réduction des troubles respiratoires, ainsi qu'une amélioration de la fonction nutritionnelle sont également observées chez les patients traités avant l'apparition des symptômes. Les données de la littérature indiquent par ailleurs que la prise en charge précoce des cas de SMA est associée de manière significative à une meilleure qualité de vie et une meilleure participation sociale par rapport à des patients symptomatiques traités après l'apparition des symptômes et des patients non traités.

À la lumière des données analysées et des discussions avec les experts du GT, la SMA remplit l'ensemble des critères définis par la méthodologie de la HAS pour l'évaluation des nouvelles maladies candidates au programme national de DNN.

Au-delà de l'analyse des critères majeurs, la HAS tient également compte des dimensions économiques, organisationnelles ainsi que des enjeux éthiques associés à cette évaluation.

Enjeux économiques

Les coûts associés à la SMA dans les pays à revenus élevés varient considérablement, allant de 3 320 \$ à 324 410 \$ par patient en fonction du type de SMA. Jusqu'à 85 % de ces coûts sont attribués à des coûts non médicaux et à des pertes de productivité.

En France, les études sur le fardeau économique et le coût du DNN de la SMA sont limitées, mettant en évidence le besoin de données plus complètes. Les résultats du projet DEPISMA indiquent un coût unitaire de 4,5 euros par examen pour le DNN de la SMA, estimant à 3,15 millions d'euros le coût annuel pour 700 000 naissances enregistrées chaque année en France, avec un coût par cas détecté de 54 882 euros. Le DNN du déficit immunitaire combiné sévère (DICS) étant déjà recommandé et utilisant la même technique que la SMA, ces deux maladies pourraient être ajoutées simultanément au programme. Intégrer le dépistage du DICS dans le programme entraînerait une augmentation du coût unitaire à 9 euros. Dans cette situation, le coût total du dépistage de la SMA et du DICS atteindrait 6,3 millions d'euros. L'introduction du dépistage combiné de ces deux maladies (test jumeau) est considérée comme la meilleure stratégie à long terme, tant d'un point de vue clinique qu'économique. Elle permet non seulement de réaliser des économies pour le financeur, mais également d'améliorer la qualité de vie et de sauver des vies.

Le DNN de la SMA se révèle efficient, en combinaison avec les traitements en phase présymptomatique. Il apporte une amélioration significative de la qualité de vie pour les enfants diagnostiqués. Les évaluations médico-économiques soutiennent le dépistage précoce suivi d'un traitement pour une meilleure efficacité, en prenant en compte les perspectives sociétales et les préférences des parents.

Les évaluations économiques ont été menées dans des pays à revenu élevé, comme la France. Elles demeurent pertinentes pour extrapoler leurs conclusions, compte tenu de la similitude des taux d'incidence et des pratiques de traitement et de dépistage universel de la SMA. Les divergences majeures résident essentiellement dans la configuration et le financement des systèmes de santé entre les pays où ces études ont été conduites et la France.

Enjeux organisationnels

À ce jour, neuf maladies sur treize sont dépistées par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) et les autres par techniques d'immuno-analyses ou d'électrophorèse capillaire et par chromatographie liquide haute performance. L'ajout de la SMA, dont le dépistage s'appuie sur l'amplification d'ADN, impliquerait l'achat de nouveaux équipements au sein des centres régionaux de dépistage néonatal (CRDN) et constituerait ainsi le premier dépistage génétique en première intention depuis le changement de la loi de bioéthique. Le DICS et la SMA, s'appuyant sur la même technique de dépistage, pourraient être ajoutés simultanément au programme.

D'un point de vue logistique, l'ajout de la SMA au programme de DNN devra se faire sur le même buvard que les autres maladies actuellement dépistées et le carton devra rester disponible au sein du CRDN pour réaliser sans délai les contrôles nécessaires en cas de résultat suspect.

Les examens relatifs aux caractéristiques génétiques d'une personne doivent être réalisés sous la responsabilité d'un praticien agréé à cet effet¹, uniquement dans les structures autorisées par les articles [R. 1131-13](#) et suivants du Code de la santé publique.

S'agissant d'un dépistage génétique, l'information et l'accompagnement des familles nécessitent la formation des professionnels de santé pour favoriser une bonne compréhension des parents face à ce nouveau type de dépistage, un consentement éclairé et pour le rendu des résultats. La formation et l'intervention de conseillers en génétique, sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique, sont à prévoir au sein des centres de référence maladies rares, après l'annonce du diagnostic.

Par ailleurs, il est essentiel que le registre national, déjà en place, s'articule avec le programme de DNN pour en améliorer l'exhaustivité et la pertinence des critères (démographiques, cliniques...) relevés. Un chaînage du registre avec le système national des données de santé (SNDS) est à encourager pour affiner nos connaissances sur la prise en charge et les coûts associés.

Enjeux éthiques

La question du consentement au DNN, condition nécessaire au respect des exigences éthiques, est d'une importance particulière dans la mesure où le dépistage concerne un nouveau-né qui n'est pas en mesure d'exprimer sa volonté. Le dépistage repose entièrement sur la délégation du consentement aux parents, comme il est actuellement prévu pour l'examen génétique en cas de doute sur la mucoviscidose. En laissant les parents libres de consentir au dépistage de leur enfant, il existe une probabilité que ces derniers s'y opposent alors même que le dépistage est dans son intérêt. Il est par conséquent primordial que ce choix parental soit pris en connaissance de cause. La qualité de l'information des parents est primordiale pour garantir que leur décision reflète un choix éclairé, c'est-à-dire que les conséquences d'un refus éventuel soient pleinement comprises et acceptées.

Le fait de dépister des cas de SMA pour lesquels on ne peut pas prédire l'apparition des symptômes (apparition tardive) requiert aussi une attention éthique mais ceci reste compatible avec l'intérêt du nouveau-né en raison des perspectives d'instaurer une surveillance efficace et d'initier précocement les traitements. Le dépistage demeure bénéfique pour l'enfant dans ce cas car il permet de mettre en place des mesures de surveillance et d'envisager une initiation du traitement, si besoin, le plus tôt possible.

Par ailleurs, la faisabilité d'inclure la SMA au programme de DNN est actuellement testée dans deux régions pilotes ; les résultats de cette étude étant favorables, il importe de garantir l'équité dans l'accès aux soins pour tous les nouveau-nés de France en généralisant le dépistage de la SMA dans les autres régions dans des délais aussi réduits que possible.

Enfin, la technique de dépistage utilisée pour la SMA (et le DICS (3), recommandé en 2022) et permettant d'identifier des anomalies génétiques peut faciliter l'utilisation ultérieure de techniques plus approfondies, comme le séquençage à haut débit ou *next-generation sequencing* (NGS). De nombreux projets visant à dépister des centaines de maladies se développent dans le monde. D'un point de vue clinique, les bénéfices d'un tel séquençage permettraient la mise en place de mesures thérapeutiques précoces empêchant ou limitant le développement de maladies graves. Néanmoins, une telle perspective soulève un certain nombre de questions techniques, économiques et éthiques [\(4\)](#), en particulier un investissement important en machines et en formation du personnel, une liste des maladies à dépister, la gestion du traitement, du partage et du stockage des données génomiques (5). Cela nécessite une consultation nationale *ad hoc* et spécifique examinant les opportunités et risques liés au

¹ Article R. 1131-6 – Code de la santé publique – Légifrance (legifrance.gouv.fr)

déploiement plus large de cette technologie dans le séquençage haut débit pour en tirer les meilleurs bénéfices tout en minimisant les risques dans une perspective collective.

Le dépistage de la SMA représentant une première mise en œuvre dans le cadre du DNN en France, des outils de suivi permettront aussi de recueillir des données utiles pour éclairer l'opportunité d'autres indications, notamment d'un point de vue éthique.

Recommandation de la HAS

Considérant les éléments suivants qui plaident pour la mise en place du dépistage à la naissance :

- la gravité démontrée de la SMA, en particulier le type I, forme la plus sévère, d'apparition précoce et entraînant le décès de l'enfant concerné ;
- l'histoire naturelle de la maladie rapportant une phase présymptomatique propice au DNN ;
- la disponibilité d'un examen de dépistage à la naissance reconnu (qPCR) ;
- l'enjeu vital d'une information reçue en temps utile permettant la prise en charge rapide avant la survenue de symptômes irréversibles ;
- l'existence de traitements modifiant l'histoire naturelle de la maladie ;
- le bénéfice individuel d'un diagnostic précoce pour une réduction de l'errance diagnostique et une prise en charge optimisée ;

prenant également en considération le fait qu'il s'agisse d'une maladie rare pour laquelle il serait très difficile d'objectiver un impact favorable du dépistage sur un échantillon même très important et que seule une mise en place exhaustive sur tout le territoire permettrait cette objectivation,

- la HAS recommande l'extension du dépistage néonatal à l'amyotrophie spinale (SMA) par la technique de qPCR en population générale ;
- la HAS recommande que pour les cas de SMA ayant quatre copies du gène *SMN2*, une information et un soutien psychologique soient apportés aux parents et une surveillance médicale de l'enfant soit mise en place, dans l'optique d'une prise en charge rapide en cas d'apparition de premiers symptômes ;
- la HAS considère que la mise en place de ce dépistage implique que toutes les étapes menant à l'initiation du traitement visent sa réalisation au plus tard à un mois suivant la naissance. Pour cela, un respect strict des délais de chacune des étapes de la séquence complète du dépistage à l'initiation du traitement est indispensable ;
- il conviendra de veiller à ce que ce programme national soit harmonisé et fluidifié sur l'ensemble du territoire afin d'éviter des inégalités régionales.

Modalités de mise en œuvre

La HAS recommande que :

- le dépistage de la SMA soit mis en œuvre, idéalement en même temps que celui du DICS, ces deux maladies bénéficiant de la même technique de dépistage ;
- l'ajout de la SMA au programme de DNN se fasse sur le même carton buvard que les autres maladies actuellement dépistées et que le carton reste disponible au sein du CRDN pour réaliser sans délai les contrôles nécessaires ;
- le carton buvard soit revu pour faire apparaître le consentement d'un ou des parents pour les examens génétiques de dépistage ;

- l'ensemble des surfaces de dépôt des échantillons de sang du carton buvard soient remplies pour permettre le dépistage de toutes les maladies incluses au programme.

L'organisation devra être adaptée pour respecter strictement l'ensemble des délais, en particulier les délais d'instauration du traitement, condition indispensable au succès du dépistage.

Délais de rendu des résultats du dépistage et du diagnostic

La HAS recommande :

- aux maternités de transmettre les cartons buvards de prélèvement sanguin aux centres régionaux de dépistage néonatal (CRDN) quotidiennement ;
- que le délai de dépistage permette de rendre le diagnostic le plus tôt possible et au maximum 20 jours après la naissance pour une initiation du traitement la plus précoce possible et au maximum à 30 jours de vie. Même si le délai de mise en place du traitement tient notamment compte d'un délai d'annonce, d'assimilation de l'information et d'organisation, il ne doit pas excéder la fin du premier mois après la naissance, pour permettre une prise en charge optimale du nouveau-né concerné.

Plus particulièrement, la commission « dépistage néonatal » de la filière FILNEMUS vise, dans son protocole de DNN et de prise en charge de la SMA, les délais suivants :

- délai cible de rendu du résultat positif aux parents : J7 ;
- délai de convocation des parents : 24 à 48 h ;
- délai pour la RCP : dans les 72 h suivant la 2^e consultation ;
- mise en route du traitement : entre J15 et J20.

Algorithme de dépistage

La HAS recommande que soit utilisé un algorithme de dépistage validé en concertation avec la filière relative aux maladies neuromusculaires – FILNEMUS.

Protocoles de prise en charge des enfants

La HAS recommande que des protocoles standards de prise en charge soient définis pour les enfants atteints de SMA, tout en précisant les étapes et la nécessité d'un traitement combinatoire et/ou d'une prise en charge non médicamenteuse, le cas échéant.

Formations et informations

La HAS recommande :

- que l'élargissement du DNN à la SMA soit accompagné d'une formation de l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le DNN. Cette formation devra porter tant sur les aspects techniques que sur les aspects relationnels, en particulier sur la délivrance de l'information aux familles ;
- que la délivrance du résultat positif du dépistage et du diagnostic soit assurée par un médecin expérimenté, connaissant bien la SMA et sa prise en charge ;
- que soit proposé aux familles un accompagnement psychologique par un professionnel connaissant bien la SMA dès l'annonce du diagnostic, y compris pour les parents d'enfants ayant quatre copies ou plus du gène *SMN2* ;

- qu’une première information sur le DNN soit donnée aux parents pendant la grossesse, au cours des consultations prénatales du troisième trimestre ;
- que soit développé du matériel d’information adapté aux différents publics (notamment des fiches FALC (facile à lire et à comprendre)), y compris les parents et les futurs parents, les professionnels de santé impliqués dans le DNN et la prise en charge des malades dépistés, les familles ainsi que le public en général.

Moyens techniques et ressources

- La HAS recommande la mise à disposition de moyens humains, matériels et financiers suffisants dédiés à la mise en œuvre de ce dépistage, au suivi, à la remontée des données et à son évaluation (jalonnée et finale).

Suivi et évaluation

La HAS rappelle l’importance des indicateurs signalés dans l’annexe I de l’arrêté du 28 février 2018, dont le respect permettra d’évaluer le délai d’obtention du prélèvement, le délai de son acheminement, sa qualité, le délai de réalisation des examens biologiques de dépistage, le délai de rendu du résultat, les résultats du DNN, la prévalence des nouvelles maladies dépistées ici recommandées, la performance de l’examen (faux positifs, VPP, faux négatifs), etc.

La HAS recommande :

- de vérifier que la mise en place du nouveau dépistage génétique ne nuit pas aux dépistages biochimiques déjà en place pour d’autres maladies (augmentation des refus des parents ou difficultés logistiques supplémentaires) ;
- qu’une surveillance proactive sur les paramètres de réalisation de ce dépistage et de la prise en charge qui en découle soit instaurée pour rectifier rapidement les différents circuits si des écarts sur les délais sont constatés ;
- que le registre national SMA France, déjà en place, s’articule avec le programme de DNN pour en améliorer l’exhaustivité et la pertinence des critères relevés. Un chaînage du registre avec le SNDS est à envisager pour recueillir davantage de données sur la prise en charge et les coûts associés ;
- que tous les patients SMA symptomatiques, correspondant à de potentiels faux négatifs non repérés lors du DNN en raison d’une mutation ponctuelle du gène (environ 5 % des cas), soient inclus dans le registre national ;
- que des études cliniques de suivi soient conduites pour évaluer l’efficacité et la sécurité des nouveaux traitements sur le long terme, en fonction du nombre de copies de *SMN2* ;
- que la surveillance médicale des patients ayant quatre copies du gène *SMN2* soit définie et fasse l’objet d’un protocole permettant de standardiser les pratiques au niveau national (types d’examen, fréquence...) afin de garantir une prise en charge rapide en cas d’apparition de premiers signes cliniques ;
- que soit réévaluée la prise en charge des cas de SMA ayant quatre copies du gène *SMN2* à la lumière des futures données cliniques disponibles sur la possibilité de les traiter dès la naissance.

1. Contexte

1.1. Le dépistage néonatal en France

Le dépistage néonatal (DNN) est une intervention de santé publique visant à détecter dès la naissance certaines maladies rares² mais graves, souvent d'origine génétique, dans le but de mettre en œuvre, avant l'apparition de symptômes, des mesures appropriées afin d'éviter ou de limiter les conséquences négatives de ces maladies sur la santé des enfants.

En France, le DNN fait l'objet d'un programme national défini par l'arrêté du 22 février 2018 (7), modifié le 12 novembre 2020 (8) puis le 9 novembre 2022 (9). Il a débuté en 1972 et ne comptait que cinq maladies jusqu'en décembre 2020. C'est sur l'impulsion des recommandations émises par la HAS que le programme s'est élargi récemment pour inclure à l'heure actuelle treize maladies :

- la phénylcétonurie (PCU, 1972) ;
- l'hypothyroïdie congénitale (HC, 1978) ;
- la drépanocytose (HbS, 1985 en outre-mer, 1995 également en métropole de façon ciblée) ;
- l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS, 1995) ;
- la mucoviscidose (CF, 2002) ;
- le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes (MCAD, 2020) ;
- l'homocystinurie (HCY, 2023) ;
- la leucinose (MSUD, 2023) ;
- la tyrosinémie de type 1 (TYR1, 2023) ;
- l'acidurie glutarique de type 1 (GA1, 2023) ;
- l'acidurie isovalérique (IVA, 2023) ;
- le déficit en hydroxyacyl CoA déshydrogénase à longue chaîne (LCHAD, 2023) ;
- le déficit d'absorption de la carnitine (CUD, 2023).

Par ailleurs, trois recommandations élaborées par la HAS depuis 2022 sont à l'étude au ministère pour leur mise en œuvre qui permettra l'intégration de trois autres pathologies au programme du DNN :

- les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) recommandés en février 2022 (3) ;
- l'élargissement du dépistage de la drépanocytose à l'ensemble des nouveau-nés de France métropolitaine, recommandé en novembre 2022 (10) ;
- le déficit en acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue (*Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency* ou VLCAD) en février 2024 (11).

Les maladies inscrites au programme national de DNN sont dépistées par des examens biologiques réalisés à partir de sang séché recueilli sur papier buvard. Le programme de DNN est complété par un second programme, relatif au dépistage de la surdité permanente néonatale (12).

Ces deux types de dépistage constituent deux programmes de santé nationaux au sens de l'article L. 1411-6 du Code de la santé publique : ils concernent tous les nouveau-nés de France et ne donnent pas lieu à participation financière des usagers.

L'adhésion des familles au programme national de DNN *via* l'examen biologique est quasiment exhaustive, les refus ne concernant que 378 enfants en 2021, soit 0,05 % (13).

² Une maladie rare est définie par la réglementation européenne par une prévalence inférieure à 1/2 000 (6).

Historique du programme de DNN

Le DNN était historiquement organisé par l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) et sous la tutelle du ministère de la Santé et de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS).

En 2018, un transfert de la gestion nationale du programme de DNN a été opéré depuis l'AFDPHE vers un Centre national de coordination du dépistage néonatal (CNCDN) (13), rattaché au centre hospitalier régional universitaire de Tours et travaillant en lien avec des centres régionaux de dépistage néonatal (CRDN).

Les missions de la HAS dans le cadre du programme de DNN

Lors de cette réorganisation, la direction générale de la Santé (DGS) a saisi la HAS en vue de lui confier des missions permanentes qui comprennent :

- l'évaluation scientifique des dépistages et la production d'avis et de recommandations de mise en œuvre de nouveaux dépistages ou d'évolution des dépistages existants, le cas échéant³ ;
- la veille sur les dépistages néonataux, c'est-à-dire sur les études en cours en France et dans d'autres pays, et sur les dépistages mis en œuvre dans d'autres pays que la France, en particulier en Europe. Le but est de recommander des études pilotes ou d'engager précocement des évaluations qui feraient l'objet de rapports réguliers de la HAS au comité national de pilotage ;
- la réflexion méthodologique sur l'évolution éventuelle des critères permettant de recommander ou non la généralisation du dépistage néonatal d'une maladie ;
- la production de documents d'information à destination des usagers et de professionnels de santé.

Le plan national maladies rares

Les missions de la HAS s'articulent autour des principaux axes d'orientation du troisième plan national maladies rares (PNMR3) 2018-2022, qui sera poursuivi en 2024 par le PNMR4, centré notamment sur le renforcement de l'accès aux traitements pour les maladies rares (14, 15). Concernant le DNN, il s'agit notamment de renforcer le programme et d'évaluer les possibilités d'augmenter le nombre de maladies dépistées pour les maladies rares, en s'assurant d'un parcours d'aval de qualité et coordonné dans chaque région.

Cet axe est défini par plusieurs objectifs :

- augmenter le nombre de maladies dépistées dans le cadre du programme national de DNN ;
- accélérer la mise en œuvre de nouveaux DNN ;
- renforcer les moyens pour le dépistage post-natal (DPN) et le diagnostic pré-implantatoire (DPI) selon les besoins ;
- aborder, dans le cadre de la révision de la loi de bioéthique, les questions éthiques et réglementaires posées par le DPN, le DPI et la réalisation de DNN en population générale.

³ Article L. 1411-6-1 du Code de la santé publique [en ligne]. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043888369

1.2. Les programmes de dépistage néonatal de la SMA à l'étranger

L'amyotrophie spinale (SMA)⁴ est une maladie génétique héréditaire à caractère récessif, qui se caractérise par une faiblesse musculaire progressive conduisant au décès des enfants en bas âge dans les cas les plus sévères (17).

Entre 2017 et 2021, plusieurs traitements médicamenteux ont émergé dans le but de limiter, voire de prévenir le développement de la maladie, dont la première thérapie génique, autorisée en 2020 en France.

Alors qu'ils n'étaient que trois pays à la dépister au niveau national en 2021 (Allemagne, Autriche et Ukraine) (18), l'autorisation des traitements en Europe a impulsé le déploiement du DNN dans de nombreux pays (Figure 1), que ce soit au niveau national, régional ou dans des études pilotes visant, à terme, à inclure la maladie au programme national (19-36).

Une seule évaluation a pour le moment été non concluante. Menée au Royaume-Uni en 2018 (37), elle avait jugé alors que les données étaient limitées quant à la capacité du test à prédire la SMA, l'efficacité d'un programme de dépistage et l'efficacité des traitements notamment chez les personnes asymptomatiques (le nusinersen étant le seul traitement médicamenteux disponible au moment de l'évaluation). Une révision de cette évaluation est actuellement en cours (38).

⁴ Plusieurs termes désignent l'amyotrophie spinale (CIM-10 : G12 - Amyotrophie spinale et syndromes apparentés / Code orphane : ORPHA 70) : amyotrophie spinale antérieure (AS, ASA ou SMA *Spinal muscular atrophy*), amyotrophie spinale proximale, amyotrophie spinale infantile, amyotrophie spinale 5q, amyotrophie spinale, maladie de Werdnig-Hoffmann (SMA type I), amyotrophie spinale infantile intermédiaire (SMA type II), maladie de Kugelberg-Welander ou de Wohlfahrt-Kugelberg-Welander (SMA type III) (16)

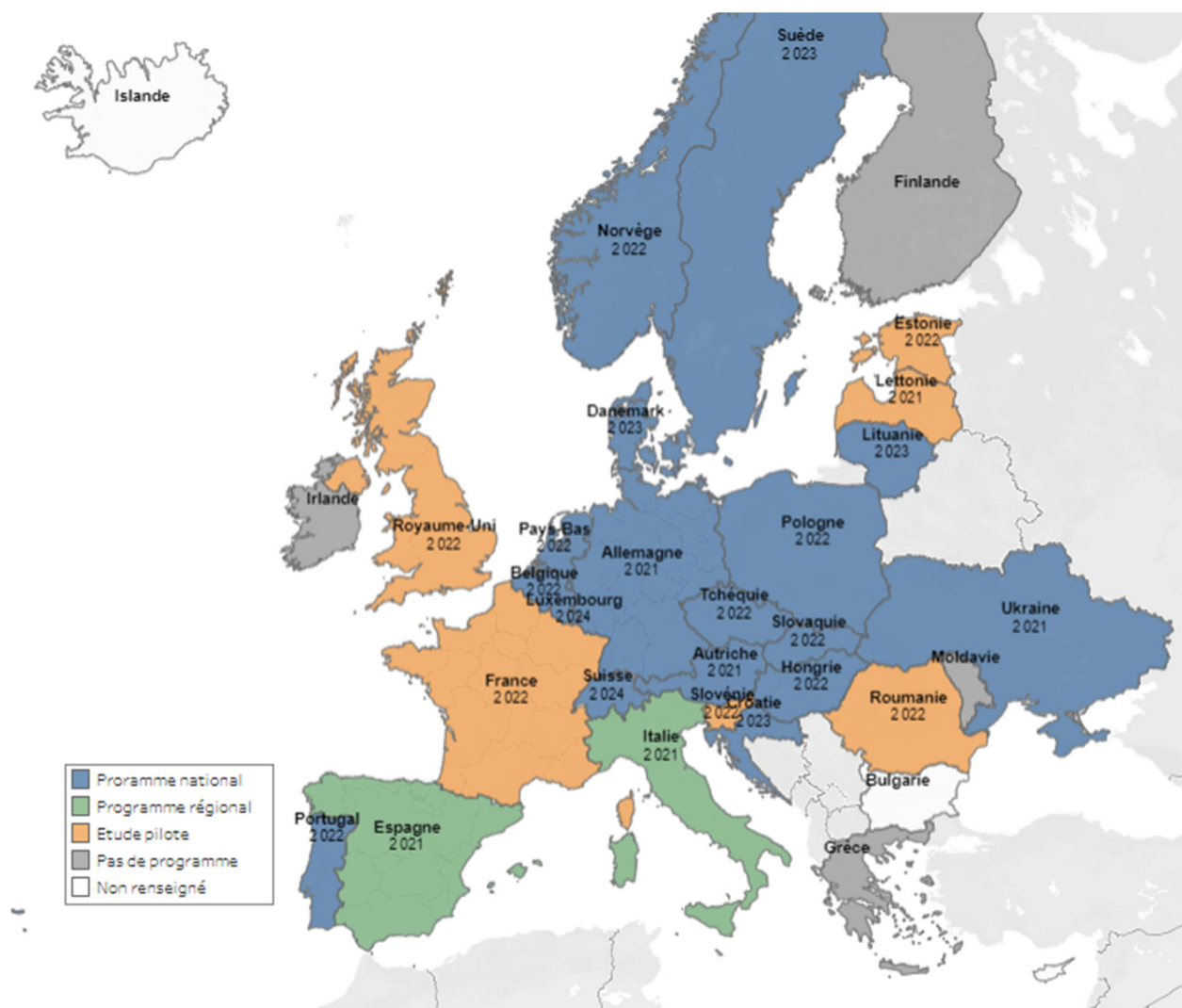


Figure 1. Programmes de dépistage de la SMA en Europe et année de mise en place (jusqu'à mars 2024)

Pour la Hongrie, le *Bethesda Children's Hospital* de Budapest, qui est en charge du DNN de la SMA, indique que le dépistage fait actuellement l'objet d'un programme pilote (données non publiées).

En dehors de l'Europe, les États-Unis (39), le Canada (Québec inclus) (40) et l'Australie (41), qui se distinguent par leur programme national de DNN et faisant l'objet de nombreuses publications scientifiques, ont intégré la SMA parmi les maladies dépistées, respectivement en 2018, 2020 (2022 pour le Québec) et 2022.

Avant la mise en place du DNN de la SMA, plusieurs pays ont élaboré des recommandations à la suite d'une revue systématique de la littérature ou sur avis d'experts :

- **en Europe** : Allemagne en 2020 (42), Pays-Bas en 2019 (43) ;
- **en Amérique du Nord** : États-Unis, 2018 (44), Québec, 2021 (40).

1.3. Quelle place pour le dépistage de la SMA en France ?

Devant l'intérêt de dépister la SMA dès la naissance pour traiter les enfants avant l'apparition et le développement irréversible des symptômes, la HAS a pris la décision de s'autosaisir. La mise en place en France de l'étude pilote DEPISMA a permis d'intégrer les résultats intermédiaires à un an, disponibles en décembre 2023.

2. Objectif du travail

2.1. Objectif de l'évaluation

Les travaux proposés par la HAS dans son auto-saisine ont eu pour objectif d'évaluer si la SMA remplissait les critères nécessaires pour proposer son inclusion au programme national de DNN, en France.

L'évaluation s'est appuyée sur les critères d'évaluation définis dans le guide méthodologique de la HAS pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance (45) et la note de cadrage (46), tout en intégrant les résultats préliminaires de l'étude pilote DEPISMA et les données du registre SMA France.

2.2. Périmètre de l'évaluation

Le périmètre de l'évaluation concerne les formes infantiles de la SMA, en particulier les formes les plus sévères de la maladie et d'apparition précoce. Toutefois, la maladie se présentant comme un continuum de phénotypes cliniques, un des enjeux de l'évaluation est de déterminer avec certitude les formes de SMA concernées par le DNN.

2.3. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation à traiter sont listées ci-dessous et reposent sur les six critères majeurs définis dans le guide méthodologique relatif à l'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance (45) :

- évaluation de la gravité de la maladie ;
- évaluation de l'évolution dans le temps de la SMA en l'absence de tout traitement (évolution naturelle), les facteurs prédictifs de l'évolution, la morbidité, y compris la perte de qualité de vie et la mortalité associées ;
- évaluation du nombre de cas de la maladie à la naissance ;
- évaluation du délai requis afin de rendre les résultats du dépistage de la SMA ;
- évaluation de l'efficacité du traitement de la SMA ;
- évaluation des bénéfices individuels du dépistage ;
- évaluation de la performance de l'examen pour le dépistage de la SMA ;
- évaluation de l'impact organisationnel de l'inclusion de la SMA dans le DNN.

2.4. Cibles du rapport

Ce rapport d'évaluation et de recommandation en santé publique vise à éclairer la décision des pouvoirs publics.

3. Méthodologie

L'évaluation a été conduite et coordonnée au sein du service d'évaluation de santé publique et évaluation des vaccins (SESPEV), en lien avec le service documentation et veille (SDV).

3.1. Constitution du groupe de travail

L'évaluation a impliqué la participation d'experts externes, de plusieurs disciplines, faisant partie du groupe de travail (GT), dont la composition quantitative et qualitative est décrite en annexe.

Le rôle du GT, qui s'est réuni une fois à la HAS et une fois en distanciel, a consisté à :

- auditionner les responsables de l'étude DEPISMA et du registre SMA France ;
- discuter la revue de la littérature scientifique et les résultats fournis par DEPISMA et par le registre SMA France ;
- réfléchir sur l'impact organisationnel que ce dépistage pourrait avoir sur le programme de DNN ;
- relire l'argumentaire et les conclusions du rapport.

3.2. Recherche documentaire

3.2.1. Stratégie et résultats de la recherche

Modalités de recherche bibliographique

L'évaluation repose sur une revue de la littérature. Une recherche de la littérature scientifique publiée sur différents aspects de l'amyotrophie spinale a été effectuée. La recherche documentaire initiale a porté sur la période 2017-2023, avec une mise à jour en janvier 2024.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- les bases de données bibliographiques Medline, Embase et Emcare ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites internet d'organismes publiant des recommandations ;
- les sites internet des agences d'évaluation en santé ;
- les sites internet des agences sanitaires françaises ;
- les sites des instances gouvernementales de santé en Europe ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

La stratégie de recherche de la littérature scientifique est détaillée en Annexe 23.

Cette recherche a été complétée par l'identification d'éventuelles références complémentaires citées dans les documents analysés ou fournis par les experts et parties prenantes sollicités.

Modalités de sélection bibliographique et d'analyse des données et de la qualité méthodologique

La sélection des publications (recommandations, méta-analyses, revues systématiques, études randomisées, cohortes observationnelles) et l'analyse de la qualité méthodologique des publications retenues ont été effectuées avec les grilles d'analyse suivantes : PRISMA pour les méta-analyses ; R-AMSTAR-2 pour les revues systématiques, CONSORT pour les essais cliniques randomisés, STROBE pour les études observationnelles et QUADAS-2 pour les études diagnostiques de validité.

3.2.2. Grille de sélection des études et méthodes d'analyse

La sélection des études a été réalisée sur la base des revues systématiques de la littérature effectuées pour chaque critère d'évaluation et en accord avec les PICOT définis (cf. chapitre 3.3). Elle est illustrée par des diagrammes de sélection des études, présentés dans les chapitres concernés, en fonction des critères considérés.

3.3. Critères d'évaluation

L'évaluation de la pertinence de l'extension à la SMA du programme national de DNN en France a consisté à s'assurer que ce dépistage remplit bien les critères nécessaires à la mise en place d'un programme de dépistage néonatal systématique.

L'évaluation s'est appuyée sur le guide méthodologique relatif aux critères d'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance (45). Pour chaque critère, une analyse des données de la littérature a été conduite de façon systématique. Pour répondre à certaines de ces questions, la synthèse des preuves a été déclinée selon les PICOT évaluant, en particulier, dans le cadre du DNN (Tableau 1, Tableau 2) :

- ➔ l'efficacité du traitement ;
- ➔ le bénéfice individuel d'une intervention précoce ;
- ➔ la performance de l'examen.

Tableau 1. PICOT pour l'évaluation du bénéfice clinique et du bénéfice individuel

Patients	Nouveau-nés
Intervention	Dépistage néonatal (DNN) réalisé à partir d'un échantillon de sang séché par PCR en temps réel pour la SMA, prise en charge thérapeutique précoce, présymptomatique
Comparateur	Absence de DNN pour la SMA, prise en charge thérapeutique après diagnostic clinique
Critères d'évaluation	Efficacité du dépistage néonatal de la SMA (efficacité du traitement/bénéfice individuel d'un dépistage précoce) : <ul style="list-style-type: none">– taux de survie ;– délai jusqu'au décès ou à la mise sous ventilation permanente ;– effets indésirables ;– hospitalisations ;– étapes de développement moteur et de la fonction motrice, notamment via plusieurs échelles validées (47) :<ul style="list-style-type: none">• mesure de fonction motrice (MFM)⁵,• score CHOP INTEND⁶,• HINE-2⁷,

⁵ MFM (mesure de fonction motrice) : échelle mesurant les capacités fonctionnelles motrices chez une personne atteinte d'une maladie neuromusculaire. Elle comporte 32 items, cotés avec une échelle de 4 points et répartis en 3 domaines : station debout et transferts, motricité axiale et proximale, motricité distale.

⁶ CHOP INTEND (*Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders*) : échelle qui évalue la capacité des enfants atteints de SMA à exécuter certains mouvements. Elle contient 16 items, notés pour la plupart de 0 à 4, 0 correspondant à l'absence de réponse ou de capacité à effectuer le mouvement et 4 correspondant à la capacité d'effectuer totalement la tâche. Le score total possible est de 64.

⁷ HINE-2 (*Hammersmith Infant Neurological Examination-section 2*) : échelle évaluant les étapes du développement moteur (tenue de tête ; tenue assise ; préhension volontaire ; mobilité des membres inférieurs ; retournement, ramper, position debout et marche). Elle contient 8 items. Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes.

	<ul style="list-style-type: none"> • HFMSE⁸, • RULM⁹, • étapes de développement moteur de l'OMS¹⁰ (49), • acquisition du contrôle de la tête, de la position assise, de la position debout ; <p>– efficacité du traitement chez les patients présymptomatiques par rapport à celle chez les patients repérés cliniquement.</p> <p>Qualité de vie :</p> <ul style="list-style-type: none"> – PedsQL¹¹ (PedsQL GCS/PedsQL NMM) ; – EQ-5D¹² ; – HUI¹³ ; – KIDSCREEN-27¹⁴ ; – KINDL¹⁵ ; – PROMIS Fatigue SF¹⁶.
Types d'études	Études comparatives sur le bénéfice d'un diagnostic précoce par rapport à un diagnostic tardif (notamment avec contrôle historique par repérage clinique), études rapportant l'effet du traitement dans la prévention des séquelles et des complications graves, études observationnelles, études de cas.

PCR : réaction de polymérisation en chaîne.

⁸ HFMSE (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*) : échelle évaluant les capacités fonctionnelles motrices globales. Elle est composée de 33 items cotés de 0 à 2 (exemple : lever la tête en station allongée sur le dos, descendre quatre marches d'escalier). Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes.

⁹ RULM (*Revised Upper limb Module*) : échelle évaluant les capacités fonctionnelles des membres supérieurs. Elle contient 20 items cotés de 0 à 2 (exemple : soulever un poids de 500 g en antéflexion d'épaule, déchirer un morceau de papier). Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes.

¹⁰ WHO-MRGS (*WHO Multicentre Growth Reference Study*) : références de croissance pour les nourrissons et les jeunes enfants, élaborées par l'OMS. Elles incluent 6 items : (1) s'asseoir sans soutien, (2) ramper à quatre pattes, (3) se tenir debout avec de l'aide, (4) marcher avec aide, (5) se tenir debout seul, et (6) marcher seul (48).

¹¹ PedsQL (*Pediatric Quality of Life Inventory*) : échelle évaluant la qualité de vie des enfants et comprenant quatre dimensions : la santé physique, le fonctionnement émotionnel, le fonctionnement social et le fonctionnement scolaire. Les réponses vont de 0 à 5 points (0 = jamais un problème, 5 = toujours un problème). Le score est ensuite adapté sur 100 et inversé de telle sorte qu'un score élevé implique une meilleure qualité de vie. PedsQL GCS : *Generic Core Scale* ; PedsQL NMM : *Neuromuscular Model*.

¹² EQ-5D (*EuroQol-5D*) : échelle de qualité de vie comprenant cinq dimensions : la mobilité, l'autonomie, les activités courantes, la douleur/gêne et l'anxiété/la dépression, évaluées comme suit : aucun problème, problèmes légers, problèmes modérés, problèmes graves et beaucoup de problèmes. Utilisation d'une échelle visuelle analogue (VAS) allant jusqu'à 100.

¹³ HUI (*Health Utilities Index*) : échelle traduisant l'état de santé d'un individu (auto-questionnaire) sur les quatre dernières semaines. Les valeurs des réponses aux questions sont transcrites en un index unique allant de 0 à 1 où 0 représente la mort et 1 une santé parfaite.

¹⁴ KIDSCREEN-27 : échelle de qualité de vie générique utilisée chez l'enfant de 8 à 17 ans et comprenant 27 items répartis en cinq dimensions : bien-être physique, bien-être psychologique, autonomie et relations avec les parents, autres patients (pairs) et soutien social, environnement scolaire. Chaque élément a été noté sur une échelle de Likert en 5 points allant de 1 « pas du tout » à 5 « beaucoup ». Le score total est calculé en additionnant toutes les réponses (de 0 à 100 au total). Plus le score est élevé, meilleurs sont la qualité de vie et le soutien social.

¹⁵ KINDL : échelle de qualité de vie générique utilisée chez l'enfant de 5 à 7 ans et comprenant 24 items répartis en six dimensions de quatre items chacune : bien-être physique, bien-être émotionnel, estime de soi, famille, amis, école. Chaque élément a été noté sur une échelle de Likert en 5 points allant de 1 « jamais » à 5 « tout le temps », ou de manière inversée (1 « tout le temps » à 5 « jamais ») selon les items (de 0 à 100 au total). Plus le score est élevé, meilleur est l'état de santé.

¹⁶ PROMIS Fatigue SF : outil mesurant l'impact de la fatigue chez le patient. Questionnaire rempli dans l'étude par le parent et fondé sur la fatigabilité (déclin des performances motrices) et la fatigue perçue par le patient (fatigue ou manque d'énergie). Un score élevé est associé à une fatigue plus importante.

Tableau 2. PICOT pour l'évaluation de la performance

Patients	Nouveau-nés
Intervention	Dépistage néonatal (DNN) réalisé à partir d'un échantillon de sang séché par PCR en temps réel pour la SMA
Comparateur	Examens génétiques de confirmation diagnostique
Critères d'évaluation	Performance de l'examen de dépistage : <ul style="list-style-type: none">– vrais positifs (les nouveau-nés positifs au test de dépistage et au test de confirmation) ;– valeur prédictive positive (proportion des nouveau-nés qui ont la maladie parmi ceux qui ont un résultat positif à l'examen) ;– taux de détection (correspond à la proportion de nouveau-nés atteints de ces maladies qui ont été identifiés parmi les nouveau-nés ayant participé au dépistage) ;– moment optimal du dépistage en fonction de la performance de l'examen biologique et de l'âge d'apparition des premiers symptômes ;– capacité de l'examen à discriminer les différents phénotypes de SMA.
Types d'études	Études comparatives, études observationnelles, études de cas

PCR : réaction de polymérisation en chaîne.

Par ailleurs, le registre SMA France et l'étude pilote DEPISMA ont également été exploités en fonction des critères concernés.

3.4. Auditions

3.4.1. Étude pilote DEPISMA

Les responsables de l'étude pilote DEPISMA ont été auditionnés :

- investigateur coordonnateur : Pr Vincent LAUGEL (CHU Hautepierre, Strasbourg) ;
- investigateur principal : Pr Didier LACOMBE (CHU Bordeaux).

DEPISMA est une étude pilote (21, 50) visant à évaluer la faisabilité d'un dépistage néonatal de la SMA, conduite dans deux régions françaises : Grand Est et Nouvelle-Aquitaine. Elle est menée par l'association de patients AFM-Téléthon, en collaboration avec les centres hospitaliers de Strasbourg, de Bordeaux, les agences régionales de santé concernées, ainsi que la filière de santé maladies neuromusculaires – FILNEMUS.

L'étude a débuté en décembre 2022 dans la région Grand Est et en janvier 2023 dans la région Nouvelle-Aquitaine, pour une durée de 24 mois, avec une période de suivi des enfants dépistés prévue initialement à 6 semaines maximum.

Lors de la rédaction du protocole d'étude, une analyse intermédiaire a été prévue, en accord avec la HAS, pour pouvoir inclure une évaluation qualitative de l'adéquation des ressources et des besoins, ainsi que de la phase de mise en place et de l'application du cadre réglementaire de l'étude. En particulier, cette analyse préliminaire permet de déterminer le nombre d'enfants dépistés, l'exhaustivité du dépistage, des critères démographiques, les délais de dépistage, de diagnostic et d'initiation du traitement, l'adhésion de professionnels de santé participant au programme pilote, ainsi que des données de coût.

Les données intermédiaires de l'étude DEPISMA sont arrêtées au 31 octobre 2023 (40 529 enfants inclus) pour les données analytiques des critères de jugement (sauf autre mention explicite) et au 31 janvier 2024 pour les principales données épidémiologiques descriptives (60 984 enfants inclus).

Critères d'inclusion :

- nouveau-nés naissant dans les régions Grand Est ou Nouvelle-Aquitaine durant la durée de l'étude ;
- parent(s) ou tuteur(s) légal(aux) non opposé(s) au test de dépistage néonatal « classique » ;
- consentement des parent(s) ou tuteur(s) légal(aux) pour un dépistage néonatal de la SMA ;
- enfant bénéficiant d'une couverture sociale.

Critères d'exclusion :

- refus de consentement ;
- refus du dépistage standard ;
- parents sous curatelle ou tutelle ;
- enfants sans couverture sociale.

Les critères de jugement, non hiérarchisés, portent notamment sur :

- **l'exhaustivité du dépistage**, mesurée via le rapport entre le nombre de tests collectés dans l'étude et le nombre de naissances dans les maternités concernées par l'étude ;
- **le calcul des délais**, mesurés pour les cas positifs, de la naissance à la prise en charge en réunion de concertation pluridisciplinaire selon la procédure existante (= TRCP) et de la naissance au début effectif du traitement (TTTT).

D'autres critères comme les délais des différentes étapes de la procédure de dépistage, les coûts du dépistage, la performance du dépistage (faux positifs, faux négatifs) et l'épidémiologie de la SMA sont également analysés.

Enfin, cette étude pilote vise à vérifier que l'instauration d'un mode de dépistage génétique ne nuit pas au DNN déjà en place pour d'autres maladies (augmentation des refus des parents ou difficultés logistiques supplémentaires) et à vérifier l'adéquation des procédures et des moyens mis en œuvre par le projet pour le dépistage de la SMA en vue de son extension à l'ensemble du territoire national.

Lors de l'audition des responsables de l'étude, les principales questions ont notamment porté sur :

- l'exhaustivité des données dans les régions concernées (nombre de maternités participantes, taux de refus des parents...) ;
- la faisabilité technique du dépistage de la SMA à large échelle (parcours du papier buvard, performances de l'examen de dépistage, défis logistiques à surmonter...) ;
- l'efficacité du dépistage de la SMA (nombre de patients identifiés, délai entre le prélèvement et le rendu des résultats ; l'information aux familles...) ;
- le mode de prise en charge des patients identifiés, ainsi que leur suivi ;
- le coût du dépistage à large échelle.

3.4.2. Registre national SMA France

Ce registre (51) fait suite à la demande de la HAS formulée dans l'avis de la commission de la transparence en date du 31 janvier 2018 sur nusinersen (SPINRAZA).

L'objectif du registre SMA France est principalement épidémiologique : enregistrer les patients atteints de SMA de type I à IV dans tous les centres de références nationaux, depuis le 1^{er} septembre 2016 et collecter rétrospectivement et prospectivement les données longitudinales de suivi des patients enfants et adultes sur le long terme en conditions de vie réelle afin de documenter l'évolution clinique des patients, les conditions d'utilisation des traitements, la mortalité des patients traités et non traités, la tolérance des traitements et leur place dans la stratégie thérapeutique.

Le registre vise à assurer son exhaustivité par le fait que l'ensemble du réseau FILNEMUS, comprenant tous les centres de référence, y participe. Chaque centre veille particulièrement à l'inclusion exhaustive de l'ensemble des patients éligibles. Il est composé de trois sous-cohortes :

1. la sous-cohorte *historique* des patients diagnostiqués ou vus entre le 1^{er} septembre 2016 et la date de participation du centre de référence national et qui sont perdus de vue, non suivis dans le centre ou décédés avant la date de participation du centre ;
2. la sous-cohorte *historico-prospective* des patients diagnostiqués ou vus entre le 1^{er} septembre 2016 et la date de participation du centre national de référence et qui sont suivis à la date ou au moins un jour après la date de participation du centre ;
3. la sous-cohorte *prospective* des patients diagnostiqués le jour ou au moins 1 jour après la date de participation du centre (la sous-cohorte prospective concernera donc uniquement les patients nouvellement diagnostiqués, i.e. incidents).

Dans le domaine de la thérapeutique et de la recherche, le registre sert de base à partir de laquelle des projets de recherche clinique sont élaborés et menés. Il s'agit d'un outil dynamique et évolutif en fonction des projets de recherche.

Les responsables du registre national SMA France ont été auditionnées :

- Pr Susana QUIJANO ROY : responsable médicale du registre SMA ;
- Pr Lamiae GRIMALDI : responsable scientifique, méthodologiste du registre SMA.

Lors de l'audition, les principales questions ont notamment porté sur :

- l'exhaustivité du registre ;
- les données épidémiologiques, notamment l'effectif et les caractéristiques cliniques, familiales et démographiques des patients inclus dans le registre ;
- leur classement par type de SMA et la répartition des différentes formes de la maladie ;
- le taux de patients ayant reçu un traitement médicamenteux ;
- le recul des patients suivis et en particulier des patients traités par thérapie génique, le taux de survie ;
- les données de qualité de vie ;
- les coûts relatifs à la prise en charge ;
- les données individualisées pour la sous-population de patients inclus dans le registre et faisant l'objet d'un traitement par thérapie génique.

3.5. Aspects déontologiques

En vue de constituer le groupe de travail, un appel à candidatures a été publié sur le site internet de la HAS et les sociétés savantes ainsi que les associations de patients concernées par la thématique d'évaluation ont été sollicitées (cf. Annexe 4).

La sélection des candidats est effectuée en fonction de leur expertise et de leurs éventuels liens d'intérêts au regard du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts. Elle tient compte également des modes et des lieux d'exercice représentés dans le souci de favoriser la parité.

La déclaration d'intérêts des candidats retenus par la HAS a été publiée sur le [site https://dpi.sante.gouv.fr](https://dpi.sante.gouv.fr) avant la première réunion du groupe.

À noter, les experts recrutés sont soumis à un certain nombre de principes qui relèvent de l'obligation de confidentialité (secret et discrétion professionnels), de l'obligation de loyauté et du devoir de

réserve. Ils interviennent par ailleurs *intuitu personae* et ne représentent pas leur organisme professionnel ou leur association.

4. Revue des critères d'évaluation

4.1. Gravité et histoire naturelle de la maladie

La SMA (52) englobe un groupe de maladies neuromusculaires génétiques rares (codes CIM10 : G12.0 et G12.1). Il s'agit d'une maladie évolutive, qui se caractérise par une dégénérescence des motoneurones alpha de la corne antérieure de la moelle épinière, conduisant à une paralysie progressive touchant la partie proximale des membres et conduisant à une atrophie musculaire. Dans sa forme la plus sévère, elle peut conduire au décès avant l'âge de 2 ans, avec un taux de mortalité de 50 % à 7 mois et de 90 % à 12 mois (17). La gravité des atteintes motrices dépend des gènes impliqués et de leur nombre (cf. § 4.1.1 et 4.1.2). En revanche, même si la parole et la fonction motrice sont fortement affectées, le niveau cognitif global et la compréhension du langage sont préservés (16, 53, 54).

D'une manière générale, la SMA peut être confondue avec les autres maladies neuromusculaires du nourrisson et de l'enfant qui présentent les mêmes symptômes (amyotrophies spinales distales ou atypiques, myopathies congénitales, dystrophies musculaires...) (16). C'est surtout l'évaluation des capacités acquises par l'enfant (tenue tête, position assise, marche) qui permettent de faire la différence. Le diagnostic est confirmé par test génétique et analyse de l'électromyogramme.

4.1.1. Étiologie de l'amyotrophie spinale

4.1.1.1. Amyotrophie spinale liée au gène *SMN1*

La SMA est une maladie à transmission autosomique récessive. Dans environ 95 % des cas, la maladie est due à une délétion homozygote de l'ensemble du gène *Survival motor neuron-1* (*SMN1*) ou de son exon 7 (55, 56), localisée sur le chromosome 5q et codant la protéine¹⁷ de survie du motoneurone (SMN) (57). Comme la protéine SMN est ubiquitaire, son défaut affecte des organes et tissus variés dans l'organisme, comme les muscles squelettiques, le cœur, le pancréas, les systèmes nerveux autonome et entérique, lymphatique, osseux et le système reproducteur (58).

Environ 5 % des cas de SMA sont dus à une délétion du gène *SMN1* sur un chromosome et une mutation ponctuelle, de *nov*o, dans le gène *SMN1* du second chromosome (59).

La région 5q13 du chromosome, où se situe le gène *SMN1*, est connue pour sa structure génomique complexe et sa prédisposition aux duplications, délétions et réarrangements de gènes (60).

Ainsi, un second gène, *SMN2*, a été identifié sur le même chromosome ; il est très similaire au gène *SMN1* (gènes paralogues) et s'en différencie par seulement cinq nucléotides. La présence d'une thymine [T] sur *SMN2* au lieu d'une cytosine [C] entraîne une modification d'épissage exonique conduisant à l'exclusion alternative de l'exon 7 (indispensable à la stabilité de la protéine) dans la majorité des transcrits. Ainsi, le gène *SMN2* ne contribue à produire que 10 % de la protéine SMN complète (61), ne permettant pas de compenser totalement l'absence de protéine SMN liée à l'altération du gène *SMN1* (62).

Néanmoins, le nombre de copies du gène *SMN2* est variable selon les individus, avec un maximum de huit copies dénombrées (63). Il est négativement corrélé à la sévérité de la maladie (Tableau 3) (52, 64) :

¹⁷ La protéine SMN est retrouvée dans toutes les cellules (ubiquitaire) mais le mécanisme conduisant le déficit de protéine SMN à la dégénérescence des motoneurones périphériques reste inconnu.

- ➔ 80 % des patients atteints de SMA type I ont **une ou deux copies** du gène *SMN2* ;
- ➔ 83 % des patients atteints de SMA type II ont **au moins trois copies** du gène *SMN2* ;
- ➔ 95 % des patients atteints de SMA type III ont **au moins trois copies** du gène *SMN2*.

À noter, la répartition du nombre de copies de *SMN2* n'étant pas franche selon le type de SMA, ce paramètre ne permet pas, à lui seul, de déterminer avec certitude le phénotype clinique concerné. Toutefois, le nombre de copies de *SMN2* chez les parents pourrait aider à prédire la sévérité de la maladie chez les enfants atteints de SMA (60).

Tableau 3. Nombre de copies du gène *SMN2* en fonction du type de SMA

Nombre de copies du gène <i>SMN2</i>	Phénotypes cliniques		
	SMA type I	SMA type II	SMA type III
1	7 %	< 1 %	0 %
2	73 %	16 %	5 %
3	20 %	78 %	49 %
4 et plus	< 1 %	5 %	46 %

4.1.1.2. Autres gènes impliqués

Les maladies monogéniques, dont fait partie la SMA, peuvent être modulées dans leur phénotype par d'autres facteurs génétiques, qui entraînent une grande variabilité phénotypique et potentiellement une pénétrance incomplète de la maladie (65).

Dans de rares cas, des gènes dits « modificateurs », tels que *neuronal apoptosis inhibitory protein* (*NAIP*, 5q13.1), *general transcription factor IIH, p44* (*GTF2H2A*) et *small EDRK-rich factor 1A, H4F5* (*SERF1A*), ont été identifiés et pourraient influencer la sévérité de la maladie (61, 63). D'autres gènes modifient également la sévérité du phénotype : par exemple, la surexpression de la protéine *plastin 3* (*PLS3*) (66), la réduction du capteur de calcium neuronal *neurocalcin delta* (*NCALD*) (67) et la réduction de la protéine *calcineurin-like EFhand protein 1* (*CHP1*) (68) ont été rapportées comme modificateurs protecteurs de la SMA chez l'homme. De même, des variants rares de *SMN2* peuvent rétablir l'épissage de l'ARNm *SMN2*, tels que la mutation c.859G>C dans l'exon 7 (63).

Ainsi, certaines personnes ayant un déficit en *SMN1* sont totalement asymptomatiques bien qu'elles soient porteuses de copies de *SMN2* identiques à celles de leurs frères et sœurs atteints de SMA, ce qui suggère une protection par des modificateurs génétiques autres que le *SMN2* (69).

4.1.2. Différents types de SMA et histoire naturelle de la maladie

Bien qu'il existe probablement un continuum avec des chevauchements entre les différentes formes de SMA liées au gène *SMN1*, cinq types ont été retenus (Tableau 4) (35, 57, 70-72).

Tableau 4. Classification des formes et histoire naturelle de la maladie en l'absence de traitement

Type de SMA Fréquence	Âge d'apparition des symptômes	Symptômes et motricité globale	Développement moteur maximal	Espérance de vie
Type 0 < 1 %	Prénatal	Hypotonie majeure, insuffisance respiratoire néonatale	Aucun	Décès dès les premières semaines
Type I 60 %	I a < 2 semaines	Hypotonie sévère, insuffisance respiratoire, trouble de la déglutition, fasciculation de la langue	Aucun	Décès avant l'âge de 2 ans
	I b < 3 mois		Aucun	
	I c < 6 mois		(possible contrôle de la tête)	
Type II 21 %	Entre 6 et 18 mois	Faiblesse proximale, retard du développement moteur, scoliose, atteinte respiratoire	Station assise (rarement station debout)	Atteinte de l'âge adulte (décès entre 30 et 50 ans selon la prise en charge)
Type III 19 %	III a 18 mois - 3 ans	Perte de la marche, scoliose, atteinte respiratoire possible	Marche autonome	Espérance de vie quasi normale
	III b > 3 ans			
Type IV < 1 %	Âge adulte	Légère faiblesse musculaire	Normal	Espérance de vie normale

Une classification fondée sur le maximum des capacités motrices distingue les patients :

- *non sitters* (type I), qui n'ont jamais pu ni s'asseoir ni marcher tout seul ;
- *sitters* (type II), qui ont été capables de se tenir assis seuls, mais pas de marcher ;
- *walkers* (type III), qui ont acquis la marche.

4.1.2.1. SMA de type 0

La SMA de type 0 apparaît avant la naissance et concerne moins de 1 % des cas. Elle se manifeste par une diminution des mouvements fœtaux actifs en fin de troisième trimestre de grossesse. Le nouveau-né atteint présente une hypotonie majeure, une arthrogrypose¹⁸ et des anomalies cardiaques ; il décèdera par insuffisance respiratoire dans les premières semaines de vie (52, 70, 71, 73).

Comme les symptômes de la SMA de type 0 apparaissent *in utero*, le dépistage néonatal ne permettra pas de mettre en place un traitement avant leur apparition. Par ailleurs, les nouveaux traitements ne sont pas à ce jour pris en charge en France pour traiter cette forme de SMA, qui est en dehors du champ de la présente évaluation. Cependant, le dépistage de la SMA étant universel, il offre l'avantage de fournir un diagnostic rapide pour ces nouveau-nés, ce qui permet d'éviter une période d'errance diagnostique.

4.1.2.2. SMA de type I

La forme infantile la plus sévère de la maladie (SMA type I ou maladie de Werdnig-Hoffmann) se déclare généralement dans les six premiers mois de vie et est la plus répandue avec 60 % des cas de

¹⁸ Rétractions articulaires.

SMA. Outre une faiblesse musculaire extrême, une aréflexie et une insuffisance respiratoire, les patients atteints ont des troubles de la déglutition et des fasciculations¹⁹ de la langue (51).

Les patients ayant une SMA de type I n'acquièrent jamais la capacité de s'asseoir sans soutien et, en l'absence d'intervention, ne survivent généralement pas au-delà des deux premières années (74). Une étude récente (ANCHOVY) menée sur 60 patients SMA de type I provenant de neuf pays (Asie, Europe, Amérique du Nord et du Sud) rapporte que l'âge médian au décès ou à la ventilation permanente était d'environ 7,3 [5,9-10,5] mois. Aucun patient n'était capable de s'asseoir sans soutien ou de ramper, de se tenir debout ou de marcher (75). En France, les données historiques rapportent un âge médian au décès de 7,5 mois [0-24 mois] (76).

Il existe cependant divers degrés de gravité de SMA de type I avec dans certains cas (sous-type Ic) un possible contrôle de la tête (51, 71).

4.1.2.3. SMA de type II

Concernant les formes moins sévères (types II, III et IV), il devient délicat de recueillir des données prospectives et longitudinales sur l'histoire naturelle d'un grand effectif de patients en raison de la diminution constante du nombre de patients non traités (77).

Dans la SMA de type II (ou maladie de Dubowitz), les symptômes se manifestent habituellement entre l'âge de 6 et 18 mois et concernent environ 20 % des patients SMA (35). Les enfants ayant une SMA de type II atteignent l'âge adulte mais ont des troubles musculosquelettiques graves, ainsi que des difficultés respiratoires, des problèmes d'alimentation (difficultés de succion, de déglutition ou de mastication, reflux/vomissements et besoin de gastrostomie) et des problèmes orthopédiques (scoliose, fractures). Toutefois, la fréquence cardiaque et la tension artérielle sont rapportées comme normales, suggérant une absence d'atteinte cardiaque dans cette maladie (77).

Dans la SMA de type II, on trouve des patients capables de s'asseoir sans soutien. Certains d'entre eux sont capables de se tenir debout, mais ils n'acquièrent pas la capacité de marcher de manière autonome (74).

Parmi les patients SMA de type II, 70 % sont encore en vie à 25 ans (40).

4.1.2.4. SMA de type III

La SMA de type III (ou SMA juvénile ou maladie de Kugelberg-Welander) correspond à une forme moins grave et apparaît généralement à partir de 18 mois (après trois ans pour le sous-type IIIb), soit après l'acquisition d'une marche autonome normale (52). Elle représente environ 20 % des cas de SMA.

Ces patients ont la capacité de se tenir debout et de marcher sans assistance. Néanmoins, avec la progression de la maladie, l'enfant peut perdre la capacité de marcher, développer une scoliose et avoir des troubles respiratoires.

À l'âge adulte, en particulier chez les patients atteints de SMA de type III, la sévérité de la maladie est rapportée comme plus élevée chez les hommes, suggérant un effet important du sexe sur la fonction motrice dans la SMA (78).

¹⁹ Contractions musculaires discrètes.

4.1.2.5. SMA de type IV

La SMA de type IV correspond à une forme moins grave de la maladie, dont les premiers signes apparaissent à l'âge adulte, en général après 30 ans (16, 52). Elle est très rare et concerne moins de 1 % des cas. Les patients sont capables de marcher à l'âge adulte et ne présentent pas de problèmes respiratoires ni nutritionnels (74). La progression de la maladie est lente ; un dandinement de la marche est fréquent. Un tremblement des doigts, des fasciculations et parfois une hypertrophie des mollets peuvent apparaître. La fatigue est courante (79). Les patients avec une SMA de type IV ont une espérance de vie normale (16).

L'expression de la maladie et sa sévérité sont variables dans le temps. Les personnes atteintes ne sont pas toutes confrontées simultanément à l'ensemble des manifestations, ni à toutes les situations de handicap (trouble de la motricité, atteinte respiratoire, fatigue...). Les signes cliniques communs dans la SMA, comme l'hypotonie et la faiblesse musculaire, peuvent aussi s'observer dans d'autres maladies (amyotrophies distales, myopathies congénitales, syndrome de Prader-Willi, maladie de Pompe...), rendant le diagnostic difficile (16, 52).

Données du registre SMA France

Le registre SMA France compte, au 05 janvier 2024, 1 215 patients SMA, dont 573 enfants (47 %). La répartition en fonction du type de SMA est précisée dans le Tableau 5.

Tableau 5. Répartition des patients du registre SMA France en fonction du type de SMA

	Présymptomatiques	SMA I	SMA II	SMA III	SMA IV	Total
Effectif (n, %)	8 ; 1 %	275 ; 23 %	478 ; 39 %	435 ; 36 %	19 ; 1 %	1 215

Le registre compte une part moins importante de patients avec une SMA de type I (23 %) par rapport aux cas de SMA de type II (39 %), ce qui diffère par rapport aux données retrouvées dans la littérature (60 % type I et 21 % type II). Toutefois, outre l'exhaustivité du registre qui ne peut être garantie, il est possible que la sous-estimation des cas rapportés de type I soit liée au décès prématuré de ces nouveau-nés en raison de la sévérité de cette forme plus précoce. Le registre espagnol RegistrAME (n = 295 au total en juillet 2022) rapporte des pourcentages similaires aux données françaises avec également une part moins importante de patients SMA de type I que de type II (Tableau 6Tableau 6) (80).

Tableau 6. Répartition des patients du registre espagnol en fonction du type de SMA

	SMA I	SMA II	SMA III	SMA IV	Total
Effectif (n, %)	65 ; 22 %	143 ; 48 %	85 ; 29 %	2 ; 0,7 %	295

Dans le registre SMA France, la répartition des 275 cas de SMA de type I est détaillée en fonction du nombre de copies du gène *SMN2* dans le Tableau 7.

Tableau 7. Répartition du nombre de copies du gène *SMN2* chez les patients SMA type I

	0	1	2	3	NR	Total
Nombre de copies du gène <i>SMN2</i> (n, %)	1 ; 0 %	4 ; 2 %	173 ; 63 %	75 ; 27 %	22 ; 8 %	275

* NR : non renseigné.

Comme attendu, la majorité des patients ayant une SMA de type I ont deux copies du gène *SMN2* (63 %).

L'exhaustivité des données du registre national SMA France ne peut être garantie dans la mesure où des cas de SMA peuvent ne pas être saisis (en particulier les formes tardives) et où l'inscription au registre nécessite de recueillir un consentement distinct du consentement au DNN, avec un taux de refus de l'ordre de 0,5 % actuellement rapporté. De plus, en l'absence de DNN de la SMA en France, il est très probable que des patients décédés de la forme la plus précoce et la plus sévère (type I) n'aient pas pu être inscrits au registre. S'agissant par ailleurs d'un registre, il permet de recueillir des données descriptives, ne permettant pas de conclure.

4.1.3. Conclusion sur la gravité et l'histoire naturelle de la maladie

En prenant en compte les données de la revue de littérature, les données du registre SMA France et les délibérations avec le groupe de travail, la HAS formule les constats suivants.

- La SMA est un groupe de maladies génétiques rares à transmission récessive qui se caractérise par une dégénérescence neuromusculaire, dont la forme la plus sévère et en l'absence de traitement conduit au décès de l'enfant avant l'âge de 2 ans.
- Dans 95 % des cas, elle est due à une délétion biallélique de l'exon 7 du gène *SMN1* qui entraîne une absence de production de la protéine SMN.
- Parmi l'ensemble des patients SMA, 60 % sont atteints du type I, la forme viable la plus sévère de la maladie.
- La corrélation entre le nombre de copies *SMN2* et la sévérité de la maladie n'est pas absolue.
- L'histoire naturelle de la SMA est connue : généralement asymptomatique à la naissance, il existe une période préclinique au cours de laquelle la maladie peut être décelée.
- En l'absence de traitement, les patients ayant une forme grave présentent une perte de force musculaire qui évolue vers la paralysie, y compris celle des muscles respiratoires.
- L'expression de la maladie et sa sévérité sont variables au cours du temps et en fonction des personnes atteintes.
- Le registre SMA France compte 1 215 patients atteints au 05/01/2024, dont 23 % du type I, 39 % du type II, 36 % du type III et 1 % du type IV.

Avis du GT

Les experts du GT sont d'accord avec les constats faits par la HAS. Ils s'interrogent sur :

- ➔ le devenir à long terme des enfants symptomatiques traités à un stade tardif, d'autant que les patients survivants présenteront un lourd handicap moteur chronique ;
- ➔ le devenir des enfants ayant 4 copies du gène *SMN2*, dont la corrélation génotype/phénotype est imparfaite, ce qui ne permet pas d'anticiper avec certitude l'histoire naturelle de la maladie chez un sujet donné.

4.2. Épidémiologie

En l'absence de DNN, l'estimation de l'incidence est délicate, notamment en raison des décès précoces survenant dans les formes les plus sévères (type Ia par exemple).

4.2.1. Incidence de l'amyotrophie spinale à l'étranger

Une recherche systématique de la littérature a été réalisée pour identifier les études rapportant, à l'international, des données populationnelles sur l'incidence de la SMA. Une première recherche a été réalisée le 24/03/2023 ; la mise à jour a eu lieu le 13/01/2024. Le diagramme de sélection est précisé dans la Figure 2.

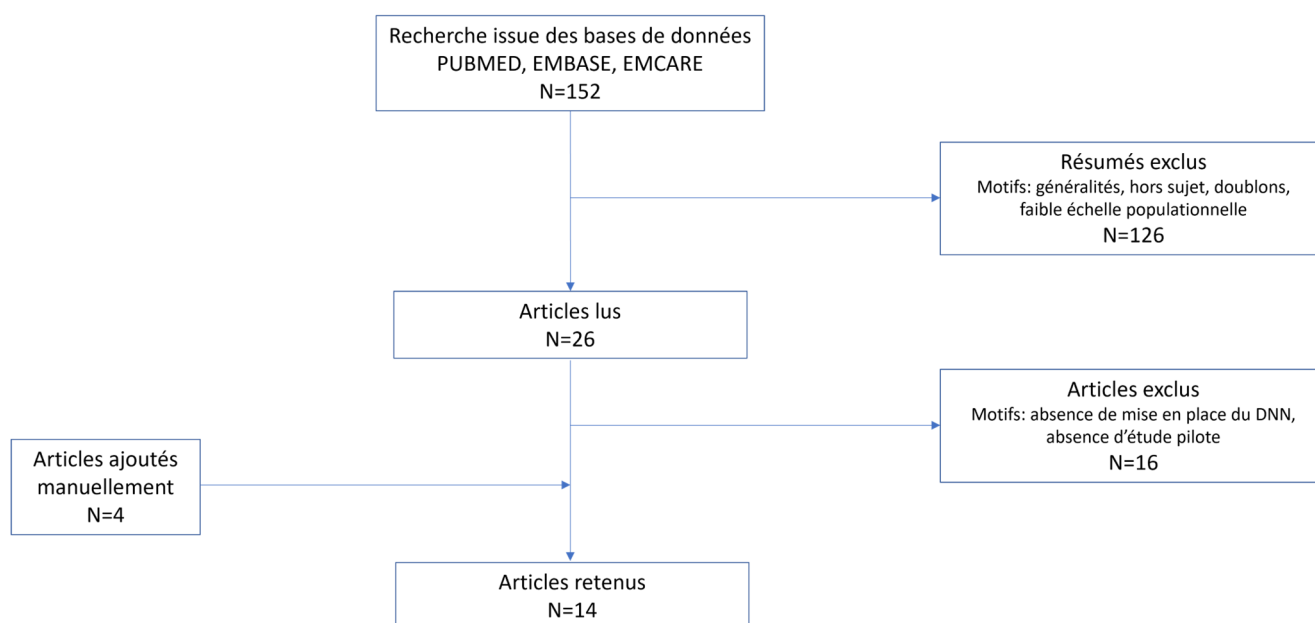


Figure 2. Diagramme de sélection des études sur l'incidence de la SMA à l'international

Le Tableau 8 liste les incidences rapportées de SMA à l'international pour lesquelles l'information est disponible à travers des études pilotes ou des études prospectives faisant suite à la mise en place du DNN.

Tableau 8. Incidences rapportées de la SMA à l'étranger

Auteur, pays, période	Naissances (n)	SMA (n)	Incidence rapportée	Commentaire méthodologique
EUROPE				
Abiusi (81) Italie (2019-2021)	90 885	15	1/6 059	Étude pilote bicentrique (régions de Latium et Toscane)
Müller-Felber (20) Allemagne (2018-2021)	> 500 000 (n = 511 679 : estimation à partir de l'incidence et du nombre de patients SMA rapportés)	67	1/7 637	Étude pilote multicentrique (20 centres)
Gailite (27) Lettonie (Fév.-nov. 2021)	10 411	2	1/5 205	Étude pilote nationale menée sur 10 mois
Boemer (82) Belgique (2018-2021)	136 339	9	1/15 149	Étude menée en Wallonie et dans la Fédération de Bruxelles (sud de la Belgique) avec extrapolation à l'échelle nationale
Kostera-Pruszczy (83) Pologne (2014)	375 200	51	1/7 356	Étude rétrospective menée sur le registre du Fonds national de santé (NFZ)
Sarv (19) Estonie (1996-2020)	347 993	42	1/8 286	Étude descriptive rétrospective monocentrique
Madrid Rodriguez (84) Espagne (1987-2013)	393 606*	37	1/10 638	Étude descriptive rétrospective monocentrique
Fonseca (85) Portugal Période NR	25 000	2	1/12 500*	Étude pilote prospective en cours sur 100 000 nouveau-nés
HORS EUROPE				
Mikhalchuk (86) Russie (2019-2022)	23 405	3	1/7 801	Étude pilote menée dans trois maternités de Moscou
Niri et al. 2023 (87) Canada (2022-2023)	47 005	6	1/9 401 (1/7 834*)	Étude pilote prospective menée dans la région d'Alberta

Auteur, pays, période	Naissances (n)	SMA (n)	Incidence rapportée	Commentaire méthodologique
Oliveira Netto (88) Brésil 2022	40 000	4	1/10 000	Étude pilote bicentrique (Rio Grande, Sao Paulo). La période de l'étude n'est pas renseignée avec précision
Sonehara (89), 2023 Japon (2021-2023)	16 037	3	1/5 346	Étude observationnelle rétrospective multicentrique à partir d'une étude pilote sur le DNN de la SMA
Kariyawasam (90) Australie (2018-2019)	103 903	9	1/11 545	Étude prospective sur la 1 ^{re} année de mise en place du DNN, le 01/08/2018 ; menée dans la Nouvelle-Galles du Sud et dans le territoire de la capitale australienne
Kay (91) États-Unis (État de New York) (2018-2019)	225 093	8	1/28 137	Étude prospective sur la 1 ^{re} année de mise en place du DNN, le 01/10/2018
Chien (92) Taïwan (2014-2016)	120 267	7	1/17 181	Étude pilote monocentrique (hôpital national de l'université de Taïwan) couvrant 35 à 37 % des naissances du pays

* Valeur calculée.

Les données retenues à travers la revue systématique de la littérature rapportent une incidence comprise environ entre 1/5 000 et 1/15 000 en Europe.

D'un point de vue méthodologique, certaines de ces études sont néanmoins monocentriques et fondées sur un recueil rétrospectif des données. Les données européennes restent toutefois en accord avec l'incidence établie à environ 1/10 000 (19), avec une fourchette estimée entre 1/3 900 et 1/16 000 selon les pays (93).

Elle varie entre 1/5 000 et 1/28 000 environ en dehors de l'Europe avec une fréquence des hétérozygotes estimée entre 1/35 et 1/60 (60). Une étude rapporte 288 cas de SMA détectés sur 3 674 277 nouveau-nés dépistés dans 152 pays à travers le monde, soit une incidence de 1/12 758 (22). En particulier, aux États-Unis, l'incidence estimée à partir de la détection clinique est d'environ 1 sur 11 000 (44). L'État de New York a récemment dépisté plus de 225 000 nouveau-nés et a rapporté une incidence beaucoup plus faible, de 1 pour 28 137 (91). Au Québec, environ 7 ou 8 cas de SMA étaient identifiés sur près de 84 000 naissances chaque année avant la mise en place du dépistage (40).

4.2.2. Incidence et prévalence de l'amyotrophie spinale en France

En France, l'incidence de la SMA serait estimée à 1/6 000 soit environ 120 nouveaux cas par an (52). Si l'on applique l'estimation plus large, rapportée entre 1/6 000 et 1/10 000 (94), au nombre de naissances survenues en France en 2022 (725 997 nouveau-nés (95)), on évalue entre 73 et 121 le nombre de nouveaux cas par an (homozygotes).

Verhaart *et al.* et Urtizberea *et al.* soulignent que le taux d'incidence de SMA en France serait parmi les plus élevés des pays européens (93, 96, 97), sans toutefois pouvoir l'expliquer. La fréquence des hétérozygotes est estimée à 1/40 dans la population générale (98).

La prévalence est estimée par le portail des maladies rares Orphanet à environ 1/30 000 (1 à 9/100 000) (61). Après extrapolation de données recueillies auprès des centres de référence et de compétence, recensant à un instant t le nombre de patients suivis en France, la population SMA a été estimée à 1 200 individus en 2018, dont 8 % de type I, 47 % de type II, 42 % de type III et 2 % de type IV (97).

Données préliminaires de l'étude pilote DEPISMA

D'une durée de deux ans, l'étude pilote DEPISMA a débuté le 13/12/2022 dans la région Grand Est et le 11/01/2023 en Nouvelle-Aquitaine. Dans ces deux régions, les résultats intermédiaires, arrêtés au 22/01/2024, rapportent respectivement 100 % et 99,5 % de naissances couvertes par les 80 maternités participantes sur 81 au total (Tableau 9).

Tableau 9. Données descriptives sur le recrutement et le DNN de la SMA dans les régions pilotes

	Grand Est	Nouvelle-Aquitaine
Nombre de maternités recrutantes	39/39	41/42
Nombre de nouveau-nés dépistés depuis le début de l'étude	31 470	29 514
Nombre de cas SMA	1	4
Exhaustivité de DNN	93,4 %	93,2 %
Refus DNN (au 31/10/2023)	1,6 %	1,3 %

L'étude pilote DEPISMA rapporte cinq cas de SMA sur 60 984 nouveau-nés dépistés, soit une incidence de 1/12 197 naissances. Toutefois, en l'absence de programme de dépistage national, cette estimation est à prendre avec réserve car seules deux régions sont concernées, rapportant un effectif faible par rapport au nombre de naissances annuelles en France (de l'ordre de 700 000). De plus, l'absence de données sur la répartition de la maladie selon les régions empêche toute extrapolation à l'ensemble du territoire national. On note par exemple une incidence de 1/7 378 en Nouvelle-Aquitaine et une incidence de 1/31 470 en région Grand Est. En Nouvelle-Aquitaine, quatre cas ont été identifiés dans la partie nord-ouest de la région. Les données ne permettent pas à ce stade de conclure à un cluster génétique ou l'effet du hasard. La mise en place du DNN permettrait d'obtenir une cartographie claire de la répartition sur tout le territoire et d'en estimer avec finesse l'incidence globale.

Par ailleurs, les données décrivent 93,4 % et 93,2 % d'exhaustivité du DNN selon la région considérée. Les motifs rapportés portent principalement sur la non-présentation de l'étude par les maternités, la non-éligibilité du patient (parent sous tutelle, né sous X...), la barrière linguistique, un consentement absent ou incomplet, le refus parental.

L'étude rapporte un taux de refus supérieur par rapport au taux communiqué à l'échelle nationale pour le DNN (respectivement de 1,3 % à 1,6 % *versus* 0,05 % en 2021 (13)). Une raison évoquée est la nécessité d'une signature des deux parents, imposée par le protocole de l'étude, par opposition au DNN où la signature d'un seul parent suffit.

Données du registre national SMA-France

En l'absence de dépistage néonatal en France, le registre national appelé « registre national SMA France » a été exploité pour estimer l'incidence de la maladie. Pour rappel, l'exhaustivité des données du registre n'est pas garantie et les données rapportées ont un caractère descriptif.

Le nombre de patients nouvellement diagnostiqués a été rapporté pour les années les plus récentes, à savoir depuis 2021 (Tableau 10).

Tableau 10. Répartition du nombre de nouveaux cas nouvellement diagnostiqués par année. France métropolitaine exclusivement

	Nombre de nouveaux cas en 2021	Nombre de nouveaux cas en 2022	Nombre de nouveaux cas en 2023 (au 05/01/2024)
Présymptomatique	1 (fratrie)	1 (fratrie)	4 (DEPISMA)
Type I	26	22	14
Type II	5	9	9
Type III	13	6	2
Type IV	1	1	0
Total	44	39	29
Incidence	5/100 000 naissances	3,6/100 000 naissances	1,7/100 000 naissances

Il convient de noter que, compte tenu du délai nécessaire à la confirmation diagnostique et à la saisie des données dans le registre par les centres de référence, les chiffres de l'année 2023 ne sont probablement pas complets et sont à interpréter avec prudence. De même, compte tenu de la pandémie de Covid-19 en 2020 et de certaines difficultés d'accès aux soins, des reports en 2021 de diagnostics et de saisie dans le registre de cas dépistés en 2020 sont possibles.

En tenant compte du délai de saisie (données manquantes) et de l'absence possible d'exhaustivité du registre, l'incidence calculée serait comprise entre 1,7/100 000 et 5/100 000 naissances (soit respectivement 1/58 800 et 1/20 000) selon les données disponibles entre le 1^{er} janvier 2021 et le 5 janvier 2024 (données prospectives).

Les données du registre indiquent également la provenance géographique des patients SMA. Pour les types I à III, c'est-à-dire les formes les plus représentées, toutes les régions de France rapportent des cas (données chiffrées non reprises).

4.2.3. Conclusion sur l'épidémiologie de la SMA

En prenant en compte les données de la revue de littérature, les résultats préliminaires de l'étude pilote DEPISMA, les données du registre SMA France et les délibérations avec le groupe de travail, la HAS formule les constats suivants.

- En Europe, l'incidence estimée dans la littérature varie entre 1/5 000 et 1/15 000 selon les pays. Elle varie entre 1/5 000 et 1/28 000 dans le monde.
- En France, l'étude pilote DEPISMA a estimé l'incidence à 1/12 197 naissances. Le faible effectif concerné (seulement deux régions de France, soit moins de 10 % des naissances totales) constitue une limite empêchant toute extrapolation au niveau national.
- L'incidence rapportée dans le registre français varie sur la période 2021-2023 entre 1/20 000 et 1/50 000. Toutefois, le registre ne garantit pas l'exhaustivité des données donc ces résultats sont de nature exploratoire et à interpréter avec réserve.

Avis du GT

Les experts du GT sont d'accord avec les constats faits par la HAS. Ils pointent :

- ➔ la nécessité de renforcer les moyens du registre afin de recueillir les données du territoire de façon exhaustive au moment du déploiement ;
- ➔ la nécessité que le registre SMA France soit articulé avec le programme du DNN pour améliorer l'exhaustivité et la pertinence des variables relevées.

4.3. Performance de l'examen de dépistage

La performance de l'examen s'inscrit dans le cadre du dépistage de la SMA et nécessite de clarifier les deux notions suivantes.

- Le **dépistage (99)** vise à détecter la présence d'une maladie à un stade précoce chez des personnes *a priori* en bonne santé et qui ne présentent pas encore de symptômes apparents. Pour rappel, l'objectif est de diagnostiquer la maladie le plus tôt possible afin de la traiter rapidement et ainsi freiner ou stopper sa progression. Il s'agit d'une **approche populationnelle**.
- Le **diagnostic (100)** est quant à lui défini par l'Académie de médecine comme consistant à reconnaître les maladies par leurs symptômes et leurs signes et à les distinguer les unes des autres. L'élaboration du diagnostic a comme premier objectif la prise en charge appropriée du malade. Il s'agit d'une **approche individuelle**. Le diagnostic de SMA peut être évoqué chez le nouveau-né présentant une hypotonie majeure et une faiblesse musculaire inexpliquée, contrastant avec un éveil cortical optimal. La présentation clinique est typique avec une atteinte initiale proximale : hypotonie axiale majeure avec un déficit moteur des quatre membres prédominant aux membres inférieurs, aréflexie ostéotendineuse, fasciculations de la langue alors que l'éveil est normal (52, 98).

Le décret du 30 décembre 2023 (101), relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne, adapte certaines dispositions prévues par la loi de bioéthique lorsque l'examen est réalisé dans le contexte du dépistage néonatal.

Si, à l'issue du dépistage néonatal, un diagnostic est réalisé, il se déroule dans les mêmes conditions que celles prévues pour tout autre examen génétique.

4.3.1. Indications de l'examen de dépistage

L'examen de dépistage de la SMA vise à détecter la maladie à la naissance afin de permettre aux enfants d'être traités le plus tôt possible, avant l'apparition des symptômes.

Il consiste à détecter l'absence de l'exon 7 sur le gène *SMN1* à partir de l'échantillon de sang séché. Ce type d'examen nécessite donc l'amplification d'ADN en première intention.

Les nouveau-nés qui ont une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN1* seront évalués en deuxième intention afin de quantifier le nombre de copies du gène *SMN2*.

4.3.2. Examens de dépistage et de confirmation diagnostique

Les deux principales méthodes permettant la recherche d'une délétion homozygote du gène *SMN1* et le nombre de copies du gène *SMN2* sont les suivantes (102) :

- qPCR : réaction de polymérisation en chaîne quantitative (*quantitative polymerase chain reaction*) (103). L'examen consiste en une première étape d'extraction et de lyse, suivie d'une phase d'amplification d'ADN par qPCR ;
- MLPA : amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation (*Multiplex ligation probe amplification*) (104, 105). C'est une variante de la PCR multiplex qui utilise une sonde divisée en deux, nécessitant la ligation des deux parties pour que l'amplification ait lieu.

Une comparaison récente a été réalisée entre ces deux techniques de dépistage (106). Le Tableau 11 en reprend les principaux avantages et inconvénients rapportés dans l'étude.

Tableau 11. Avantages et inconvénients de la qPCR et de la MLPA dans le DNN de la SMA

Technique	Avantages	Inconvénients
qPCR multiplex	Faible coût	Pas de détection de mutations non-sens, de décalages de cadre ou de mutations faux-sens
	Temps de travail court (< 4 h)	Pas de détermination du nombre de copies pour tous les exons SMN
	Haut débit	
	Haute précision	
MLPA	Détection du nombre de copies pour tous les exons SMN	Les réactions sont sensibles aux contaminants
	Haute précision pour la détection quantitative de trois copies de <i>SMN1</i> ou moins	Pas de détection de mutations ponctuelles
		Le MLPA nécessite un analyseur qui est une option coûteuse
		Ne peut pas distinguer les conditions de porteur silencieux
		Temps de travail long (48 h)

En considérant la MLPA comme le *gold standard* (56), la PCR multiplex est rapportée comme quantifiant avec précision le nombre de copies de l'exon 7 des gènes *SMN1* et *SMN2* et la duplication du gène *SMN1*. Malgré les inconvénients qu'elle présente, la qPCR multiplex est moins coûteuse et plus rapide (< 4 h).

L'étude Tan *et al.* (56) confirme l'efficacité de la qPCR par rapport à la MLPA avec une spécificité de 100 % et une sensibilité de 100 % pour détecter la délétion du gène *SMN1*. La qPCR est de plus décrite comme la technique la plus coût-efficace dans cette étude.

À noter, dans l'étude française DEPISMA, la technique utilisée est la qPCR.

Les données de la littérature rapportent que la MLPA est considérée comme la technique de référence. Cependant, la qPCR est la méthode la plus couramment utilisée (107). En effet, la qPCR multiplex est rapide, précise et coût-efficace. Elle peut donc s'inscrire comme une stratégie à haut débit pour le DNN de la SMA.

4.3.3. Résultats de performance de l'examen

4.3.3.1. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive

Une recherche systématique de la littérature a été réalisée pour identifier les études rapportant des données à large échelle de performance de l'examen de dépistage de la SMA. Une première recherche a été réalisée le 29/03/2023 ; la mise à jour a eu lieu le 04/01/2024. Le diagramme de sélection est précisé dans la Figure 3.

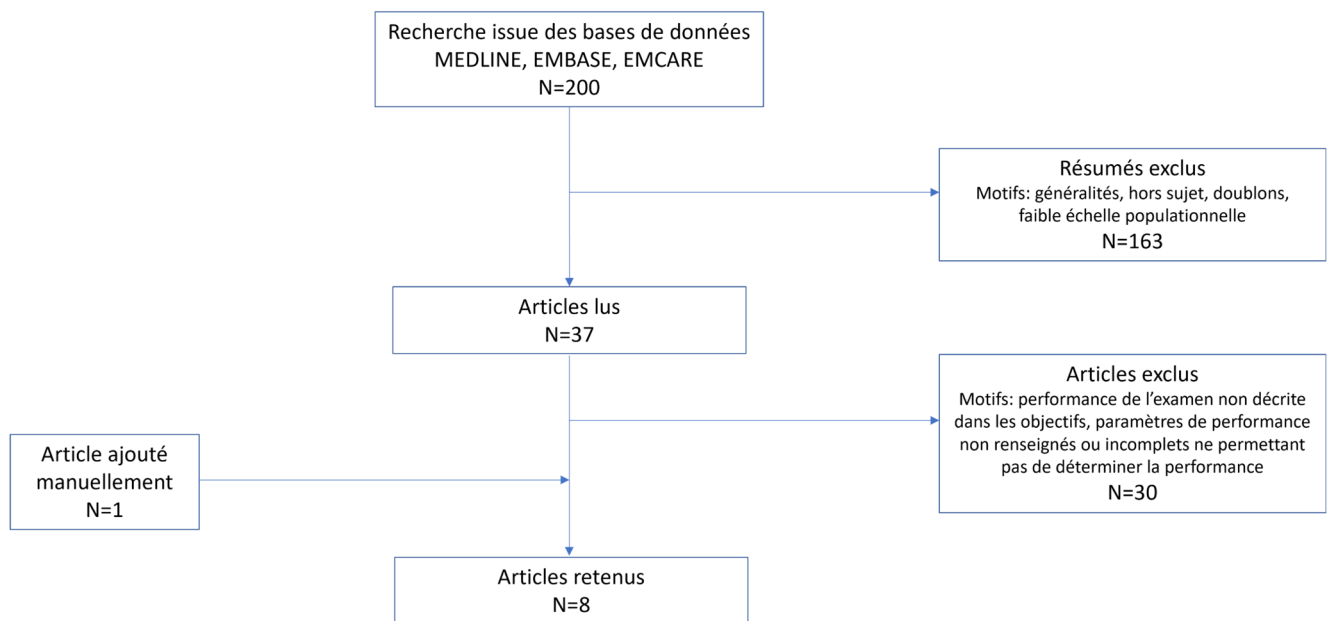


Figure 3. Diagramme de sélection des études sur la performance de l'examen de DNN de la SMA

Au total, huit publications ont été identifiées (81, 87, 91, 92, 108-111). Il s'agit d'études menées dans le cadre de programmes de dépistage ou de projets pilotes ; elles concernent des nourrissons nés entre 2014 et 2023 (Tableau 12).

Tableau 12. Études rapportant des données de performance de l'examen de dépistage néonatal de la SMA

Auteur, année, référence	Pays, période, population (n)	Examen de 1 ^e intention	Examen de 2 ^e intention	Sensibilité %	Spécificité %	VP (n)	Nb SMN2	FP (n)	FN (n)	VPP (%)	VPN (%)	Taux de détection ‡
Abiusi <i>et al.</i> 2023 (81)	Italie (Toscane) (2019-2021) N = 90 885 Programme pilote	Délétion homozygote de l'exon 7 de <i>SMN1</i> par qPCR	Délétion homozygote du <i>SMN1</i> et nombre de copies <i>SMN2</i> par MLPA (sang prélevé non séché)	100*	100**	15	1 <i>SMN2</i> : 1 2 <i>SMN2</i> : 9 3 <i>SMN2</i> : 3 ≥ 4 <i>SMN2</i> : 2	0	0	100#	100\$	1-6 059
Niri <i>et al.</i> 2023 (87)	Canada (Alberta) (2022-2023) N = 47 005	Délétion homozygote de l'exon 7 de <i>SMN1</i> par qPCR multiplex	Délétion homozygote du <i>SMN1</i> et nombre de copies <i>SMN2</i> par MLPA (sang prélevé non séché)	100	> 99,9	5	3 <i>SMN2</i> : 5	0	0	100#	100\$	1/9 401
D'Silva <i>et al.</i> 2022 (108)	Australie (2018-2021) N = 252 080 Programme pilote	Délétion homozygote de l'exon 7 de <i>SMN1</i> par qPCR multiplex	Nombre de copies <i>SMN2</i> par PCR (sang prélevé non séché)	100	> 99,9	21	2 <i>SMN2</i> : 12 3 <i>SMN2</i> : 8 4 <i>SMN2</i> : 1	1	0	95,5	100	1/12 004
Elkins K <i>et al.</i> 2022 (109)	États-Unis (Géorgie) (2019-2021) N = 301 418 Programme pilote	Délétion homozygote de l'exon 7 de <i>SMN1</i> par qPCR multiplex	qPCR pour délétion de l'exon7 et l'intron 7 de <i>SMN2</i> (sang prélevé non séché)	100*	> 99,9**	15	1 <i>SMN2</i> : 1 2 <i>SMN2</i> : 5 3 <i>SMN2</i> : 7 ≥ 4 <i>SMN2</i> : 2	24	0	38,5#	100\$	1/20 095
Hale <i>et al.</i> 2021 (110)	États-Unis, État du Massachusetts (2018-2021) N = 179 467 Début DNN SMA : 27/01/2018	Délétion homozygote de l'exon 7 de <i>SMN1</i> par qPCR (porteurs non identifiés)	qPCR pour délétion de l'exon7 et l'intron 7 de <i>SMN2</i> (sang séché)	100	99,99	9	2 <i>SMN2</i> : 7 3 <i>SMN2</i> : 0 4 <i>SMN2</i> : 2	1	0	90	100	1/19 941
Kay <i>et al.</i> 2020 (91)	États-Unis, État de New York (2018-2019)	Délétion homozygote de l'exon 7 de <i>SMN1</i> par qPCR	Nombre de copies <i>SMN2</i> par qPCR (origine du sang NR)	100*	100**	8	2 <i>SMN2</i> : 3 3 <i>SMN2</i> : 3 ≥ 4 <i>SMN2</i> : 2	0	0	100	100\$	1/25 137

Auteur, année, référence	Pays, période, population (n)	Examen de 1 ^{re} intention	Examen de 2 ^e intention	Sensibilité %	Spécificité %	VP (n)	Nb SMN2	FP (n)	FN (n)	VPP (%)	VPN (%)	Taux de détection ‡
	N = 225 093 Début DNN SMA : 01/10/2018	multiplex (porteurs non identifiés)										
Vill et al. 2020 (111)	Allemagne (2018-2020) N = 297 163 Début DNN SMA : 01/2018	Délétion homozygote de l'exon 7 de <i>SMN1</i> par qPCR	Délétion homozygote de l'exon 7 de <i>SMN1</i> et nombre de copies <i>SMN2</i> par MLPA (sang prélevé non séché)	100*	100**	43	2 <i>SMN2</i> : 17 3 <i>SMN2</i> : 9 ≥ 4 <i>SMN2</i> : 17	0	0	100#	100§	1/6 911
Chien et al. 2017 (92)	Taiwan (2014-2016) N = 120 267 Programme pilote	Délétion homozygote de l'exon 7 de <i>SMN1</i> par qPCR	Nombre de copies <i>SMN2</i> par MLPA (sang séché + sang prélevé non séché)	95	99,99	7	2 <i>SMN2</i> : 3 3 <i>SMN2</i> : 2 4 <i>SMN2</i> : 2	0†	0	100	100§	1/17 181

Valeurs calculées selon les formules suivantes : *sensibilité = $VP/(VP + FN)$; ** spécificité = $VN/(VN + FP)$; #Valeur prédictive positive (VPP) : $VP/(VP+FP)$; §Valeur prédictive négative (VPN) : $VN/(VN+FN)$; † : aucun faux positif identifié après second test par PCR digitale en gouttelettes (ddPCR, *Digital Droplet* PCR) ; ‡Taux de détection : VP/nb de NN ayant participé au DNN.

Abréviations : FN : faux négatif ; FP : faux positif ; MLPA : amplification de sonde dépendante de la ligation multiplex ; n : nombre ; NR : non renseigné ; PCR : réaction en chaîne par polymérase ; qPCR : PCR en temps réel ; SMN : *Survival Motor Neuron* ; VP : vrai positif.

Dans les huit études analysées, la sensibilité et la spécificité de l'examen rapportées sont excellentes ($\geq 95\%$ et $\geq 99,9\%$, respectivement).

La VPP (valeur prédictive positive) est la proportion des examens positifs correspondant aux patients réellement atteints de SMA. Au total, cinq études sur les huit retenues ont une VPP de 100% et deux autres supérieure ou égale à 90% .

À l'inverse, la VPN (valeur prédictive négative) est la proportion d'examens négatifs correspondant à des non-malades. L'ensemble des sept études retenues qui renseignent ce critère ont une VPN de 100% .

Aucun faux négatif n'est par ailleurs rapporté sur la durée des études retenues. Compte tenu des formes variées de la maladie et des phénotypes pouvant notamment apparaître plus tard durant l'enfance, c'est lors d'un suivi à long terme que l'on peut confirmer l'absence des faux négatifs. À titre d'exemple, à Taïwan, tout patient développant une SMA symptomatique est inscrit sur le registre des maladies rares, géré par l'autorité nationale de santé du pays (92). En Allemagne, l'étude pilote n'a permis d'identifier aucun faux négatif. Toutefois, un cas de SMA s'est présenté à 68 jours de vie en raison de la combinaison d'une délétion et d'une mutation ponctuelle, situation non identifiable par la technique de dépistage (20).

Concernant les faux positifs, trois études en rapportent. Les raisons avancées pour les expliquer concernent notamment les seuils de la technique (109), des maladies concomitantes chez le nourrisson (109) ou encore un inhibiteur de PCR pouvant être dû au mode de prélèvement spécifique des nouveau-nés de soins intensifs (110). Dans l'étude D'Silva *et al.* (108), le faux positif est dû à une variante génétique identifiée par les tests dont les conséquences cliniques ne sont pas connues (VUS, *variant of uncertain significance*).

Par ailleurs, dans l'étude de Chien *et al.* (92), l'utilisation des premières sondes a provoqué l'apparition de faux positifs. Ce problème a été résolu avec la mise en place d'un second test par PCR digitale en gouttelettes (ddPCR, *Digital Droplet PCR*).

Au total, les études retenues, portant sur des effectifs à large échelle, rapportent d'excellentes performances de l'examen de dépistage. Elles reposent toutes en première intention sur la technique de qPCR.

4.3.3.2. Données de performance dans l'étude DEPISMA

En France, l'étude pilote DEPISMA, dont l'objectif principal est de démontrer la faisabilité du DNN de la SMA, rapporte également quelques données de performance.

Protocole analytique en France

Pour rappel, la technique retenue dans l'étude pilote DEPISMA est la **PCR en temps réel multiplex**. L'analyse du gène *SMN1* est réalisée dans les centres de dépistage des CHU de Bordeaux, pour la région Nouvelle-Aquitaine, et de Strasbourg pour la région Grand Est. La plupart des étapes sont automatisées et définies dans l'ordre suivant.

- **Poinçonnage du buvard** : poinçonnage de l'ensemble des cartes quotidien et automatisé ; les poinçons sont déposés dans un puits, en alternance avec un puits vierge (contrôle négatif).
- **Extraction de l'ADN** : technique entièrement automatisée consistant en deux étapes de lavage du sang séché sur papier buvard, suivies d'une incubation haute température.
- **Amplification** : technique par PCR en temps réel multiplex entièrement automatisée. Une seule réaction PCR permet la détection des gènes *SMN1* et *SMN2*, ainsi que le gène *RPP30*

(sous-unité P30 de la ribonucléase P- *Ribonuclease P/MRP Subunit P30*) qui sert de contrôle interne d'amplification pour la qualité de l'ADN.

- **Interprétation des résultats** : interprétation automatisée via un logiciel dédié identifiant les échantillons avec délétion homozygote du gène *SMN1*. Les échantillons hétérozygotes ne sont pas distinguables des échantillons normaux. Les analyses ininterprétables ou positives (délétion homozygote *SMN1*) sont contrôlées à J+1 sur un nouveau poinçon.

Cette approche ne permet de détecter que les délétions homozygotes du gène *SMN1* (56) et non les mutations ponctuelles du gène *SMN1* qui expliquent environ 5 % des cas d'amyotrophie spinale. Ces cas sont considérés comme des faux négatifs obligatoires (ou attendus) de la technique (112).

Les résultats intermédiaires, arrêtés au 22/01/2024, rapportent une excellente performance (Tableau 13).

Tableau 13. Données de performance de l'examen en France (au 22/01/2024)

Région	Population (n)	Sensibilité %	Spécificité %	VP (n)	FP (n)	FN (n)	VPP (%)	VPN (%)	Taux de détection
Aquitaine	29 514	100	100	4	0	0	100	100	1/7 378
Grand Est	31 470	100	100	1	0	0	100	100	1/31 470
Total	60 984	100	100	5	0	0	100	100	1/12 197

La sensibilité et la spécificité rapportées au bout d'un an de DNN dans ces deux régions sont de 100 %. Aucun faux positif n'a été rapporté au 22/01/2024. De même sur cette période, aucun faux négatif n'a été identifié. Les VPP et VPN sont ainsi de 100 % également, suggérant un examen de dépistage très fiable.

4.3.4. Conclusion sur la performance de l'examen de dépistage

En prenant en compte les données de la revue de littérature, les résultats préliminaires de l'étude pilote DEPISMA et les délibérations avec le groupe de travail, la HAS formule les constats suivants.

- Le dépistage répond à un objectif populationnel, de santé publique, contrairement au diagnostic qui consiste en une approche individuelle.
- L'examen de dépistage de la SMA consiste à détecter la délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN1*, par diverses méthodes d'amplification de l'ADN selon les pays.
- L'examen de dépistage positif est suivi d'un examen de confirmation diagnostique en quantifiant le nombre de copies du gène *SMN2* dans la plupart des programmes de dépistage et projets pilotes.
- La performance de l'examen de dépistage par qPCR est excellente, avec une sensibilité et une spécificité ≥ 95 % et $\geq 99,9$ %, respectivement, selon les études retenues.
- Aucun faux négatif n'a été identifié dans les études retenues.
- Plusieurs faux positifs ont été rapportés dans la littérature, en particulier sur une population dépistée jusqu'en 2021. Ces faux positifs ont depuis été corrigés. Ils ont été expliqués par des problèmes d'ajustement de la technique au démarrage du DNN (seuils, amorces utilisées), par des maladies concomitantes du nouveau-né testé ou encore par le mode de prélèvement dans des cas particuliers (soins intensifs). Un cas dû à une variante génétique a en revanche été identifié dans une étude.

- Dans l'étude pilote menée en France, la technique retenue est la qPCR multiplex. Les résultats de performance de l'examen confirment une excellente performance avec une sensibilité et une spécificité de 100 %.
- L'approche utilisée en France et à l'international dans les études retenues repère les délétions homozygotes du gène *SMN1* ; elle n'est pas conçue pour détecter les mutations ponctuelles de ce gène, responsables d'environ 5 % des cas de SMA. Ces rares patients apparaissent donc comme des faux négatifs « attendus » dans le dépistage.
- Les statuts de porteurs (hétérozygotes) ne sont pas non plus identifiés par cette technique.

Avis du GT

Les experts du GT sont d'accord avec les constats faits par la HAS. Ils alertent sur le fait que la performance de l'examen de dépistage peut varier en fonction du type de prélèvement (goutte de sang séché sur buvard ou échantillon de sang prélevé, non séché), raison pour laquelle le prélèvement devra être réalisé dans les mêmes conditions que les autres pathologies incluses dans le programme du DNN, à savoir sang séché sur papier buvard.

4.4. Information en temps utile

Pour être utile, il est indispensable que le résultat de l'examen de dépistage soit disponible avant l'apparition des symptômes caractéristiques ou graves de la maladie afin de prévenir des tableaux cliniques pouvant être irréversibles.

Compte tenu de l'évolution rapide de la maladie, en particulier dans la SMA de type I où les premiers symptômes apparaissent entre un et cinq mois après la naissance, une errance diagnostique de plusieurs mois compromettra l'efficacité d'une prise en charge optimale. L'objectif majeur du DNN de la SMA est donc d'éviter cette période d'errance diagnostique et de permettre le diagnostic de la maladie avant la survenue et le développement irréversible des symptômes.

4.4.1. Âge d'apparition des symptômes et délai de diagnostic en l'absence du dépistage néonatal populationnel

Une revue systématique de la littérature a permis d'identifier les publications rapportant des délais d'apparition des symptômes dans la SMA de type I. La recherche a été réalisée le 23/11/2023. Le diagramme de sélection des études est précisé dans la Figure 4.

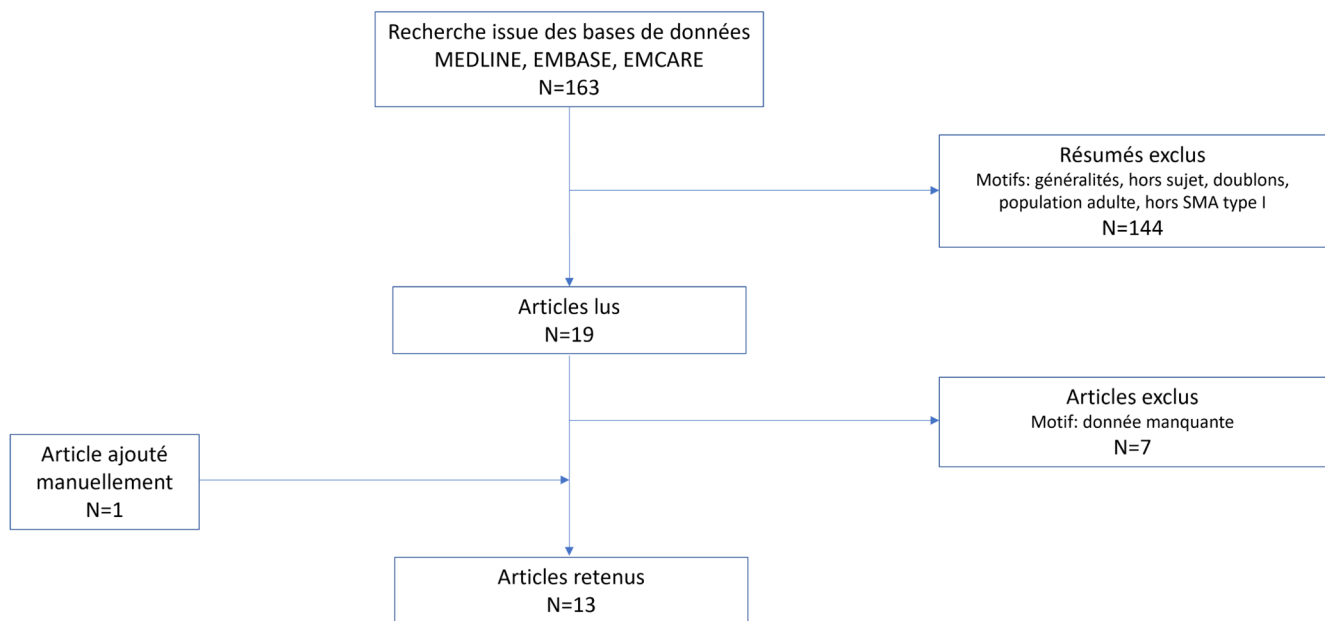


Figure 4. Diagramme de sélection des études sur l'âge d'apparition des premiers symptômes dans la SMA de type I

Le Tableau 14 précise donc uniquement les délais de survenue des premiers symptômes et de diagnostic des cas de SMA de type I, considérant des délais d'apparition plus longs dans les autres formes de SMA.

Ces paramètres sont rapportés en dehors du cadre d'un dépistage de la SMA à la naissance.

Tableau 14. Âge d'apparition des symptômes et délais de diagnostic pour la forme la plus précoce de SMA (type I) en l'absence de DNN

Auteur, année, pays (source)	Type d'étude	Nombre de cas de SMA inclus	Âge d'apparition des symptômes SMA type I (mois, moy/med, min, max)	Âge au diagnostic SMA type I (mois, moy/med, min, max)	Délai entre symptômes et diagnostic SMA type I (mois, min, max)
Xiao <i>et al.</i> , 2023, Canada (113)	Étude observationnelle rétrospective (2016-2021)	N = 11 SMA type I	Med : 1,5 [1,0-2,5]	Med : 3,6 [2,8-5,0]	NR
Panda <i>et al.</i> , 2023, Inde (114)	Étude transversale (2019-2021)	N = 35 dont 11 SMA type I	Moy : 5,9 ± 2,8 (n = 35)	Moy : 9,4 ± 3,6 (n = 35)	NR
Diaz <i>et al.</i> , 2023, Argentine (115)	Étude transversale (2020-2021)	N = 112 dont 40 SMA type I	Med : 1,5 [0-4]	Med : 4 [2,5-7,0]	Med : 2 [1-4]
Hu <i>et al.</i> , 2022, Chine (116)	Étude observationnelle rétrospective (2013-2020)	N = 121 dont 46 SMA type Ia 44 SMA type Ib 31 SMA type Ic	Med en jours* : Type Ia : 29 (0-109) Type Ib : 91 (22-219) Type Ic : 153 (29-182)	Med en jours* : Type Ia : 109 (29-1314) Type Ib : 146 (62-547) Type Ic : 259 (109-2281)	Med en jours* : Type Ia : 62 (7-1277) Type Ib : 44 (18-394) Type Ic : 95 (7-1277)
Ou <i>et al.</i> , 2021, Taïwan (117)	Étude observationnelle rétrospective (1979-1994/1995-2015)	N = 111 SMA type I	Moy : 1,3 ± 1,6 Med : 0,8 [0,0-6,0]	Moy : 4,9 ± 3,7 Med : 4,4 [0,2-24,4]	NR
Finkel <i>et al.</i> , 2021, États-Unis (118)	Étude de phase 2, ouverte, multicentrique, d'augmentation de dose (2013-2014)	N = 20 SMA type I	Moy en jours : 60 [21-154]	Moy en jours : 78 [0-154]* * Valeur non retenue car le diagnostic a été possible grâce à un test génétique réalisé avant l'apparition des symptômes	NR
De Holanda Mendonça <i>et al.</i> , 2021, Brésil (119)	Étude observationnelle prospective (2017-2019)	N = 21 SMA type I	Moy : 2,7 ± 1,5	Moy : 7,5 ± 3,6	NR
Belter <i>et al.</i> , 2021, États-Unis (120)	Étude observationnelle prospective (2017-2018)	Apparition: N = 258 SMA type I Diagnostic: N = 263 SMA type I Délai diagnostic : n = 226	Moy : 2,6 ± 3,9 Med : 2 [0-49]	Moy : 5,2 ± 10,7 Med : 4 [-7-310]** ** Valeur négative = diagnostic prénatal, non retenue	Moy : 5,7 ± 33,4 Med : 2 [2-437]
Cao <i>et al.</i> , 2021 Chine (121)	Étude de cohorte rétrospective (2013-2018)	N = 205 dont 40 SMA type I	Med : 4,72 [2,40-5,86]	Med : 7,95 [6,67-10,94]	Med : 3,38 [2,01-4,98]
Pera <i>et al.</i> , 2020 Italie (122)	Étude de cohorte rétrospective (1996-2019)	N = 480 dont 191 SMA type I	Moy : 2,75 [0-10] dont 105/191 avant 3 mois (55 %)	Moy : 4,70 [10 jours-13,23 mois] dont 63/191 avant 3 mois (33 %)	Med : 1,94 ± 1,84 [0-10,3]

Aguerre et al., 2020, Argentine (123)	Étude de cohorte rétrospective (2007-2017)	N = 59 SMA type I dont 53 Ib et 6 Ic	Moy : 2,19 ± 1,4 Ib : 1,6 ± 0,77 Ic : 4,6 ± 0,81	Moy : 3,9 ± 2,1 Ib : 4 [1-6] Ic : 6 [5-11]	NR
Alvarez et al., 2019, Chili (124)	Étude observationnelle prospective (2012-2016)	N = 92 dont 23 SMA type I : 15 Ib et 8 Ic	Med Ib : 1 [NR] Med Ic : 3,5 [3-4]	Med Ib : 3 [1-5] Med Ic : 9 [3-228]	Med Ib : 2 [0-4] Med Ic : 5 [0-224]
Lin et al., 2015, monde (125)	Revue systématique (2000-2014)	SMA type I Apparition : n = 420 Diagnostic : n = 271 Délai diagnostic : n = 264	Moy : 2,5 ± 0,6 [1,0-11,0] (10 études retenues)	Moy : 6,3 ± 2,2 [0,6-9,0] (4 études retenues)	Moy : 3,6 ± 1,9 [1,0-5,9] (3 études retenues)

Moy : moyenne ; med : médiane ; NR : non renseigné

* Les données, exprimées en années dans la publication, ont été converties en jours.

La plupart des études retenues sont de nature observationnelle et portent sur un faible effectif de patients SMA de type I. Compte tenu du caractère rétrospectif de certaines de ces études, des données peuvent être manquantes. Elles sont donc à interpréter avec réserve.

Parmi les treize études retenues, l'âge médian d'apparition des premiers symptômes dans la SMA de type I est compris entre 0,8 mois (24 jours) et 4,72 mois, en l'absence de DNN. L'âge médian au diagnostic varie entre 3,6 et 9 mois après la naissance.

Les données de la littérature rapportent par ailleurs un délai médian entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de 1,94 à 5 mois.

En France, les données historiques rapportent un âge médian au diagnostic de 4 mois [0-9] dans la SMA de type I (76).

Données de l'étude registre SMA France

Le registre SMA France rapporte également des éléments de temporalité pour la forme d'apparition la plus précoce de la SMA, à savoir le type I (Tableau 15).

Tableau 15. Données du registre sur l'âge d'apparition des symptômes et les délais de diagnostic pour la SMA de type I en l'absence de DNN

	Nombre de cas de SMA type I	Âge d'apparition des symptômes (jours, moy/med, écart-type, min, max)	Âge au diagnostic (mois, moy/med, écart-type, min, max)	Délai entre symptômes et diagnostic (mois, moy/med, écart-type, min, max)
Année 2021	N = 26	N = 23 Moy : 73,7 ± 76,1 Med : 61,1 [0,0 ; 237,1]	N = 26 Moy : 6,9 ± 5,3 Med : 5,3 [0,1* ; 15,5] <i>* 0,1 mois = 4 jours</i>	N = 23 Moy : 4,1 ± 4,0 Med : 2,5 [0,1* ; 14,6] <i>* 0,1 mois = 4 jours</i>
Année 2022	N = 22	N = 22 Moy : 67,2 ± 65,2 Med : 61,1 [0 ; 264]	N = 22 Moy : 4 ± 3,4 Med : 3,2 [0,4* ; 11,9] <i>* 0,4 mois = 12 jours</i>	N = 22 Moy : 1,8 ± 1,7 Med : 1,4 [0 ; 5,9]
Année 2023	N = 14	N = 13 Moy : 79 ± 77,3 Med : 46,0 [0 ; 259,1]	N = 14 Moy : 5,8 ± 4,8 Med : 4,5 [0,1 ; 14,6]	N = 13 Moy : 2,9 ± 3,1 Med : 1,8 [0,1 ; 10,4]

Au total, le registre rapporte, chez les patients SMA de type I n'ayant pas bénéficié d'un dépistage précoce, un âge moyen d'apparition des premiers symptômes compris entre 67 et 79 jours entre 2021 et 2023 et un âge médian variant de 46 à 61 jours. L'âge médian au diagnostic est compris entre 3,2 et 5,3 mois entre 2021 et 2023. Entre 65 et 70 % des cas de SMA de type I inclus ont reçu un traitement médicamenteux (n = 18/26 en 2021, n = 15/22 en 2022 et n = 9/14 en 2023) après confirmation diagnostique.

4.4.2. Délai de rendu des résultats du DNN à l'étranger

Les études retenues rapportant des éléments de temporalité sur le DNN à l'international sont issues de la revue systématique de la littérature ayant permis de mettre en évidence les publications sur

l'incidence de la SMA avec la mise en place du DNN, dans des études pilotes ou des programmes nationaux (cf. Tableau 8 dans le chapitre 4.2.1). Le diagramme de sélection est précisé dans la Figure 5.

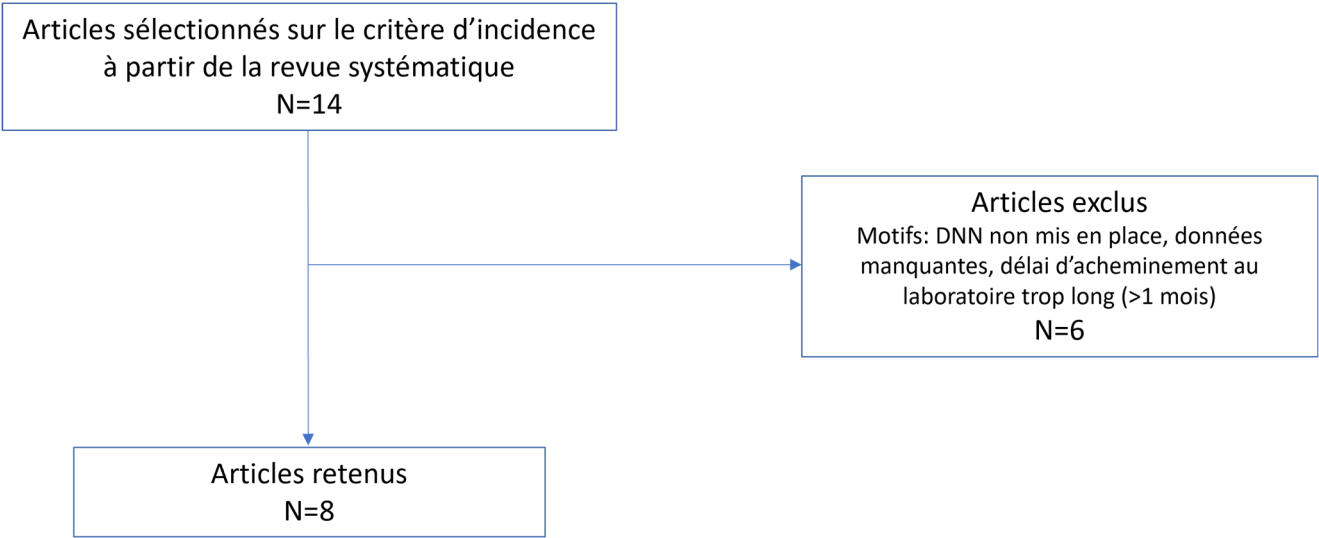


Figure 5. Diagramme de sélection des études rapportant des délais de rendu des cas SMA avec la mise en place d'un DNN

Les délais de rendu des résultats du DNN sont rapportés dans huit études menées entre 2020 et 2023 et portant ainsi sur des effectifs larges (Tableau 16). Certaines données sont toutefois manquantes.

Tableau 16. Âge au prélèvement et délai de rendu de l'information pour la forme la plus précoce de SMA

Auteur, pays, d'étude	année, période	Nombre de cas SMA dépistés	Âge au prélèvement (jours)	Âge au dépistage positif (jours, min, max)	Âge à la confirmation diagnostique (jours, min, max)	Âge au traitement (jours, min, max)
Abiusi <i>et al.</i> , 2022 (81) Italie (2019-2021)		N = 15 sur 90 885	NR	Med : 6 [5-9]	1 à 3 jours après le résultat positif Information aux parents Med : 11 [7-21]	Med : 16,5 [11-62]
Müller-Felber <i>et al.</i> , 2023 (20) Allemagne 6 premiers mois de DNN (2018-2021)		N = 46 sur 397 500 (valeur estimée à partir des 795 000 naissances rapportées sur un an)	1-3 (111)	Moy : 7,7 Med : 7 [4-15]	Med : 13 [9-19] Information aux parents Med : 8 [4-15]	Med : 26 [13-66] Moy : 31,9
Niri <i>et al.</i> , 2023 (87) Canada, Alberta (2022-2023)		N = 6 sur 47 005	1	Moy : 6,8 [6-8]	Moy : 17,4 [13-27] N = 5	Med : 29 [25-72] Moy : 36,8
Sonehara <i>et al.</i> , 2023 (89)		N = 3 sur 16 037	NR	Med : 20 [13-24]	Med : 24 [19-41]	22 et 25 pour les 2 patients ayant 2 copies SMN2

Auteur, pays, d'étude	année, période	Nombre de cas SMA dépistés	Âge au prélèvement (jours)	Âge au dépistage positif (jours, min, max)	Âge à la confirmation diagnostique (jours, min, max)	Âge au traitement (jours, min, max)
Japon (2021-2023)						
Gailite <i>et al.</i> , 2022 (27) Lettonie (Fév.-nov. 2021)		N = 2 sur 10 411	2-3	Med : 11 ± 4,5 au 10 ^e mois de dépistage	NR	17 (n = 1)
Boemer <i>et al.</i> (82), 2021 Belgique, région de Liège (2018-2021)		N = 9 sur 136 339	Med : 3 [3-4]	Med : 18 [9-31]	Med : 21 [10-35]	Med : 38 [29-54]
Kariyawasam <i>et al.</i> , 2020 (90) Australie (2018-2019)		N = 10 sur 103 903	2-3 Med : 3 [2-16]*	Med : 8 [5-18]	Med : 10,5 [5-18] N = 9	Med : 26,5 [16-37]
Kay <i>et al.</i> , 2020 (91) États-Unis, New York (2018-2019)		N = 8 sur 225 093	1-2 (126)	Med : 7,5 [5-12]	≤ 13 jours de vie pour les 8 cas de SMA	Med : 38 [19-197] Moy : 56,4

Moy : moyenne ; Med : médiane ; NR : non renseigné

* Un délai de 16 jours a été observé chez un nouveau-né en raison d'une complication médicale concomitante.

Les résultats indiquent un âge des nourrissons au prélèvement compris entre 1 et 3 jours selon les études. En France, le prélèvement est réalisé au 2^e ou au 3^e jour de vie (7).

Les données de la littérature indiquent que les résultats du dépistage sont disponibles à un âge médian compris entre 6 et 20 jours après la naissance. La confirmation du diagnostic a lieu à un âge médian allant de 10 à 24 jours après la naissance.

Par ailleurs, deux études (20, 81) s'appuyant sur la même technique de dépistage (qPCR) rapportent que l'information aux parents est donnée dans un délai médian compris entre 8 à 11 jours (21 jours au plus tard).

Étude DEPISMA

Parmi les objectifs de l'étude pilote DEPISMA figure la description des délais nécessaires pour les différentes étapes du processus de dépistage jusqu'à la décision thérapeutique et à la mise en place effective du traitement pour les cas positifs (Tableau 17 et Tableau 18). Les données intermédiaires analysées ci-après sont arrêtées au 31/10/2023 et portent sur un total de 40 529 patients (21 616 naissances en région Grand Est et 18 913 naissances en Nouvelle-Aquitaine).

Tableau 17. Données de temporalité de tous les patients de l'étude DEPISMA (au 31/10/2023)

Âge au prélèvement (jours, min, max)	Délai d'envoi entre prélèvement et réception du buvard par le laboratoire (jours, min, max)	Délai d'analyse entre réception du buvard et confirmation diagnostique (jours, min, max)	Âge à la confirmation du résultat positif (jours, min, max)
Moy : 2,8	Moy : 3,1	Moy : 1,6	Moy : 7,4
Med : 3 [0 ; 117]	Med : 3 [0 ; 56]	Med : 1 [0 ; 194]	Med : 7 [3 ; 201]

Tableau 18. Données de temporalité des nouveau-nés positifs de l'étude DEPISMA, de la confirmation du test positif à l'initiation du traitement (au 31/10/2023)

Âge à la confirmation du résultat positif (jours, min, max)	Délai entre contact avec la famille et 1 ^{re} consultation (jours, min, max)	Délai entre 1 ^{re} et 2 ^e consultation (jours, min, max)	Délai entre 2 ^e consultation et RCP (jours, min, max)	Délai entre RCP et démarrage du traitement (jours, min, max)	Âge au démarrage du traitement (jours, min, max)
Moy : 9 [5 ; 14]	Moy : 1,2 [0 ; 3]	Moy : 6,4 [4 ; 8]	Moy : - 2 [- 5 ; 0]*	Moy : 8,75 [6 ; 15]	Moy : 23 [20 ; 27]

* Résultat négatif dû à l'anticipation des équipes médicales pour réaliser la RCP en amont de la consultation avec la famille.

En moyenne, l'âge au prélèvement (2,8 jours) respecte bien le délai entre 2 et 3 jours de vie fixé par arrêté (7). L'étude rapporte, sur les 40 529 naissances, une confirmation du diagnostic au bout de 7,4 jours de vie en moyenne (médiane : 7 jours). Pour les cinq nouveau-nés testés puis diagnostiqués positifs, l'âge moyen au traitement est de 23 jours [20-27], soit un délai plus court que l'âge d'apparition des premiers symptômes décrit dans la littérature à plus d'un mois en moyenne (Tableau 14). Dans ces conditions, le DNN, permettant d'obtenir le résultat positif de SMA avant l'apparition des symptômes, garantirait un traitement précoce (en phase présymptomatique) des nouveau-nés atteints.

4.4.3. Conclusion sur l'information en temps utile

En prenant en compte les données de la revue de littérature, les résultats préliminaires de l'étude pilote DEPISMA, les données du registre SMA France et les délibérations avec le groupe de travail, la HAS formule les constats suivants.

L'existence d'une phase présymptomatique dans l'histoire naturelle de la SMA est centrale.

En l'absence de DNN

- Les données de la littérature sur la SMA de type I, forme la plus précoce et la plus grave, rapportent que l'âge médian d'apparition des premiers symptômes est compris environ entre 24 jours et 4,7 mois.
- Le registre SMA France rapporte qu'en l'absence d'un dépistage précoce, l'âge médian d'apparition des symptômes, chez les patients atteints de SMA type I dépistés entre 2021 et 2023, varie entre 46 à 61 jours. Les données historiques rapportent un âge médian au diagnostic de 4 mois, alors que le registre SMA France rapporte un délai médian au diagnostic compris entre 3,2 et 5,3 mois après la naissance pour les enfants diagnostiqués entre 2021 et 2023.
- Concernant les délais de diagnostic de la SMA de type I en l'absence de DNN, les données de la littérature rapportent un âge médian au diagnostic compris entre 3,6 et 9 mois après la naissance.

À la mise en place du DNN

- Les données de la littérature sur la mise en place du DNN de la SMA sont fondées principalement sur la qPCR (technique retenue en France dans le projet pilote). Elles indiquent que l'âge des nourrissons au prélèvement est compris entre 1 et 3 jours. En France, le prélèvement est réalisé entre 2 et 3 jours de vie.
- D'après la littérature, l'âge médian :
 - au résultat du dépistage, fondé principalement sur la qPCR, est compris entre 6 et 20 jours après la naissance ;
 - à la confirmation du diagnostic varie entre 10 et 24 jours ;
 - à l'information aux parents serait compris entre 8 et 11 jours ;
 - de démarrage du traitement est compris entre 16 et 38 jours.
- Dans l'étude DEPISMA, les données intermédiaires à un an rapportent un délai de conformation diagnostique de 7,4 jours en moyenne et la mise en place d'un traitement à 23 jours en moyenne, suggérant la possibilité de traiter les cas de SMA en phase présymptomatique afin de maximiser l'effet du traitement.

Avis du GT

Les experts du GT sont d'accord avec les constats faits par la HAS. Par ailleurs, ils soulignent les points suivants.

- ➔ Dans le but d'optimiser au maximum les délais, il est important de permettre le recours à l'examen de vérification (retest) sans délai.
- ➔ La commission « dépistage néonatal » de la filière FILNEMUS a élaboré, en collaboration avec plusieurs professionnels de santé experts du domaine, une proposition formalisant le protocole de DNN et de prise en charge clinique de la SMA. Le document y précise des délais d'intervention comme suit : délai cible de rendu du résultat positif aux parents (J7), délai de convocation des parents (24 à 48 h), délai pour la RCP (dans les 72 h suivant la 2^e consultation), mise en route du traitement (entre J15-J20).

4.5. Efficacité des traitements

Les formes sévères sont marquées par la progressivité de l'insuffisance respiratoire et par l'atteinte des fonctions du tronc cérébral (suction, déglutition, phonation), conduisant au décès de l'enfant avant l'âge de 2 ans.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement permettant de guérir définitivement les patients ayant une SMA (52) une fois que les symptômes se sont déclarés car les motoneurons déjà lésés ne peuvent pas se régénérer (40).

La prise en charge doit débuter le plus précocement possible et être adaptée à la sévérité de la maladie ainsi qu'à l'âge du patient (61). Elle est coordonnée par un centre de référence ou de compétence et fait intervenir une équipe multidisciplinaire, impliquant des professionnels médicaux et paramédicaux : en particulier des neuropédiatres, généticiens cliniciens, médecins de médecine physique et de réadaptation (MPR), pneumopédiatres, chirurgiens orthopédiques, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychomotriciens, psychologues, diététiciens.

D'autres professionnels sont également impliqués, tels que les auxiliaires de vie scolaire (AVS), accompagnants d'élèves en situation de handicap (AESH) et assistants de vie à domicile et différents prestataires de services (ventilation, nutrition entérale, traitements intercurrents, infirmier à domicile). Les associations de patients sont aussi un soutien important pour les personnes atteintes de SMA et leurs familles.

4.5.1. Prise en charge non médicamenteuse

La prise en charge non médicamenteuse (52) est uniquement symptomatique, avec une approche multidisciplinaire, dans l'objectif d'améliorer la qualité et l'espérance de vie des personnes traitées. Elle comporte la prévention et le traitement des complications, en particulier respiratoires et orthopédiques, de la maladie. Elle comprend notamment la kinésithérapie, l'ergothérapie, les assistances respiratoires avec, dans certains cas, une ventilation non invasive et une gastrostomie. Les traitements symptomatiques visent à améliorer le confort de vie des personnes atteintes d'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (52).

En l'absence de dépistage néonatal de la SMA, la prise en charge non médicamenteuse vise à repérer notamment les atteintes orthopédiques, respiratoires, nutritionnelles, à les traiter et à surveiller l'efficacité et l'acceptabilité des appareillages (61).

4.5.1.1. Prise en charge orthopédique et neuromusculaire

Afin d'aider les enfants sur le plan de la posture, de la mobilité et de l'endurance, la prise en charge kinésithérapique est essentielle et s'intègre pleinement dans la prise en charge globale des SMA. La kinésithérapie motrice permet de prévenir au maximum les conséquences neuro-orthopédiques de la maladie, de limiter les douleurs et d'optimiser la fonction et le confort dans l'installation assise, couchée et debout.

À la prise en charge en kinésithérapie s'associe l'appareillage orthopédique. Celui-ci a pour but de prévenir les enraidissements, d'aider au maintien du squelette, d'améliorer le confort, la mobilité et la fonction aux différentes positions.

La scoliose apparaît chez près de 100 % des patients ayant une SMA de type I (*non-sitters*), avec une progression sévère, et reste un problème majeur (127). La mise en place d'un corset est recommandée pour prévenir l'effondrement du tronc en facilitant la station assise et/ou ralentir l'évolutivité de la scoliose chez un enfant en pleine croissance.

En pratique, le port des appareillages (corset, attelles) est quotidien et indiqué par l'équipe médicale référente.

Pour les patients à mobilité très limitée (quel que soit le type de SMA), une intervention chirurgicale (arthrodèse vertébrale) peut être envisagée pour traiter les problèmes de scoliose.

Les aides techniques comme les fauteuils roulants, les aides à la déambulation, les aides techniques de compensation du membre supérieur ou aide à la prise des repas (cale, couverts avec formes et poignée adaptées, robot mécanique ou électrique), le plus souvent avec l'assistance d'une tierce personne, sont possibles. L'aménagement et l'accessibilité du domicile (salle de bains, lève-personne, rampe, ascenseur...) et du véhicule sont également à repenser.

4.5.1.2. Prise en charge des troubles respiratoires

Les complications respiratoires sont la cause la plus importante de morbidité et de mortalité dans la SMA (128). La prise en charge respiratoire associe le drainage manuel ou mécanique des voies aériennes lors des séances de kinésithérapie, une aide au déclenchement de la toux et une ventilation

mécanique non invasive si nécessaire. L'oxygénothérapie sera utilisée pour pallier l'hypoxie et éviter l'apparition d'une cyanose. Une ventilation invasive peut devenir nécessaire pour les patients atteints de SMA sévère lorsque la ventilation non invasive n'est plus suffisante.

La prévention et le traitement des infections respiratoires reposent sur un programme de vaccination préventive systématique et l'utilisation d'une antibiothérapie précoce en cas d'infection respiratoire ou d'encombrement.

4.5.1.3. Prise en charge nutritionnelle

La prise en charge est notamment axée sur la gestion des troubles de la déglutition et de la mastication, de la dysphagie, des troubles gastro-intestinaux et le contrôle du poids corporel (129). Il convient de veiller à ce que l'enfant reçoive des apports alimentaires suffisants, en adaptant les textures et en épaississant les liquides. Lorsque les rations alimentaires deviennent insuffisantes, l'utilisation d'une sonde naso-gastrique en relais ou en complément d'une alimentation orale peut être envisagée.

Le traitement de la constipation est également prioritaire : alimentation variée, massages abdominaux, mise aux WC à heures régulières et au besoin, médicaments régulateurs du transit. Enfin, la gestion du reflux gastro-œsophagien est aussi une problématique médicale importante dans la SMA du fait de l'hypotonie ; elle nécessite le plus souvent un traitement médicamenteux associé.

4.5.1.4. Prise en charge de la douleur

La prise en charge de la douleur et le souci d'un confort permanent sont également des objectifs prioritaires. Les enfants ayant une SMA de type I développent des signes d'inconfort, probablement d'origine multifactorielle, secondaire à l'immobilisation, aux fausses-routes, à l'encombrement et à la dyspnée progressive. L'alternance des positionnements, une installation confortable de l'enfant à rechercher avec l'aide des médecins MPR, ergothérapeutes, psychomotriciens ou kinésithérapeutes et les traitements antalgiques soulagent ces symptômes.

La prise en charge chirurgicale des rétractions des extrémités supérieures ou inférieures doit être envisagée, en dernière alternative, lorsqu'elles entraînent de la douleur et en cas d'altération fonctionnelle (129). De même, l'instabilité unilatérale ou bilatérale de la hanche doit faire l'objet d'une intervention chirurgicale chez les patients ayant une douleur importante et durable (52).

Par ailleurs, les soins sont connus pour être la deuxième cause de douleur après une maladie elle-même (130). Dans la SMA, il est essentiel de prendre en charge la douleur liée aux soins particulièrement importants chez ces patients.

4.5.1.5. Prise en charge psychologique

Être atteint d'une maladie grave telle que la SMA soulève de nombreux enjeux sur le plan de la construction de son identité, de son lien aux autres et de sa place dans la société qui sont au centre du soutien apporté par les psychologues.

Par ailleurs, les patients atteints des formes tardives de la maladie présentent plus de sentiments de mal-être mental, de stress et d'anxiété associés à une qualité de vie moins bonne que les formes précoces. Les patients adultes recherchent un meilleur accompagnement psychologique pour affronter certaines étapes de leur maladie comme la perte de la marche (52). Une surveillance psychologique particulière pour les formes modérées de l'adulte est donc à préconiser.

Compte tenu des enjeux psychologiques en lien avec les conséquences de la SMA, la prise en charge psychologique des parents et de la fratrie est aussi à proposer (cf. 5.2.1).

4.5.2. Prise en charge médicamenteuse

4.5.2.1. Traitements médicamenteux disponibles

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie, la décision de traitement doit être prise au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaire au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS, avec la personne malade ou ses parents. De plus, conformément aux résumés des caractéristiques des produits (RCP), le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de SMA.

Trois traitements médicamenteux pour l'amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1* sont disponibles en France.

1. Le nusinersen (SPINRAZA)

Il s'agit du premier traitement spécifique rendu disponible en France, fabriqué par le laboratoire Biogen. Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en mai 2017 (131) « dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q » (132).

C'est un **oligonucléotide antisens**, développé pour augmenter le pourcentage d'inclusion de l'exon 7 dans les transcrits d'ARNm du gène *SMN2* et ainsi favoriser la production d'une protéine SMN fonctionnelle, de pleine longueur. Son administration se fait par une voie intrathécale par ponction lombaire, les oligonucléotides antisens ne franchissant pas la barrière hémato-encéphalique.

Le schéma posologique initial est de quatre doses de charge administrées sur une période de 63 jours, le médicament est administré tous les quatre mois. Il n'existe pas de données sur l'efficacité à long terme de ce médicament. La nécessité de la poursuite du traitement doit être évaluée régulièrement et envisagée au cas par cas en fonction du tableau clinique et de la réponse du patient au traitement (132).

En France, le nusinersen est pris en charge pour les patients atteints de SMA de type I, II ou III et les nourrissons et enfants présymptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q génétiquement diagnostiquée et ayant 2 à 3 copies du gène *SMN2* (133) (Tableau 19).

2. L'onasemnogène abéparvovec (ZOLGENSMA)

ZOLGENSMA (laboratoire Novartis) est un produit de **thérapie génique** conçu pour introduire, à l'aide d'un vecteur viral, une copie fonctionnelle du gène *SMN1* dans les cellules transduites pour traiter la cause principale monogénique de la maladie. Il est autorisé aux États-Unis depuis 2019 pour traiter les enfants âgés de moins de 2 ans atteints d'amyotrophie spinale liée à *SMN1*, quel que soit son type. Cette indication s'applique également à des enfants de la même tranche d'âge dont le diagnostic de SMA est confirmé génétiquement et qui n'ont pas encore présenté de symptômes de la maladie (traitement présymptomatique).

Ce médicament a ensuite été autorisé en Europe en 2020 (134) sous AMM conditionnelle²⁰. Il est indiqué dans le traitement :

²⁰ Une AMM conditionnelle est octroyée lorsqu'un médicament présentant une balance bénéfices/risques positive répond à des besoins médicaux non satisfaits des patients sur la base de données moins complètes que celles normalement requises pour une AMM standard. Une AMM conditionnelle est octroyée pour une durée d'un an, renouvelable.

- des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation biallélique du gène *SMN1* et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou
- des patients atteints de SMA 5q avec une mutation biallélique du gène *SMN1* et jusqu'à trois copies du gène *SMN2* » (134).

L'administration, en dose unique, s'effectue par voie intraveineuse dans un milieu hospitalier (135).

En France, l'onasemnogène abéparvovec (OA) est pris en charge pour les patients atteints d'une SMA de type I, II ou III et chez les patients présymptomatiques ayant 1, 2 ou 3 copies du gène *SMN2* (136) (Tableau 19).

3. Le risdiplam (EVRYSDI)

EVRYSDI, du laboratoire Roche, est un **modificateur d'épissage** du pré-ARNm de la protéine *SMN2* qui modifie l'équilibre entre l'exclusion de l'exon 7 et son inclusion dans le transcrit ARNm conduisant à une augmentation de la production de protéine SMN fonctionnelle et stable. Il est autorisé en Europe depuis mars 2021 (137) et « indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients avec un diagnostic clinique de SMA de type I, type II ou type III ou avec une à quatre copies du gène *SMN2* » (137).

Il se présente sous forme de poudre à remettre en suspension pour une administration par voie orale ou par sonde d'alimentation une fois par jour.

En France, EVRYSDI a obtenu un avis favorable au remboursement dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus avec un diagnostic clinique de SMA de type I, II et III. Il n'est pas pris en charge pour les patients atteints de SMA avec un diagnostic clinique de SMA de type IV et chez les patients présymptomatiques (138) (Tableau 19).

Tableau 19. Traitements disponibles en France et prise en charge par l'Assurance maladie en fonction du type de SMA

Nom	Mode d'action	Mode d'administration	Posologie	Indications prises en charge				
				SMA type I	SMA type II	SMA type III	SMA type IV	SMA pré-symptomatique
SPINRAZA (nusinersen) (AMM : 2017)	Oligonucléotide antisens (<i>SMN2</i>)	Intrathécale	4 doses de charge en 63 jours puis tous les 4 mois	Oui	Oui	Oui	Non	Oui*
ZOLGENSMA (onasemnogène abéparvovec) (AMM : 2020)	Thérapie génique (copie du gène <i>SMN1</i>)	Intraveineuse	Unique	Oui	Oui**	Non	NA***	Oui**
EVRYSDI (risdiplam) (AMM : 2021)	Modificateur d'épissage (<i>SMN2</i>)	Orale ou entérale	1 fois/jour	Oui	Oui	Oui	Non	Non

AMM : autorisation de mise sur le marché.

* Uniquement pour les patients ayant 2 à 3 copies du gène *SMN2*.

** Uniquement pour les patients ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2*.

*** Non applicable. ZOLGENSMA ne dispose pas d'une AMM dans la SMA de type IV.

4.5.2.2. Résultats d'efficacité d'un traitement précoce chez les patients symptomatiques

Le nusinersen, l'OA et le risdiplam ont tous les trois fait l'objet d'une évaluation récente par la commission de la transparence (CT) de la HAS (133, 136, 138). Il n'existe pas d'étude clinique pour la SMA de type II et III pour l'OA.

Les résultats principaux des études incluses dans ces avis sont résumés en Annexe 5. Les résultats exploratoires (absence de gestion de l'inflation du risque alpha) ne sont pas présentés.

Selon les études évaluées par la commission de la transparence entre 2020 et 2023, le risdiplam, le nusinersen et l'OA ont démontré une efficacité chez les patients ayant développé une SMA de type I, II ou III.

L'administration des traitements a permis une amélioration des fonctions motrices des patients, quelle que soit l'échelle de mesure utilisée, une amélioration de la survie sans ventilation permanente et de la survie globale par rapport aux patients non traités, justifiant leur inscription dans la stratégie thérapeutique de la SMA et l'avis favorable à leur prise en charge par la solidarité nationale.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée sur les données publiées depuis les derniers avis rendus par la CT, soit depuis 2020 pour le nusinersen, 2021 pour le risdiplam et 2023 pour l'OA.

Sélection des études

Compte tenu de l'existence de plusieurs revues systématiques avec méta-analyses dans la littérature, seules les études de ce niveau de preuve ont été retenues pour la mise à jour des données d'efficacité. Une première revue systématique a été réalisée le 05/04/2023 ; la mise à jour a eu lieu le 23/11/2023. Le diagramme de sélection est précisé dans la Figure 6.

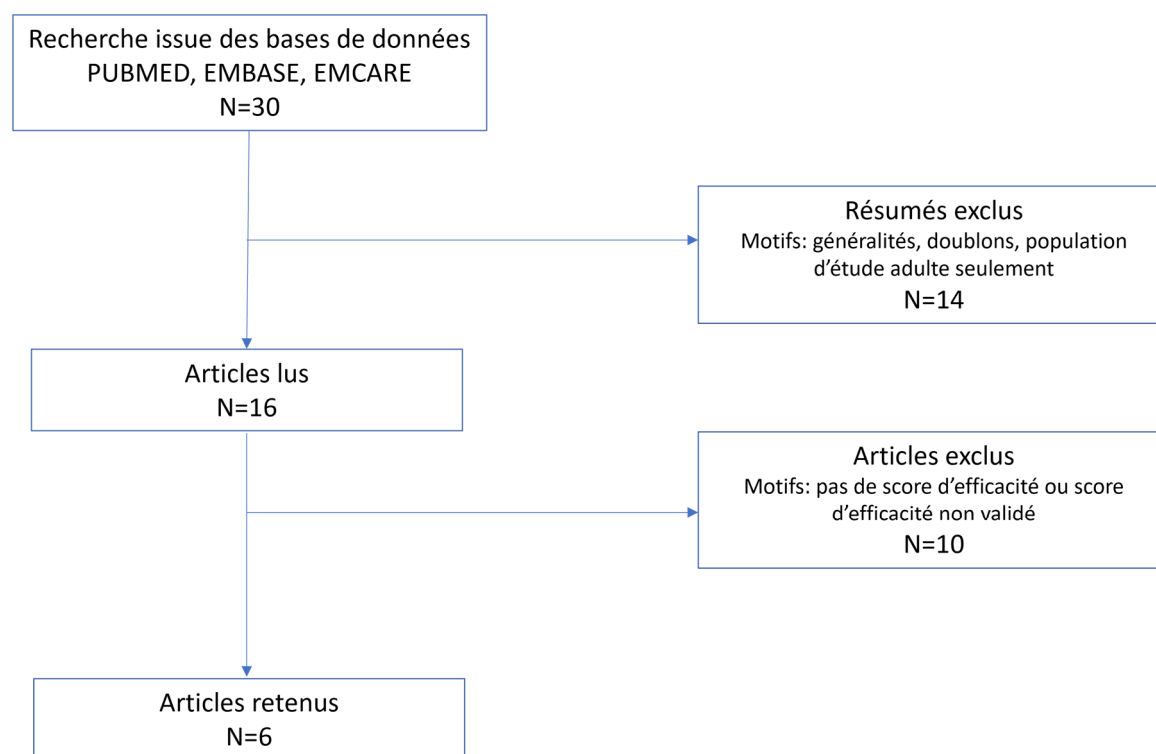


Figure 6. Diagramme de sélection des études sur l'efficacité des nouveaux traitements

L'ensemble des études retenues sont décrites Annexe 6 à 9.

Nusinersen (SPINRAZA)

La méta-analyse Abbas *et al.* (cf. Annexe 6)(139) confirme l'efficacité significative du nusinersen sur l'amélioration globale de la fonction neuromusculaire, rapportant des capacités fonctionnelles plus importantes des patients traités par rapport au groupe témoin (réponse HINE-2 *versus* contrôle : RD 0,51, $p < 0,00001$). Concernant les événements indésirables, cette étude rapporte notamment que le groupe nusinersen présentait significativement moins d'effets indésirables graves que le groupe témoin (RR = 0,72, $p < 0,007$). L'incidence moindre des événements indésirables graves sous nusinersen par rapport au groupe contrôle est par ailleurs décrite dans l'étude Zhong *et al.* (140) (OR = 0,47, $p < 0,01$). Les principaux événements indésirables rapportés dans les études sont la fièvre, l'infection du tractus respiratoire et la pneumonie.

D'un point de vue méthodologique, le faible nombre d'études retenues dans la méta-analyse Abbas *et al.* (139) ($n = 3$) et la forte hétérogénéité de celles retenues dans la méta-analyse Zhong *et al.* (140) sont à prendre en compte dans l'interprétation des résultats.

La recherche systématique a également permis d'identifier une méta-analyse évaluant l'efficacité et la sécurité du nusinersen et du risdiplam détaillée plus bas (cf. Risdiplam) et en Annexe 9 .

Onasemnogène abeparvovec (ZOLGENSMA) (cf Annexe 7)

L'analyse de la littérature a permis de repérer deux méta-analyses (303 patients au total) ayant pour critère de jugement principal la fonction motrice, notamment fondée sur le score CHOP-INTEND, allant de 0 à 64, les scores les plus bas indiquant une fonction motrice réduite. Dans les deux cas, les données rapportent un score ≥ 40 points chez plus de 85 % des patients à 6 mois ou plus, suggérant une bonne fonction motrice.

Concernant les données de sécurité, les deux méta-analyses rapportent plusieurs événements indésirables tels que la pyrexie, les vomissements, l'étude Pascual-Morena *et al.* (141) indiquant au total un taux d'EI de 57 % selon les études.

D'un point de vue méthodologique, les méta-analyses s'appuient sur des études de faible qualité méthodologique (études de cohortes principalement pour la méta-analyse Yang *et al.* (142)) ou sur un nombre limité d'études et une durée de suivi courte, à 6 mois ($n = 4$ pour la méta-analyse Pascual-Morena *et al.* (141)). Les résultats sont à interpréter avec réserve.

Risdiplam (EVRYSDI)

Une méta-analyse ($n = 7$ études) a été identifiée depuis la publication du dernier avis de la CT relatif à au risdiplam (cf. Annexe 8). Les données d'efficacité rapportent notamment 57 % de patients SMA de type I avec un score CHOP-INTEND ≥ 40 points, suggérant une bonne fonction motrice chez ces patients. De plus, 85 % des patients sont capables de s'alimenter oralement, la moitié d'entre eux (53 %) de contrôler leur tête et 32 % de rester assis plus de 5 secondes. Concernant les données de sécurité, le taux global d'EI est de 16 % à 12 mois et de 19 % à 24 mois.

D'un point de vue méthodologique, l'interprétation des résultats est délicate, notamment en raison de l'absence de critères de jugement hiérarchisés et du faible nombre d'études ($n = 3$) sur lesquelles sont évalués les critères liés au développement moteur. De plus, plusieurs patients ont reçu un autre traitement avant le risdiplam, entraînant potentiellement un biais.

Une autre méta-analyse ($n = 6$ études contrôlées randomisées) a évalué l'efficacité et la sécurité du nusinersen et du risdiplam (cf. Annexe 9).

Elle rapporte une amélioration significative du développement moteur pour les deux traitements par rapport aux groupes contrôles (placebo), sur la base de trois scores chacun. Par exemple, les données du score HFMSE commun aux groupes nusinersen et risdiplam, la différence moyenne pondérée est respectivement de 4,90, $p < 0,00001$ et 0,87, $p = 0,04$ par rapport au groupe placebo. De plus, l'étude ne rapporte pas de différence significative sur la survenue d'effets indésirables, quel que soit le groupe traitement par rapport au groupe placebo.

D'un point de vue méthodologique, l'interprétation des résultats est délicate, notamment en raison de l'absence de critères de jugement hiérarchisés et de l'évaluation des critères de jugement liés au développement moteur à partir d'une ou deux études. De plus, les patients inclus dans les études sont hétérogènes (âge et type de SMA variables) et le suivi de 15 mois au maximum selon l'étude reste court.

4.5.2.3. Bénéfice d'un traitement précoce en phase présymptomatique

L'efficacité des traitements médicamenteux a également été évaluée chez les patients en phase présymptomatique. Les résultats principaux des études incluses dans les derniers avis de la CT de la HAS sont résumés en Annexe 10.

Chez les patients présymptomatiques, le nusinersen et l'OA peuvent être prescrits chez les patients ayant de 2 à 3 copies et de 1 à 3 copies du gène *SMN2* respectivement.

Concernant le risdiplam, pour les patients présymptomatiques ayant jusqu'à 4 copies du gène *SMN2*, la commission avait jugé le service médical rendu (SMR) insuffisant, au regard des alternatives disponibles (nusinersen et OA), pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (138).

Il convient de noter la nature uniquement descriptive de la plupart des données, l'absence de données comparatives directes entre les traitements et des incertitudes sur la taille de l'effet et sa durabilité, avec une progression plus favorable des patients qu'en l'absence de traitement, mais sans guérison de la maladie.

Compte tenu de la complexité de la prise en charge de la SMA et des risques liés à l'administration des thérapies, la CT a rappelé que la décision de traitement devait être prise au cas par cas lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et qu'un suivi rapproché des patients (en particulier bilan hépatique avec l'OA) devait être mis en place. Une revue systématique de la littérature a également été réalisée sur l'efficacité des traitements médicamenteux en phase présymptomatique. Elle a porté sur les études publiées depuis les derniers avis de la CT.

En France, le risdiplam n'étant pas pris en charge pour les patients présymptomatiques par l'Assurance maladie, son efficacité n'a pas été évaluée dans le cadre de ces travaux (il est à noter que la revue systématique de la littérature n'a pas retrouvé d'études publiées après 2021 portant sur le risdiplam administré chez des patients présymptomatiques).

Les revues systématiques avec ou sans méta-analyses ont été privilégiées, à défaut, les essais randomisés de haute qualité ou les études observationnelles comparatives non incluses dans les revues systématiques ont été considérés.

ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC (OA)

- La revue systématique avec méta-analyse de Pascual-Morena citée précédemment (141) a trouvé un seul essai clinique mené chez des enfants traités en présymptomatique. Il s'agit de la publication relative à la cohorte 2 de l'étude SPR1NT (143), évoquée dans l'Annexe 5 et qui sera détaillée ci-dessous. La revue systématique a montré que tous les patients présymptomatiques ont atteint un score de CHOP-INTEND > 58/60, alors qu'ils n'étaient que 12 % parmi les patients symptomatiques. Le score CHOP-INTEND²¹ (échelle évaluant la fonction motrice) de départ était cependant plus élevé chez les patients présymptomatiques par rapport aux patients symptomatiques. Les étapes motrices (alimentation orale, crawl, station assise, contrôle de la tête et marche indépendante) ont également été atteintes plus rapidement chez les participants présymptomatiques et ont été maintenues sur le long terme.
- Deux articles ont été publiés sur les deux cohortes de l'étude SPR1NT après l'avis de la CT en 2020. L'étude a été menée dans 32 centres dans le monde (pas de centre en France). Les patients nés entre 35 et 42 semaines d'aménorrhée, présymptomatiques, ayant un diagnostic **néonatal ou prénatal** de SMA et 2 ou 3 copies de *SMN2*, ont été inclus. La cohorte 1 (144) a inclus 14 enfants avec 2 copies du gène *SMN2* et la cohorte 2 (143) 15 enfants ayant 3 copies du gène *SMN2*. Tous les enfants ont été traités en présymptomatique dans un délai maximum de 6 semaines après la naissance. La durée maximale de suivi était de 24 mois.
 - Cohorte 1 (144)
 - Les 14 enfants (100 %, IC 97,5 % : 77-100 %) de la cohorte 1 ont atteint le critère d'évaluation principal, à savoir **s'asseoir de manière indépendante** pendant au moins 30 secondes lors d'une visite jusqu'à l'âge de 18 mois, contre aucun des 23 patients non traités atteints de SMA de type I de la cohorte PNCR ($p < 0,0001$) et 11 sur 14 (79 %) ont atteint cette étape motrice dans le cadre du développement normal de l'OMS (≤ 279 jours).
 - Sur les 12 enfants évalués pour leur capacité à s'asseoir de manière indépendante à la fin de l'étude, tous ont conservé cette étape motrice à 18 mois. Les deux autres patients n'ont pas pu être évalués. Les 14 enfants (100 %) ont atteint les étapes motrices telles que définies par les échelles de développement Bayley-III, BSID et WHO-MGRS.
 - Tous étaient **vivants et sans ventilation permanente** à l'âge de 14 mois, comparative-ment à 26 % des patients de la cohorte PNCR ($p < 0,0001$).
 - Au total, 13 patients (93 %) ont maintenu leur **poids corporel** ($\geq 3^{\text{e}}$ percentile OMS) sans soutien alimentaire jusqu'à 18 mois ($p < 0,0001$) et aucun n'a eu besoin d'un **soutien nutritionnel ou respiratoire** durant toute la durée d'étude.
 - Concernant les événements indésirables, 7 effets hépatotoxiques [augmentation des transaminases de types aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT) ou gamma-glutamyltranspeptidase (gamma-GT)] ont été observés chez 3 des 14 enfants (21 %). Tous les événements étaient légers ou modérés, cliniquement asymptomatiques, considérés comme liés au traitement et résolus. Un enfant (7 %) a présenté des concentrations d'aminotransférases sériques trois fois supérieures à la normale (grade 2) à partir du jour 352, résolues après modification de la dose de prednisolone. Deux enfants ont subi des effets cardiaques : élévations légères ou modérées de la créatine phosphokinase, de la créatine phosphokinase-MB ou de la troponine I qui étaient

²¹ Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders.

asymptomatiques et se sont résorbées avec ($n = 1$) ou sans ($n = 3$) une augmentation temporaire de la dose de prednisolone.

- Parmi les limites de l'étude, il faut noter le faible effectif de patients, le fait que les enfants avec un CMAP < 2 mV (réponse par potentiel d'action musculaire composé) ont été exclus et le comparateur externe (cohorte historique PNCR) composé uniquement de patients atteints de SMA de type I avec 2 ou 3 copies de *SMN2*.
- Cohorte 2 (143)
 - Sur les 15 enfants de la cohorte 2, tous se sont tenus **debout de manière autonome** pendant au moins 3 secondes avant l'âge de 24 mois (24 % dans la cohorte historique de comparaison ; $p < 0,0001$; 14 dans la fenêtre normale de développement), et 14 (93 %) ont marché au moins cinq pas de manière autonome (contre 21 % dans la cohorte historique ; $p < 0,0001$; 11 dans la fenêtre normale de développement).
 - Tous ont **survécu sans ventilation permanente** à l'âge de 14 mois.
 - Dix (67 %) ont **maintenu leur poids corporel** ($\geq 3^{\text{e}}$ percentile OMS) sans soutien alimentaire jusqu'à 24 mois ; et aucun n'a eu besoin d'un **soutien nutritionnel ou respiratoire** durant toute la durée d'étude.
 - Quatre enfants sur 15 (27 %) ont développé une hépatotoxicité, liée au traitement selon l'investigateur. Tous les événements étaient légers ou modérés, à l'exception d'un seul événement de grade 3 d'augmentation de l'alanine aminotransférase (cinq fois ou plus la limite supérieure de la normale), et se sont résolus. Aucun événement cliniquement observé d'ictère ou d'encéphalopathie hépatique n'a été rapporté. Deux des 15 enfants (13 %) ont développé une thrombocytopénie. Ces événements étaient légers ou modérés, considérés comme non liés au traitement par l'investigateur, et se sont résolus sans séquelles. Aucun cas de microangiopathie thrombotique n'a été rapporté.
 - Parmi les limites de l'étude, il faut noter le faible effectif de patients, le fait que les enfants avec un CMAP < 2 mV (réponse par potentiel d'action musculaire composé) ont été exclus et le comparateur externe (cohorte historique PNCR) composé uniquement de patients atteints de SMA de type I avec 2 ou 3 copies de *SMN2*.
- Une analyse *post hoc* a également été menée sur les 29 enfants de l'étude SPR1NT, sur trois critères relatifs aux atteintes bulbaires (déglutition, nutrition orale, fonctions respiratoires). Certains des critères, comme la déglutition, ne sont pas standardisés et leur évaluation varie en fonction des centres et des praticiens. L'étude était uniquement descriptive et indiquait qu'à la fin de l'étude (à l'âge de 18 mois pour la cohorte 1 et 24 mois pour la cohorte 2), 100 % des enfants avalaient normalement, avaient une alimentation orale sans assistance, maintenaient une stabilité pulmonaire et atteignaient le critère d'évaluation composite (145).
- Une autre étude a été menée en Israël, dans quatre centres ayant traité 25 enfants par OA entre 11 jours et 23 mois de vie, entre novembre 2019 et avril 2021 (146). **Seuls deux enfants étaient asymptomatiques** mais avaient dans leur fratrie des cas de SMA de type Ia et Ib. Les autres participants de l'étude ont été diagnostiqués comme atteints d'une SMA de type I ($n = 21$) ou II ($n = 2$). Une consanguinité était notée pour 14 enfants, dont les deux présymptomatiques. Les auteurs concluent que de meilleurs résultats dans la fonction motrice (échelles CHOP-INTEND et HFMSE) ont été observés chez les personnes présymptomatiques, suivies des patients symptomatiques ayant reçu l'OA plus tôt (avant l'âge de 8 mois), indépendamment du nombre de copies de *SMN2*. Les auteurs notent toutefois le caractère subjectif des tests

d'évaluation de la fonction motrice dont les résultats peuvent être influencés par l'examineur et la détérioration générale de l'état de santé du patient. En outre, l'obtention de points à ces tests pouvait être moins significative pour les patients plus âgés ou lorsque les scores initiaux étaient plus élevés.

NUSINERSEN

Une revue systématique a été publiée (147) en 2020. Elle a identifié deux études datant de 2019 : l'étude de De Vivo *et al.* (148) déjà évoquée dans l'évaluation précédente de la HAS (cf. Annexe 1) et l'étude de Vill *et al.* (149) portant sur les résultats de la première année de la phase pilote menée dans deux régions d'Allemagne. Dix patients sur les 14 ayant deux ou trois copies de *SMN2* (64 % des cas positifs) ont été traités par nusinersen dans les 15 à 39 jours suivant la naissance. Parmi eux, 6 étaient présymptomatiques à l'instauration du traitement (4 enfants avec 2 copies de *SMN2* et 2 enfants avec 3 copies). À l'âge du dernier examen, entre 1 et 12 mois (médiane : 8 mois), aucun des 6 enfants ne présentait de faiblesse musculaire. Un suivi sur une plus longue durée est nécessaire.

Un suivi supplémentaire à 5 ans de l'étude **non comparative** NURTURE, préalablement évaluée par la CT pour le suivi à 3 ans (cf. l'Annexe 1), a également été publié (150). Le critère d'évaluation principal était le délai avant le décès ou la mise en place d'une aide respiratoire (≥ 6 h/jour en continu pendant ≥ 7 jours ou trachéotomie). Aucun des 25 enfants de l'étude n'est décédé ou n'a nécessité une mise sous ventilation permanente. Les résultats secondaires comprenaient la survie globale, la fonction motrice et la sécurité. Les 25 enfants (deux copies *SMN2*, $n = 15$; trois copies *SMN2*, $n = 10$) étaient vivants à la dernière visite (âge médian 4,9 ans (3,8-5,5)). Aucun enfant n'a eu recours à une intervention respiratoire. Les enfants avec trois copies de *SMN2* ont atteint toutes les étapes motrices de l'OMS (WHO-MGRS) dans des délais de développement normaux, à l'exception d'un enfant nécessitant une assistance pour la marche. Les 15 enfants ayant deux copies de *SMN2* ont réussi à s'asseoir sans soutien, 14 à marcher avec assistance et 13 à marcher seuls. Les scores totaux moyens de l'échelle motrice fonctionnelle de Hammersmith (HFMSE) ont montré une amélioration continue. Des analyses *post hoc* en sous-groupes ont montré de meilleurs résultats moteurs pour les enfants avec une amplitude minimale de base du potentiel d'action du muscle ≥ 2 mV, et pas d'aréflexie à l'initiation du traitement. Ces ajustements dans les critères d'inclusion des enfants suggèrent que des différences même faibles des caractéristiques de base des enfants à l'initiation du traitement ont un impact sur les résultats cliniques observés au cours des suivis et que les enfants dits « présymptomatiques » peuvent donc être hétérogènes au sein d'une même étude.

Cas particuliers

Prématurés : le profil de sécurité des trois substances disponibles n'est pas suffisamment connu pour les nourrissons prématurés, alors que la perte progressive des motoneurones peut survenir avant la date calculée de la naissance. Certains auteurs ont suggéré de commencer la thérapie au plus tard à la 37^e semaine de grossesse théorique (151).

Une équipe canadienne a décrit le cas d'une thérapie combinatoire **présymptomatique** associant nusinersen et OA administrée à un enfant prématuré, présentant une délétion homozygote du gène *SMN1* et deux copies du gène *SMN2*, né à 32 SA (152). La corticothérapie nécessaire à l'administration d'OA n'étant pas recommandée chez les enfants prématurés, l'enfant a d'abord reçu trois doses de nusinersen à 36, 38 et 40 SA, sans effet indésirable. À l'âge de 10 semaines, il a reçu l'OA. Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans les deux mois suivants. L'enfant a réussi à contrôler sa tête à l'âge de 4 mois et à marcher de manière indépendante à 18 mois, deux résultats retardés par rapport

à la normale, même en considérant son âge prématuré. Des potentiels d'unité motrice de grande amplitude sans signe de dénervation ont été détectés par EMG à 20 mois, ce qui pourrait suggérer un certain degré d'atteinte chronique des motoneurones, tandis que les études de conduction nerveuse étaient normales. Les auteurs ont discuté les facteurs à prendre en compte pour le traitement des enfants prématurés (effets hépatiques des corticoïdes, néphrogenèse incomplète, risque accru de thrombocytopénie, immaturité cardiaque...).

Quatre copies ou plus du gène *SMN2* : le diagnostic et le traitement précoce d'une SMA pouvant se manifester tardivement soulèvent des implications éthiques développées au chapitre 5.3.

Données de l'étude pilote DEPISMA

Pour rappel, DEPISMA est une étude de faisabilité dont les critères portent principalement sur l'exhaustivité du DNN de la SMA dans deux régions françaises et sur les délais de prise en charge en cas de résultat positif. Bien qu'elle n'ait pas vocation à évaluer l'efficacité du traitement de la SMA, quelques données cliniques ont toutefois été relevées, à titre exploratoire (CHOP-INTEND et CMAP, notamment).

Sur les cinq patients identifiés par le DNN, quatre étaient éligibles à un traitement (moins de quatre copies du gène *SMN2*). Les données de suivi de ces patients sont résumées dans le Tableau 20.

Tableau 20. Données de suivi des patients SMA de l'étude DEPISMA

Informations patient	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Nombre de copies <i>SMN2</i>	3	4	2	2	2
Traitement	OA	Suivi simple	OA	OA	OA
Jour de traitement	J27	-	J23	J23	J20
Suivi après traitement	6 mois	-	3 mois	3 mois	2 mois
CHOP-INTEND au dernier suivi	64/64	64/64	56/64	57/64	54/64
CMAP* (nerf médian, mV) au dernier suivi	6,6 à gauche/6,5 à droite (à 6 mois)	-	4,8/3,7 (à 15 jours)	3,9/4,9 (à 15 jours)	2,6/4,1 (à 15 jours)

* CMAP (*Compound Muscle Action Potential*) = réponse par potentiel d'action musculaire composé.

Les patients 3 et 4 sont des jumelles.

Le suivi des patients dépistés dans l'étude pilote est compris entre 2 et 6 mois. Les données du score validé CHOP-INTEND rapportent au dernier suivi des patients des valeurs supérieures ou égales à 56/64, avec un score maximal pour deux patients, suggérant des capacités fonctionnelles importantes des cinq enfants atteints de SMA dépistés dans le programme pilote.

Les amplitudes du potentiel d'action musculaire composé (CMAP) sont obtenues en enregistrant la dépolarisation musculaire après un stimulus supramaximal sur un nerf moteur. Les amplitudes du CMAP reflètent indirectement le nombre de motoneurones intacts et disponibles et sont admises comme biomarqueur complémentaire pour l'évaluation de la progression de la SMA. Dans l'évolution naturelle de la maladie, les amplitudes de la CMAP diminuent avec le temps. Chez les sujets présymptomatiques, une amplitude CMAP cubitale inférieure à 1,5 mV et des signes de dénervation peuvent définir le début de la maladie (153).

À noter, le caractère exploratoire de ces données intermédiaires ne permet aucune conclusion sur l'efficacité du traitement dans le cadre du DNN.

Données du registre SMA France

Une analyse du sous-groupe de patients nouvellement diagnostiqués en 2023 et traités par thérapie génique a été réalisée à partir du registre SMA France. Les données diagnostiques et cliniques sur les cas de SMA concernés sont rapportées dans le Tableau 21, en individualisant les patients dépistés précocement (patients présymptomatiques issus de l'étude pilote DEPISMA).

Tableau 21. Données du registre SMA France sur les patients diagnostiqués en 2023 et traités par thérapie génique

	Présymptomatiques (n = 4)	SMA I (n = 8)	SMA II (n = 8)
Données diagnostiques et cliniques			
2 copies SMN2	3	4	0
3 copies SMN2	1	4	8
Âge médian aux 1 ^{ers} symp- tômes (mois, min, max)	-	3,0 [0,6 ; 5,5] (n = 7)	10,1 [5,2 ; 17,2]
Délai médian entre l'appari- tion des symptômes et le dia- gnostic (mois, min, max)	-	1,8 [0,7 ; 10,4] (n = 7)	7,7 [3,3 ; 20,3]
Âge médian à l'initiation de la thérapie génique (mois, min, max)	0,8 [0,7 ; 0,9], soit 23 jours [20 ; 26]	6,5 [2,1 ; 15,6]	19,9 [13,1 ; 30,5]
Délai médian entre le dia- gnostic et l'initiation du traite- ment (jours, min, max)	15,1 [15 ; 17,1]	14,1 [7,1 ; 30,1]	26,6 [14,1 ; 50,1]
Utilisation d'un support venti- latoire	0/4	2/8	0/8
Autre traitement (nusinersen, risdiplam)	Non	Non	Non
Score CHOP-INTEND (sous OA)			
À l'initiation du traitement (Med, min, max)	55 [45-56], n = 4	32 [13-48], n = 7	59 [38-64], n = 7
À la dernière évaluation (Med, min, max)	64 [64-64], n = 1 (non applicable : n = 3**)	45 [34-52], n = 4	53 [53-53], n = 1 (non applicable : n = 3**/manquant : n = 3)
Délai entre la 1 ^{re} et la der- nière évaluation du score CHOP-INTEND (mois, min, max)	6,2 [6,2-6,2], n = 1	5,9 [3,7-6,5], n = 3	5,8 [5,8-5,8], n = 1

* Patients avec un suivi inférieur à 90 jours post-initiation d'OA

** Patients âgés de plus de 2 ans à la date d'évaluation ou avec un suivi inférieur à 90 jours post-initiation d'OA

En 2023, quatre patients diagnostiqués précocement ont été déclarés au registre national. Ces quatre patients présymptomatiques sont issus du programme pilote DEPISMA. Ils ont tous reçu de la thérapie génique et ont été traités à un âge médian de 23 jours. Aucun d'entre eux n'a été mis sous assistance

ventilatoire. Les données ne rapportent pas de symptôme chez les patients diagnostiqués précocement contrairement aux cas de SMA I et SMA II, dont l'âge médian d'apparition des symptômes est respectivement de 3 et 10,1 mois. Dans ces deux groupes où les patients ne sont diagnostiqués qu'après l'apparition des symptômes, l'âge médian à l'initiation de la thérapie génique est de 6,5 mois pour la forme la plus précoce, et près de 20 mois pour la SMA de type II, d'apparition plus tardive.

La seule échelle validée pour laquelle des données sont disponibles est le CHOP-INTEND. Parmi les cas de SMA diagnostiqués en présymptomatique, le score CHOP-INTEND augmente de 55 à 64 (score maximal), suggérant une excellente capacité motrice. Toutefois, ce résultat n'est disponible que pour un seul patient donc aucune conclusion n'est possible. Les données rapportent également que le score maximal n'est pas atteint dans la SMA de type I (amélioration du score de 32 à 45) et de type II (score diminuant de 59 à 53).

L'exhaustivité des données issues du registre France SMA ne peut être garantie. De plus, les effectifs étant très faibles et les données parcellaires, aucune interprétation sur l'efficacité des traitements ne peut être établie.

4.5.2.4. Focus sur les thérapies combinatoires

La disponibilité de différentes thérapies complique la prise de décision quant au choix du traitement. Outre la monothérapie, plusieurs patients atteints de SMA reçoivent des thérapies combinatoires commençant par le nusinersen et se poursuivant par l'onasemnogène abéparvovec ou *vice versa* (154).

NUSINERSEN et OA

Mirea *et al.* (155) ont observé sept patients atteints de SMA de type I âgés de 2 à 6 mois, qui ont reçu une bithérapie de nusinersen et onasemnogène abéparvovec et ont comparé les trajectoires de fonction motrice, les heures de ventilation et les séances d'assistance à la toux à un groupe témoin de six patients également âgés de 2 à 6 mois ayant reçu une monothérapie de nusinersen. Les patients qui ont reçu les deux traitements ont eu la même trajectoire de la fonction motrice que les patients sous monothérapie. Il a été observé que l'évolution de la fonction motrice était meilleure dans les 6 mois suivant le premier traitement que dans les 6 mois suivant l'ajout du second traitement. Selon les auteurs, ces résultats suggèrent qu'un **traitement précoce est plus important qu'une thérapie combinée**.

Un autre cas de thérapie combinant ces deux médicaments en **présymptomatique** chez un enfant **prématuré** né à 32 SA a été décrit plus haut dans le rapport (cf. page 61) (152).

Sur la sécurité d'une thérapie combinant le nusinersen et l'OA, une étude a été menée en 2020 (156) sur cinq enfants. Quatre d'entre eux ont reçu du nusinersen avant l'onasemnogène abéparvovec. Le nusinersen a été poursuivi chez trois d'entre eux. Des élévations marquées des enzymes hépatiques ont entraîné une corticothérapie prolongée chez deux patients, avec hospitalisation et biopsie du foie chez l'un d'entre eux ; des élévations plus légères des enzymes hépatiques ont été observées chez les deux autres. Un patient a d'abord reçu de l'onasemnogène abéparvovec, puis du nusinersen. Aucun effet indésirable n'a été noté. Les événements indésirables ont été résolus chez tous les patients. Les auteurs émettent l'hypothèse d'une toxicité cumulative sur le foie en cas d'administration rapprochée de nusinersen et d'OA.

OA et RISDIPLAM

Quatre cas de thérapie combinatoire ont été rapportés par Oechsel et Cartwright en 2021 (157), dont deux concernent des patients (patients 2 et 3) ayant reçu l'OA et le risdiplam uniquement (les deux autres (patients 1 et 4) ont reçu le nusinersen en plus). Les enfants étaient atteints de SMA de type I.

Il convient de noter une limite importante de cette étude : les échelles objectives de mesure des fonctions motrices (CHOP INTEND par exemple) n'ont pas été utilisées systématiquement, rendant difficile le suivi de l'évolution des fonctions motrices et engageant à interpréter les résultats avec prudence.

Le patient 2 (trois copies de *SMN2*) a reçu l'OA trois mois après l'apparition des symptômes, à l'âge de 9 mois. Une élévation des enzymes hépatiques a été observée à la suite de l'instauration du traitement. Une amélioration des fonctions motrices a été observée le premier mois. À la suite d'un plateau d'évolution, le risdiplam a été introduit à 15 mois. Une amélioration des fonctions motrices a été observée dans les deux mois suivant ce changement de thérapie (capable de ramper et s'asseoir sans assistance, non possible avant risdiplam).

La patiente 3 (deux copies de *SMN2*) a reçu l'OA également à l'âge de 9 mois, 7 mois après l'apparition des premiers symptômes. Une élévation des enzymes hépatiques et une thrombocytopénie ont été observées à la suite de l'instauration du traitement. À l'âge de 16 mois, elle a été hospitalisée pour insuffisance respiratoire liée à la SMA, avec mise sous ventilation non invasive chronique. Le risdiplam a été introduit à 17 mois. Aucun effet indésirable n'a été observé. Six mois après l'introduction de risdiplam, la patiente était capable de s'asseoir seule et d'avaler des liquides, ce qui lui était impossible avant risdiplam.

OA, NUSINERSEN et RISDIPLAM

Les deux autres patients de l'étude de Oechsel et Cartwright (157) ont reçu en plus SPINRAZA. Ils avaient chacun 2 copies du gène *SMN2*.

1. OA → 2. NUSINERSEN → 3. RISDIPLAM

La patiente 1 a débuté l'OA à l'âge de 3 mois, un mois après l'apparition des symptômes. Une élévation des enzymes hépatiques a été observée à la suite de l'instauration du traitement. Le nusinersen a ensuite été introduit à l'âge de 23 mois (raison non précisée dans l'article). L'amélioration s'étant stabilisée (fonction motrice maximale atteinte non précisée dans l'article), le risdiplam a été administré à 58 mois, quatre mois après la dernière dose de nusinersen. Une fatigue modérée et une faiblesse des membres, résolutive après deux semaines, ont été constatées après l'introduction de risdiplam. Au suivi de 65 mois, la patiente était capable de propulser son fauteuil roulant.

1. NUSINERSEN → 2. OA → 3. RISDIPLAM

Le patient 4 a d'abord reçu du nusinersen à l'âge de 5 mois, soit deux mois après le diagnostic de SMA. Sa fonction respiratoire s'étant dégradée malgré le traitement, une dose d'OA lui a été administrée à l'âge de 23 mois, quatre mois après la dernière dose de nusinersen. Une élévation des enzymes hépatiques et une thrombocytopénie ont été observées à la suite de l'instauration du traitement par OA. L'amélioration a de nouveau atteint un plateau quelques mois plus tard. L'enfant a alors reçu du risdiplam à partir de ses 33 mois. Dans les deux semaines suivant l'introduction du risdiplam, le patient a ressenti de la fatigue et une faiblesse musculaire, résolutive au bout d'un mois. Une congestion respiratoire a été observée, non résolue à un mois. Une amélioration de la fonction motrice a été observée à la suite de l'introduction du risdiplam, sans qu'une échelle objective de mesure de la fonction motrice n'ait été utilisée (propulsion du fauteuil roulant avec les jambes, non possible avant risdiplam).

NUSINERSEN et RISDIPLAM

Aucune étude spécifique sur cette combinaison n'a été retrouvée dans la littérature.

4.5.2.5. Données de sécurité des traitements

NUSINERSEN

Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration de nusinersen ont été les céphalées, les vomissements et les dorsalgies, souvent liés à la ponction lombaire. Des cas de méningite ont été rapportés (132).

En 2018, l'ANSM a émis une information de sécurité relative à la survenue de cas d'hydrocéphalie communicante, non liée à une méningite ou à une hémorragie chez des patients, y compris des enfants, traités par nusinersen (158). La prise en charge a consisté en l'implantation d'une dérivation ventriculo-péritonéale (DVP) chez certains patients. Les données disponibles concernant le maintien de l'efficacité du nusinersen après l'implémentation d'une DVP sont limitées, nécessitant une surveillance étroite et une évaluation régulière des patients après la pose d'une DVP. Les risques et les bénéfices du traitement chez les patients porteurs d'une DVP ne sont pas connus à ce jour.

Il convient également de prendre en compte les effets indésirables potentiels induits par la voie d'administration intrathécale. Dans une étude de 2021 (159), 58 patients âgés de 1 à 56 ans (médiane 6,8 ans) ont été suivis durant trois ans (une durée médiane de traitement de 26 mois), 81 % (n = 47) étaient des enfants. Trente enfants ont nécessité une anesthésie générale ou la prise d'anxiolytiques (dont 6 atteints de SMA de type I, 12 de type II et 12 de type III). Pour 8 patients avec problèmes vertébraux (âge non précisé), une fluoroscopie a été nécessaire. Un effet indésirable grave lié au traitement (vomissements conduisant à une intubation) est survenu pendant l'anesthésie générale d'un patient atteint de SMA de type III (âge non précisé). Deux enfants ont présenté une augmentation asymptomatique de la pression intracrânienne. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'effets indésirables.

ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC (OA)

Sur la base de 5 essais cliniques incluant 99 patients, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après l'administration d'OA étaient une augmentation des enzymes hépatiques (24,2 %), une hépatotoxicité (9,1 %), des vomissements (8,1 %), une thrombopénie (6,1 %), une augmentation de la troponine (5,1 %) et une fièvre (5,1 %) (135).

En avril 2021, l'ANSM a alerté sur la survenue de cas de microangiopathies thrombotiques (MAT) des patients atteints de SMA traités par l'onasemnogène abéparvovec, principalement dans les premières semaines suivant le traitement (5 cas confirmés sur environ 800 patients traités en 2021). La MAT est une maladie aiguë menaçant le pronostic vital caractérisée par une thrombopénie, une anémie hémolytique et une atteinte rénale aiguë.

En janvier 2023, l'Agence européenne du médicament (EMA) a alerté sur la survenue de deux cas confirmés (sur environ 3 000 patients traités) d'insuffisance hépatique aiguë d'issue fatale dans les deux mois suivant l'administration d'OA, malgré la prise de corticoïdes avant et après perfusion. La survenue de ces cas a conduit à renforcer la surveillance de la fonction hépatique, notamment avec un contrôle hebdomadaire pendant la phase de diminution des corticoïdes (160).

Outre les effets indésirables induits par l'OA, il convient de tenir compte de ceux potentiellement induits par le traitement immunomodulateur (corticothérapie, majoritairement par prednisolone) généralement

instauré 24 h avant la perfusion d’onasemnogène abéparvovec, et durant les deux mois suivants au minimum.

La fonction hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine totale) doit être surveillée à intervalles réguliers pendant au moins 3 mois après la perfusion d’onasemnogène abéparvovec (chaque semaine le premier mois et pendant toute la période de diminution progressive de la corticothérapie, puis toutes les deux semaines pendant un mois supplémentaire), et à chaque fois que la situation clinique le nécessite. Les risques liés à une élévation des transaminases sur le long terme (jusqu’à plusieurs années après l’injection) doivent être surveillés et évalués.

Il faut noter que la dose d’onasemnogène abéparvovec est proportionnelle au poids corporel et qu’un plus grand nombre de vecteurs viraux administrés pourrait entraîner des effets indésirables hors cible plus prononcés. Certaines études semblent suggérer que le traitement de patients présymptomatiques, plus jeunes et avec un poids corporel moins important que des patients symptomatiques traités jusqu’ici, pourrait entraîner une diminution du risque d’effets indésirables hépatiques (146, 161).

RISDIPLAM

Les effets indésirables les plus fréquents associés à l’administration de risdiplam sont la fièvre, les éruptions cutanées, la diarrhée et les céphalées et sont généralement résolus malgré la poursuite du traitement. Des infections des voies urinaires (incluant des cystites) ainsi que des cas d’arthralgie sont également fréquemment rapportés. Un cas de vascularite cutanée a été observé. Les symptômes ont évolué favorablement après arrêt définitif de risdiplam (137).

Les études chez l’animal ont mis en évidence une toxicité embryofœtale, de même qu’un risque sur la fertilité masculine. Si ces effets n’ont pu être étudiés chez l’Homme, des mesures de précaution sont à prendre pour les patient(e)s en âge de procréer (contraception hautement efficace et stratégie de préservation de la fertilité).

Données de l’étude pilote DEPISMA

Sur les quatre nouveau-nés traités (OA), le rapport intermédiaire à un an (données arrêtées au 31/10/2023) ne rapporte aucun effet secondaire majeur.

Données du registre SMA France

L’analyse du sous-groupe de patients nouvellement diagnostiqués en 2023 et traités par thérapie spécifique SMA rapporte des données de sécurité dans le Tableau 22 en individualisant les patients dépistés précocement (patients présymptomatiques issus de l’étude pilote DEPISMA).

Tableau 22. Données de sécurité du registre SMA France sur les patients diagnostiqués en 2023 et traités par thérapie spécifique SMA

	Présymptomatiques (n = 4)	SMA I (n = 8)	SMA II (n = 8)
Nombre de patients décédés avant le 04/01/2024	0	0	0
Évènements indésirables (nombre de patients)			
Anomalies de numération des globules rouges et/ou de l’Hb	4	-	-
Vomissement	1	-	3

	Présymptomatiques (n = 4)	SMA I (n = 8)	SMA II (n = 8)
Transaminasémie (ASAT, ALAT > 2 fois la normale)	1	1	3
Fièvre	-	2	1
Anomalie du niveau de troponine-1	1	1	-
Malaise, insuffisance circulatoire, choc	1	-	-
Infection virale	1	-	-
Infection ORL		1	
Examens cardiaques anormaux	-	1	-
Anomalie des CPK	-	1	-
Protéines dans les urines	-	1	1
Céphalée	-	-	1
Anomalie numération des leucocytes, marqueurs immunitaires, adénopathies	-	-	1
Microangiopathie thrombotique ou suspicion	-	-	1

Événements indésirables graves (nombre de patients)

Transaminasémie (ASAT, ALAT > 2 fois la normale)	-	-	1
Microangiopathie thrombotique ou suspicion	-	-	1

Aucun des quatre patients diagnostiqués précocement en 2023 n'a présenté de symptôme (données arrêtées au 04/01/2024). Par ailleurs, ils n'ont pas rapporté d'événement indésirable grave. À noter toutefois un recul très faible et un nombre de cas ne permettant aucune conclusion sur la sécurité du traitement de thérapie génique.

Selon les experts interrogés, les nouveaux protocoles de prise en charge permettent d'éviter certains effets indésirables (notamment les atteintes hépatiques) avec une prise augmentée de corticoïdes. Cependant, une attention particulière doit être portée aux prématurés pour qui leur administration est non recommandée.

4.5.3. Conclusion sur l'efficacité des traitements

En prenant en compte les données de la revue de littérature, les résultats préliminaires de l'étude pilote DEPISMA, les données du registre SMA France et les délibérations avec le groupe de travail, la HAS formule les constats suivants.

- La prise en charge non médicamenteuse est uniquement symptomatique et vise à améliorer la survie et le confort de vie des patients par une approche multidisciplinaire.
- Il existe actuellement trois traitements indiqués pour traiter la SMA disponibles et pris en charge par l'Assurance maladie en France. Aucun ne permet de guérir la maladie, les motoneurones lésés ne pouvant être régénérés :
 - le nusinersen (SPINRAZA) est un oligonucléotide antisens (AMM en 2017) administré par voie intrathécale. Il nécessite quatre doses de charge sur deux mois puis une dose tous les quatre

mois. En phase présymptomatique, il est pris en charge pour les patients ayant 2 ou 3 copies du gène *SMN2* uniquement ;

- l'onasemnogène abéparvovec (ZOLGENSMA) est un produit de thérapie génique (AMM en 2020). Il s'administre en dose unique par voie intraveineuse. En phase présymptomatique, il est pris en charge pour les patients ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2* ;
- le risdiplam (EVERYSOI) est un modificateur d'épissage (AMM en 2021). La posologie est d'une dose quotidienne par voie orale. Il n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients présymptomatiques.

Chez les patients symptomatiques

- le nusinersen, l'OA et le risdiplam ont notamment rapporté une efficacité sur les fonctions motrices selon différentes échelles validées, sur les fonctions respiratoires (survie sans ventilation permanente) et sur la survie globale, quel que soit le type de SMA (I à III).
- L'efficacité semble plus marquée lorsque l'administration du traitement intervient chez des enfants jeunes (avant 8 mois) et le plus rapidement possible après l'apparition des symptômes.

Chez les patients présymptomatiques

- Les données concernent le nusinersen et l'OA uniquement. Elles sont peu nombreuses et principalement descriptives, à visée exploratoire. Sur une cohorte de 29 enfants traités par OA en présymptomatique avant l'âge de 6 semaines, 100 % ont atteint le critère d'évaluation principal de l'étude (*i.e* station assise indépendante pendant 30 secondes à l'âge de 18 mois pour les enfants avec 2 copies de *SMN2*, ou station debout autonome pendant 3 secondes à l'âge de 24 mois pour les patients avec 3 copies de *SMN2*) avec une différence significative par rapport aux enfants issus d'une cohorte historique de patients atteints de SMA de type I non traités. Tous les enfants étaient vivants sans ventilation permanente à la fin de l'étude. Les autres données montrent des taux importants d'enfants ne nécessitant pas de ventilation permanente (100 %) et conservant leur poids corporel (67 à 93 %) et leur capacité de déglutition et d'alimentation orale (100 %).
- Des résultats similaires ont été observés avec le nusinersen, sur une période de suivi plus longue : dans une cohorte de 25 enfants (15 avec deux copies *SMN2*, et 10 avec trois copies *SMN2*), 100 % étaient en vie sans ventilation permanente à un âge médian de 4,9 [3,8-5,5] ans.
- Des incertitudes sur l'ampleur de l'effet et sa durabilité persistent, nécessitant la mise en place d'études de suivi à long terme.
- Il n'existe pas de consensus sur le traitement des enfants prématurés présymptomatiques. Leur immaturité hépatique, rénale et cardiaque est à prendre en considération, compte tenu notamment des effets indésirables potentiels des traitements et de la contre-indication de la corticothérapie chez ces patients.

Traitements combinatoires

- De rares études ont été menées sur les thérapies combinant plusieurs traitements administrés de manière séquentielle. Elles vont dans le sens d'une amélioration des fonctions motrices, chez les patients symptomatiques comme les patients présymptomatiques. Ces études présentent toutefois de nombreux risques de biais. L'effet cumulatif de la toxicité des traitements, notamment sur les fonctions hépatiques, est à prendre en compte.

Sécurité des traitements

- Plusieurs alertes de sécurité ont été émises par l'ANSM à la suite de la survenue d'effets indésirables graves, voire fatals : l'une concerne le nusinersen et un risque d'hydrocéphalie

communicante et deux concernant l'OA qui présente un risque de microangiopathies thrombotiques et d'hépatotoxicité.

- Les effets indésirables les plus couramment rapportés sont des nausées/vomissements, des céphalées, de la fièvre, une thrombopénie, une diarrhée, un rash, des dorsalgies et arthralgies.
- D'autres effets indésirables liés au mode d'administration du traitement (anesthésie générale pour l'administration intrathécale de nusinersen par exemple) ou aux traitements concomitants (anxiolytiques pour certains patients traités par nusinersen, corticoïdes à administrer avant la perfusion d'OA) sont à considérer.
- DEPISMA n'a pas rapporté d'évènement indésirable grave sur la première année d'étude. Il en est de même pour le registre SMA France concernant les enfants inclus, diagnostiqués entre 2021 et 2023.

Traitement présymptomatique dans l'étude DEPISMA (au 31/10/2023)

- Sur les cinq patients recensés dans l'étude, quatre étaient éligibles au traitement et ont reçu la thérapie génique (OA) sur avis de la RCP nationale.
- Bien qu'intermédiaires et parcellaires, les données rapportent que l'objectif du critère principal de l'étude, portant sur un délai de mise en place du traitement avant 6 semaines de vie, a été atteint puisque les quatre enfants concernés ont été traités au cours de leur 1^{er} mois de vie (âge médian : 23 jours [20 ; 27]).

Le suivi rapporté est compris entre 2 et 6 mois. À ce stade, aucun des quatre patients traités n'a développé d'effet secondaire majeur. La courte durée du suivi ne permet pas de conclure pour le moment sur la tolérance du produit. À noter que l'étude n'a pas été conçue pour évaluer les traitements.

Données du registre SMA France (au 04/01/2024)

- Les données, bien que ne garantissant pas d'exhaustivité, ne rapportent pas de symptôme chez les patients diagnostiqués précocement et contrairement, pour les cas de SMA de type I et SMA de type II, un âge médian d'apparition des symptômes de 3 et 10,1 mois, respectivement.
 - Elles confirment que les patients diagnostiqués précocement en 2023 (issus de DEPISMA) ont reçu leur traitement au cours du 1^{er} mois de vie (âge médian : 23 jours [20 ; 27]). Aucun d'entre eux n'a été mis pour le moment sous assistance ventilatoire.
 - Plusieurs effets indésirables ont été rapportés dans les groupes « traités en présymptomatique » (anomalies de numération des globules rouges et/ou de l'Hb, des vomissements, un taux élevé de transaminases...), « SMA de type I » (vomissements, fièvre...) et « SMA de type II » (vomissement, taux élevé de transaminases, fièvre...).
 - Des effets indésirables graves ont été rapportés uniquement dans le groupe SMA de type II (taux élevé de transaminases, microangiopathie thrombotique ou suspicion), suggérant une meilleure tolérance dans les groupes où les enfants sont traités plus jeunes (en présymptomatique et SMA de type I, d'apparition plus précoce).
- ➔ **La prise en charge doit débuter le plus précocement possible après le diagnostic et être adaptée à la sévérité de la maladie ainsi qu'à l'âge du patient.**

Avis du GT

Les experts du GT sont d'accord avec les constats faits par la HAS. Par ailleurs, ils précisent les points suivants.

- ➔ Dans le cadre du traitement présymptomatique, les enfants devraient montrer une trajectoire d'évolution normale. Si tel est le cas, leur trajectoire pourrait être comparée aux critères établis par l'OMS sur le développement psychomoteur de l'enfant.
- ➔ Le recul sur l'utilisation du traitement a permis de mettre en évidence sa tolérance. Les nouveaux protocoles de prise en charge permettent d'éviter certains effets indésirables (notamment les atteintes hépatiques) avec une prise augmentée de corticoïdes. Cependant, une attention particulière doit être portée aux prématurés pour qui leur administration est non recommandée.

4.6. Bénéfice individuel du dépistage de la SMA

La HAS a retenu la notion de bénéfice substantiel pour la santé du nouveau-né dès son évaluation du déficit en MCAD (162). Ainsi, le DNN doit viser en premier lieu l'intérêt du nouveau-né.

Le DNN de la SMA permettrait par exemple de confirmer le diagnostic dans un délai médian allant de 7,5 à 17,4 jours [4-27], selon les publications retenues, diminuant ainsi l'errance diagnostique. Cela constitue un bénéfice individuel direct, mais également un bénéfice pour la famille.

Le bénéfice individuel du DNN de la SMA s'appuie en priorité sur les bénéfices liés à la santé du nouveau-né (réduction de la morbi-mortalité) et à l'amélioration de sa qualité de vie.

4.6.1. Bénéfice individuel sur les aspects cliniques

Les bénéfices liés à la santé sont rapportés dans le chapitre 4.5.2 relatif à la prise en charge médicale. Pour rappel, chez les patients traités en phase présymptomatique, les données sur le nusinersen et l'OA rapportent une réduction de la morbi-mortalité (meilleure survie, station indépendante assise, voire debout, réduction de la ventilation permanente, amélioration du poids corporel, capacité de déglutition et d'alimentation orale), indiquant un bénéfice clinique du DNN de la SMA chez les nouveau-nés.

4.6.2. Bénéfice individuel sur la qualité de vie

Outre les améliorations cliniques et le franchissement d'étapes motrices rapportés sous traitement faisant suite au DNN de la SMA, plusieurs bénéfices liés à l'amélioration de la qualité de vie ont été décrits dans la littérature.

La revue systématique de la littérature a permis d'identifier plusieurs études, dont seules les données relatives au critère de jugement de qualité de vie des patients atteints de SMA ont été reprises. Les études retenues sont classées par ordre chronologique, en fonction des données de qualité de vie :

- des enfants SMA en l'absence de DNN (Annexe 11) ;
- des enfants SMA traités par thérapie spécifique SMA (Annexe 12) ;
- comparant les enfants SMA traités et non traités par thérapie spécifique SMA (Annexe 13).

Une première recherche a été réalisée le 24/03/2023 ; la mise à jour a eu lieu le 13/01/2024. Le diagramme de sélection est précisé dans la Figure 7.

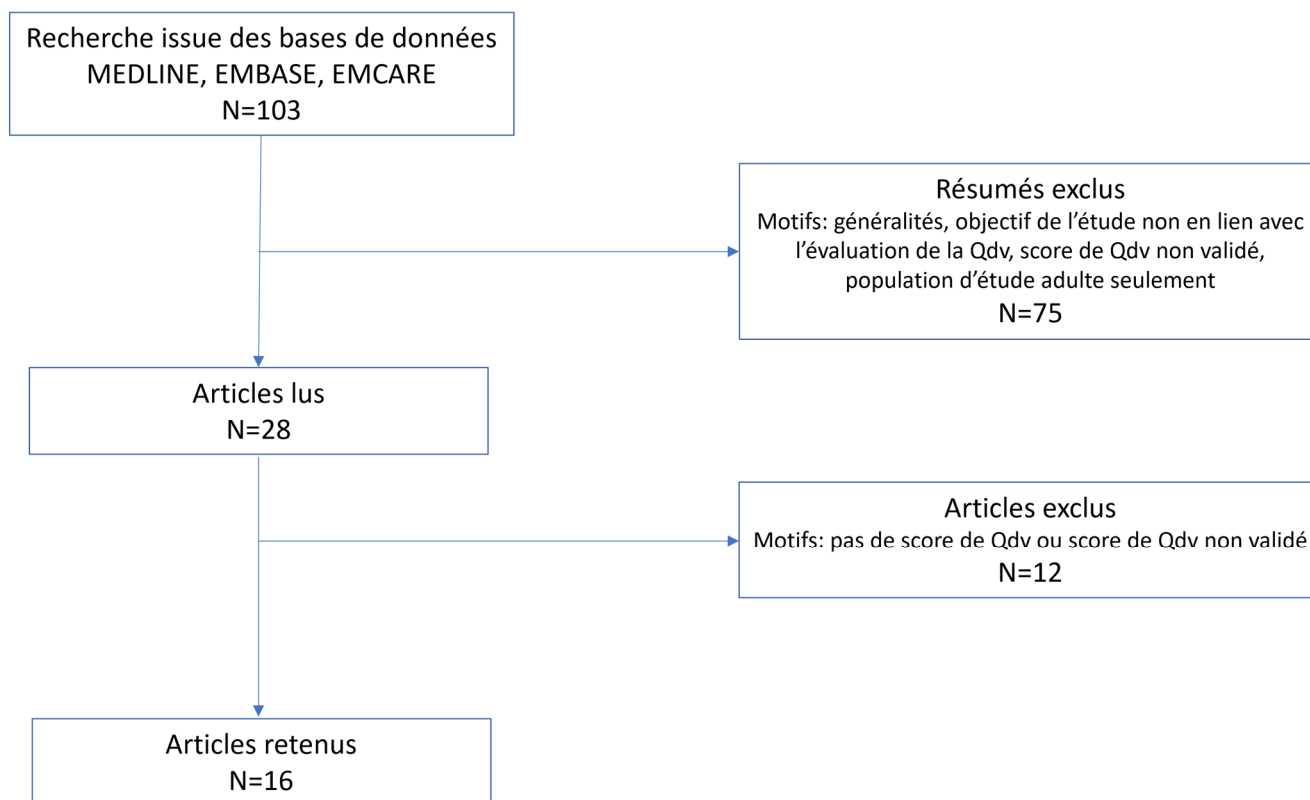


Figure 7. Diagramme de sélection des études sur la qualité de vie des patients SMA

Qdv : qualité de vie

L'ensemble des études retenues sont décrites en annexes 11 à 13. Au total, huit études évaluent la qualité de vie des enfants atteints de SMA (Annexe 11). Elles ont été menées entre 2015 et 2020 (période non renseignée dans l'étude Zamani *et al.* (163)) et rapportent, sur la base de scores validés, que la qualité de vie est significativement plus basse chez les enfants atteints de SMA par rapport à la population générale (Aksaralikitunti (164), Zamani (163)). L'étude américaine Belter *et al.* (165) rapporte un score PROMIS Fatigue SF plus élevé (compris entre 55 et 83) par rapport à la moyenne de la population générale de 50, traduisant une fatigue plus importante chez les patients atteints de SMA. De plus, l'étude López-Bastida *et al.* (166) rapporte en Espagne un score EQ-5D « tarif social » plus faible par rapport à la population générale (0,16 *versus* 0,987 – maximum 1) et par rapport à la population pédiatrique diabétique de type 1 (0,94), suggérant une forte détérioration de la qualité de vie liée à la santé chez les patients atteints de SMA.

La qualité de vie a également été décrite en fonction du type de SMA dans quatre études. Au total, trois n'ont rapporté aucune différence significative (163, 165, 167). Toutefois, l'étude Yao *et al.* (168) rapporte une meilleure qualité de vie chez les patients atteints de SMA de type III par rapport à ceux de type II (score PedsQL 64,89 *versus* 48,79, $p < 0,001$) et de type I (*versus* 43,63, $p < 0,001$). Dans l'étude Zamani *et al.* (163), aucune différence significative n'est par ailleurs rapportée entre le point de vue des enfants (auto-questionnaire) et celui des parents (questionnaire proxy).

Une étude européenne, Peña-Longobardo *et al.* (169) inclut 27 patients français atteints de SMA, d'âge moyen $6,19 \pm 6,13$ ans. Elle rapporte qu'ils ont, au même titre que les enfants SMA du Royaume-Uni, une qualité de vie plus basse que celle des enfants SMA allemands (score « tarif social » : 0,12 ; 0,17 et 0,53, respectivement, $p = \text{NR}$).

D'un point de vue méthodologique, ces données restent exploratoires car, selon les études, elles sont notamment descriptives, rétrospectives, monocentriques, avec des critères de jugement non hiérarchisés et/ou elles s'appuient sur de très faibles effectifs qui ne permettent pas de conclure avec certitude.

Au total, cinq études ont pris en compte le statut traité par les thérapies spécifiques SMA dans la qualité de vie des enfants atteints de SMA et en particulier l'utilisation du nusinersen (Annexe 12). Chez des enfants non dépistés à la naissance, la revue systématique de Landfeldt *et al.* (170) et l'étude Weaver *et al.* (171) ne rapportent pas de différence significative du traitement nusinersen sur la qualité de vie. Toutefois, dans cette dernière étude, on observe que la cohorte ayant le temps d'exposition au nusinersen le plus long (en phase de maintenance du nusinersen) rapporte une amélioration significative de la dimension « communication » de la qualité de vie (PedsQL communication : 43,3 à 54,2, $p = 0,041$). Cette amélioration partielle de la qualité de vie (une ou plusieurs dimension(s)) est également rapportée dans deux autres études (172, 173). D'un point de vue méthodologique, certaines limites comme le faible effectif de patients, leur hétérogénéité sont néanmoins à souligner dans ces études.

En Allemagne, la récente étude de Landfeldt *et al.* (174) rapporte que l'échantillon d'enfants atteints de SMA présente une bonne qualité de vie globale (score KIDSCREEN-27 compris entre 40 et 80), suggérant que les patients ajustent leur perception et leurs attentes de la qualité de vie liée à la santé. De plus, les scores KINDL pour les SMA de type I, de type II et de type III étaient respectivement d'environ 76,6, 76,7 et 60,4, suggérant que les enfants atteints de SMA dont les capacités motrices sont inférieures acceptent davantage leur handicap, tandis que les enfants SMA dont la fonction motrice est meilleure (bien qu'inférieure à celle des enfants sains) ont plus de problèmes d'acceptation vis-à-vis de leur handicap. Ces résultats restent toutefois exploratoires et leur interprétation est à prendre avec réserve, notamment au vu du faible effectif de patients ($n = 17$) dans l'étude.

Dans l'Annexe 13, sur les trois études retenues et comparant la qualité de vie d'enfants traités via une thérapie spécifique SMA par rapport aux enfants traités de manière conventionnelle, deux études (175, 176) ne rapportent aucune différence significative entre les enfants traités par nusinersen et les enfants non traités.

À noter cependant, ces deux études s'inscrivent dans un contexte de diagnostic clinique de la SMA.

L'étude Dangouloff *et al.* (177), menée dans trois pays européens dont la France, inclut 14 patients **diagnostiqués précocement** (DNN ou via la fratrie) et traités par nusinersen, onasemnogène abéparvovec ou risdiplam. Les données rapportent de meilleurs scores PedsQL GCS (93/100, $n = 4$), PedsQL NMM (86/100, $n = 4$), EQ-5D-VAS (79/100, $n = 1$) et HUI (1/1, $n = 3$) chez les patients traités diagnostiqués précocement par rapport aux groupes de patients symptomatiques traités et non traités, suggérant une meilleure qualité de vie que les deux autres groupes. Ces données indiquent un rattrapage de qualité de vie à la normale mais elles sont à prendre avec réserve car exploratoires, notamment au vu des effectifs très faibles ne permettant pas de conclure.

4.6.3. Conclusion sur le bénéfice individuel

En prenant en compte les données de la revue de littérature, les résultats préliminaires de l'étude pilote DEPISMA, les données du registre SMA France et les délibérations avec le groupe de travail, la HAS formule les constats suivants.

- La mise en place du DNN permettrait d'éviter les difficultés à établir un diagnostic chez les nouveau-nés atteints et réduirait l'errance diagnostique.
- Au vu de la perte progressive des neurones moteurs dans la SMA et compte tenu des résultats obtenus dans les études cliniques, le bénéfice individuel sera plus important si le traitement est initié en présymptomatique, permettant une amélioration sur la morbi-mortalité (amélioration de la survie, diminution du niveau de handicap et de dépendance et amélioration des fonctions neuromotrices).
- Une étude européenne, incluant plusieurs patients français, rapporte un bénéfice individuel du diagnostic précoce sur la qualité de vie des nouveau-nés SMA ayant reçu un traitement médicamenteux, bien que plusieurs limites soient à prendre en compte (effectif faible notamment).

Avis du GT

Les experts du GT sont d'accord avec les constats faits par la HAS. Par ailleurs, ils soulignent les points suivants.

- Le DNN de la SMA apporte un bénéfice individuel certain pour l'enfant dépisté atteint de la maladie.
- Le critère de jugement initialement prévu « *tenir assis 30 secondes sans appui des membres supérieurs* », rapporté dans plusieurs études cliniques, est à ce jour dépassé par la marche, la course et les activités motrices évoluées qui sont des capacités fonctionnelles acquises par les enfants traités en présymptomatique selon la littérature internationale.

5. Enjeux soulevés par l'évaluation

5.1. Enjeux économiques

Le DNN de la SMA représente un enjeu important dans les politiques de santé publique. En identifiant précocement les nourrissons atteints, le dépistage doit permettre une intervention présymptomatique avec des traitements modifiant l'histoire naturelle de la maladie et qui permettent de ralentir la progression de la maladie, améliorant ainsi les résultats cliniques. Cela peut aussi réduire les coûts associés aux hospitalisations fréquentes, aux soins médicaux spécialisés et aux dispositifs de soutien nécessaires pour les patients atteints de SMA à un stade avancé. Une prise en charge médicamenteuse des enfants à un stade précoce peut également avoir un impact positif sur les parents, traduit par une meilleure qualité de vie, de moindres impacts sur la vie professionnelle et une diminution de recours aux soins (troubles physiques ou psychiques – anxiété, dépression – liés au fardeau de la maladie, voire au décès de l'enfant atteint).

L'évaluation économique des différentes stratégies de santé est donc une étape importante pour éclairer les décideurs publics sur l'opportunité de mettre en place un programme de dépistage systématique afin d'optimiser les résultats cliniques et économiques, ainsi que l'équité d'accès au soin, pour les patients atteints de SMA.

Les traitements SPINRAZA (nusinersen) (178), ZOLGENSMA (OA) (179, 180) et EVRYSDI (risdiplam) (181) ont tous les trois fait l'objet d'une évaluation (deux évaluations pour ZOLGENSMA) par la HAS dans le cadre de leur demande de prise en charge, compte tenu de l'impact significatif de l'introduction de ces produits, aux prix revendus par les industriels, sur les dépenses de l'Assurance maladie. À titre informatif pour l'OA, l'impact budgétaire représentait selon les estimations publiées en 2020 une augmentation des dépenses de + 257 % sur 3 ans. L'introduction d'EVRYSDI entraînait, d'après les données de l'avis de 2017, un impact budgétaire cumulé sur 5 ans représentant une augmentation de 26,7 % (données non publiques pour SPINRAZA).

Au-delà des analyses antérieurement menées par la HAS dans le cadre du remboursement des traitements disponibles, il s'agit dans cette partie de présenter les études économiques, qu'elles soient d'estimation du fardeau économique de la SMA, du coût du dépistage ou des évaluations médico-économiques ayant comparé les pratiques actuelles avec la mise en place d'un programme de dépistage suivi de l'initiation plus précoce des traitements.

La recherche documentaire a identifié les études traitant de ces trois aspects économiques de la SMA. Au total, 20 études, dont trois revues systématiques de la littérature, ont été examinées, comme illustré dans la Figure 8. Le détail des études médico-économiques incluses est présenté dans le Tableau 24.

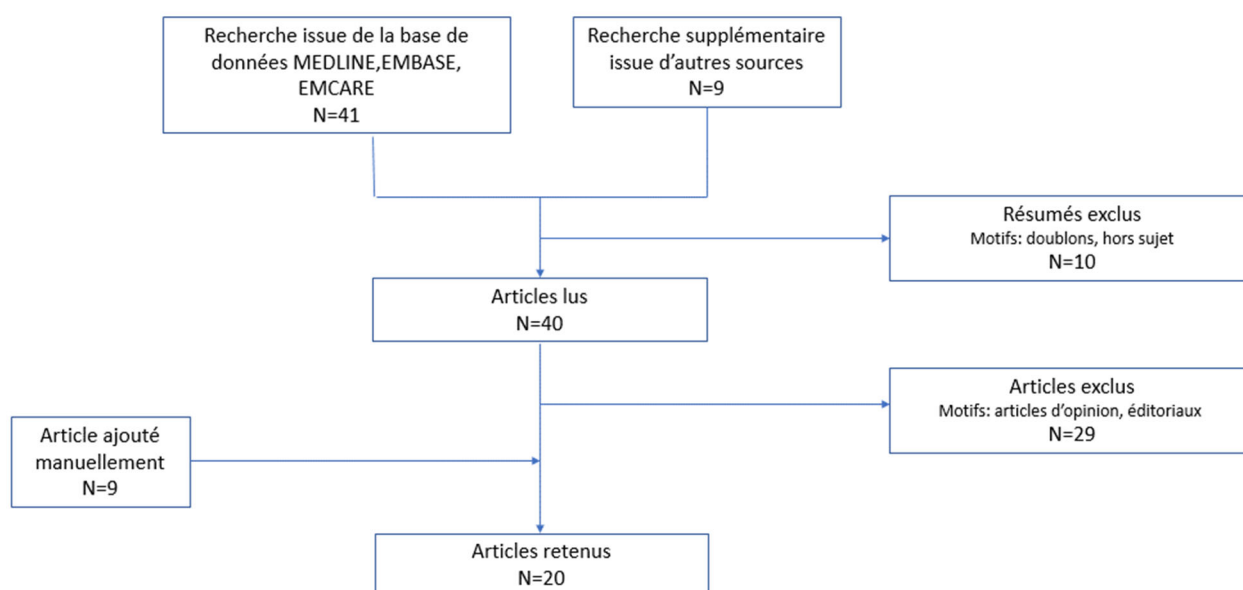


Figure 8. Diagramme de sélection des évaluations économiques du DNN de la SMA

5.1.1. Estimation du fardeau économique de la SMA à l'étranger et en France

Plusieurs études évaluant les coûts de la SMA non traitée ou traitée de façon tardive, c'est-à-dire après l'apparition des symptômes, dans les pays à revenu élevé, ont été identifiées. Une revue sélective de la littérature (RSL) a été retenue, notamment en raison des différences existant entre les pays en matière d'organisation et de financement de soins... Les résultats de ces études révèlent une variabilité des coûts en fonction du contexte et du type de SMA (SMA I, SMA II, SMA III et SMA IV). Une revue systématique de la littérature menée par Landfeldt *et al.* (182) a rapporté un coût direct médical annuel moyen par patient (hors coûts liés au nusinersen) variant entre 3 320 \$ (SMA III en Italie) et 324 410 \$ (SMA I aux États-Unis). Ce coût s'élevait à 25 880 \$ (SMA I-III en Espagne) et à 136 800 \$ (SMA I en Suède), tandis que les coûts indirects annuels moyens par patient étaient compris entre 9 440 \$ (SMA I en Allemagne) et 74 910 \$ (SMA I en Australie). En tenant compte du coût du nusinersen, le coût médical direct annuel par patient a été estimé à 1 000 280 \$ (SMA I) et à 1 109 060 \$ (SMA II–IV) aux États-Unis.

Une autre revue de la littérature réalisée par Dangouloff *et al.* (183) a identifié 8 études. Certaines études ont examiné uniquement les coûts directs des soins de santé, tandis que d'autres ont également pris en compte les coûts directs non médicaux liés à la maladie, tels que les modifications apportées aux véhicules et aux domiciles. Quelques études ont également évalué les coûts indirects, collectés à travers des questionnaires adressés aux familles, incluant les soins informels fournis par les parents et la perte de revenu du principal aidant résultant de l'absentéisme au travail. Deux études ont regroupé les coûts pour tous les types de SMA, tandis que pour les sept autres articles, les coûts ont été répartis par type de SMA.

Les coûts annuels moyens par patient de la SMA I, étaient variables allant de 75 047 \$ à 196 429 \$ par an. Les coûts annuels pour les formes plus tardives, à savoir SMA II, SMA III et SMA IV, qui étaient généralement regroupées dans les estimations des coûts de soins de santé, étaient également variables, allant de 27 157 \$ à 82 474 \$.

Une étude a évalué les coûts associés au traitement au nusinersen par rapport à l'absence de traitement. Le coût annuel total par patient atteint de SMA de type I a connu une baisse significative, passant de 142 386 \$ sans traitement à 95 820 \$ avec le nusinersen, excluant le coût du médicament. Les coûts du nusinersen inclus dans cette étude s'élevait à 907 665 \$ la première année, et à 457 889 \$ la deuxième année. Pour les patients atteints de SMA de type II, III et IV, les coûts hors médicament ont augmenté de 50 875 \$ à 79 012 \$ sans traitement par rapport au traitement. Cela suggère une réduction des coûts des soins de santé avec le nusinersen, mais cette interprétation doit être prudente car les coûts du médicament n'ont pas été pris en compte dans l'analyse. Il est nécessaire de comparer les coûts totaux des soins de santé, y compris les coûts des médicaments, pour obtenir une comparaison pertinente entre les médicaments actifs (comme le nusinersen et l'onasemnogène abéparavec) et les soins standards.

Une étude rétrospective menée dans la province de l'Alberta au Canada (184), sur la période 2000-2018 auprès de patients de moins de 18 ans identifiés avec une SMA, a rapporté un coût annuel moyen par patient au cours de la première année après le diagnostic de 29 774 \$ (écart-type : 38 407 \$) ; les hospitalisations représentaient 41,7 % de ces coûts (12 412 \$ [écart-type : 21 170 \$]), suivies des visites médicales à 32,3 % (9 615 \$ [écart-type : 13 054 \$]) et des visites ambulatoires à 26,0 % (7 746 \$ [écart-type : 9 988 \$]).

L'étude de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) (40) a rapporté les résultats d'une étude australienne conduite par Chambers (185) qui a estimé les coûts annuels supportés par les parents d'un enfant atteint de SMA selon le type. Le Tableau 23 présente les estimations réalisées pour l'année 2020, exprimées en dollars canadiens.

Tableau 23. Coûts annuels supportés par les parents d'un enfant atteint de SMA selon le type (\$CAD de 2020)

Catégorie	SMA I	SMA II	SMA III
Modification au domicile et véhicule	21 000 \$	46 000 \$	7 000 \$
Soins informels*	36 000 \$	43 000 \$	16 000 \$
Perte de revenu**	20 000 \$	50 000 \$	38 000 \$

* Les soins informels correspondent au temps passé en soutien à l'enfant, convertis en coût équivalent si le service était payable. ** La perte de revenu correspond à l'absentéisme au travail du fournisseur de soins primaires, calculé avec la méthode du capital humain.

Source : INESSS, 2021

Les coûts de modification au domicile et au véhicule pouvaient inclure des aménagements nécessaires pour répondre aux besoins spécifiques des patients, tels que l'installation de rampes d'accès et l'acquisition d'équipements de mobilité. Les coûts informels représentent les dépenses liées aux soins apportés par la famille ou les proches, comme l'aide à la toilette et à l'alimentation. Enfin, la perte de revenu reflète le manque à gagner des familles en raison de l'incapacité de travailler à plein temps due à la maladie.

Ces résultats soulignent les différences significatives dans les coûts associés aux soins et à la gestion de la vie quotidienne des patients selon le type de SMA.

Une récente étude menée par Toro *et al.* (2023) (186) a inclus les coûts des traitements prescrits pour 74 patients où 62 ont reçu du nusinersen et 12 ont reçu de l'OA. Les patients traités par le nusinersen ont présenté des coûts médicaux annuels liés à la SMA plus élevés (moyenne de 78 446 \$ pour le nusinersen contre 29 438 \$ pour l'OA; différence moyenne de 49 007 \$, $p < 0,05$) par rapport aux patients traités par l'OA. Les patients traités par l'OA ont supporté des coûts pharmaceutiques liés au traitement de la SMA plus élevés que les patients traités par nusinersen (moyenne de 2 241 875 \$ pour l'OA contre 693 191 \$ pour le nusinersen ; différence moyenne de 1 548 684 \$, $p < 0,05$).

Les études évaluant le fardeau économique de la SMA en France sont limitées. Une seule étude, identifiée dans la revue de la littérature de Landfeldt *et al.* (182) dans une perspective comparative avec l'Allemagne et le Royaume-Uni, a rapporté un coût annuel moyen associé à la SMA de 32 042 € en France. Les coûts directs médicaux représentaient 14,58 % du coût total associé à la SMA, tandis que les coûts directs non médicaux représentaient 85,42 %. Parmi ces derniers, les soins informels prodigués par les proches constituaient le poste de dépense le plus élevé.

Deux autres études (Tetafort *et al.* (187), Beziz *et al.* (188)) non publiées ont été examinées. La première a mobilisé les données du PMSI des années 2014 et 2015 de 183 patients identifiés et a révélé que le coût annuel de la prise en charge associée à la SMA infantile s'élevait à 1,8 million d'euros en 2015. Le coût moyen des hospitalisations pour un patient était de 13 400 €, avec une fourchette allant de 226 € à 111 200 €. 48 % de ce coût était attribué aux soins aigus, 45 % aux soins de rééducation et 7 % aux séjours à domicile.

La deuxième étude a utilisé les données du SNDS de tous les patients enregistrés pour une SMA (1 et 2+) entre 2014 et 2018. Les conclusions de l'étude révèlent que les coûts mensuels moyens d'un point de vue collectif étaient de 11 854 € et de 5 344 € pour les patients atteints de SMA1 et SMA2+, respectivement. En excluant les coûts liés aux médicaments, ces coûts s'élevaient à 4 226 € (SMA 1) et à 1 572 € (SMA 2+). Ces derniers étaient principalement dus aux hospitalisations et aux coûts des dispositifs médicaux.

Il ressort de ces études que les coûts de prise en charge de la SMA non traitée ou traitée de façon tardive, notamment les soins informels et les traitements, sont importants. Jusqu'à présent, peu d'études évaluant les coûts de la prise en charge de la SMA en France ont été réalisées, et il est donc nécessaire de mener davantage d'études indépendantes pour mieux cerner le fardeau économique de cette maladie.

5.1.2. Estimation du coût du dépistage néonatal à l'étranger et en France

À l'instar des études de coûts de la SMA, le coût du DNN de la SMA n'a pas fait l'objet d'une littérature bien fournie. Les quelques études conduites jusqu'à présent dans le contexte des pays à revenu élevé ont rapporté des coûts variables d'une étude à l'autre en fonction des différents postes de dépenses (personnel, matières et fournitures consommées, amortissement...) inclus dans les estimations réalisées. De plus, la technique utilisée et le nombre de maladies concernées par le dépistage impactent la structure du coût. Par ailleurs, l'ajout d'un examen confirmatoire fait augmenter le coût du dépistage.

Le coût par examen de dépistage varie considérablement selon les différentes sources. Des études telles que celle de Jalali *et al.* (189) ont rapporté un coût de 2,51 €, tandis que d'autres, comme celle de l'INESSS (2021) (40), ont signalé un coût plus élevé, de 7,26 €. Cependant, une analyse plus récente menée par Weidlich *et al.* (190) révèle que l'ajout d'un examen confirmatoire entraîne une augmentation supplémentaire du coût unitaire de 1,42 €, portant ainsi le coût total à 6,82 €. Cette variabilité des coûts souligne l'importance d'une évaluation minutieuse des facteurs influençant le coût du dépistage. Par ailleurs, l'étude de l'INESSS (40) a rapporté des coûts de 33 248 € par cas détecté, 614 129 € par cas supplémentaire détecté et 22 296 € par mois de retard diagnostique évité.

Le déploiement de l'étude pilote dans la communauté Wallonie-Bruxelles en Belgique a coûté 3 € par examen de dépistage (82). Actuellement, le dépistage de la SMA bénéficie d'un financement officiel des autorités publiques belges, estimé à environ 5 € par nouveau-né. En pratique, il n'existe pas de montant spécifique déterminé par maladie dépistée, mais plutôt une somme globale pour les 19 maladies dépistées dans la région Wallonie-Bruxelles. Les 5 € mentionnés représentent en réalité l'augmentation du financement obtenu à la suite de l'inclusion du dépistage de la SMA dans le programme officiel.

Tableau 24. Caractéristiques des études de coût retenues

Références et pays	Type d'étude	Coût moyen annuel	Type de coût/Perspective adoptée	Sources de données	Financement
Dangouloff et al., 2021 (183) USA, Espagne, France, Australie, Allemagne et UK	RSL (9 études ACM)	<ul style="list-style-type: none"> – 75 045 \$ SMA – 196 429 \$ SMA 1 – 27 157 \$-82 474 \$ SMA 2, 3, 4 	<ul style="list-style-type: none"> – CDM - CDNM et CI – Système de santé et sociétale 	Système de soins et Assurance maladie	Labos, associations, public, non
Peña-Longobardo et al., 2020 (169) Europe	ACM	<ul style="list-style-type: none"> – RU : 54 295 \$ (1,70 fois le PIB par habitant), 32 042 \$ en France (1,02 le PIB/hab) et 51 983 \$ (1,40 fois le PIB par habitant) en Allemagne – France : 27 enfants – Coûts informels : 80 % 	CD + CDNM Sociétale	Système de soins et questionnaires	Biogen
Toro et al., 2023 (186) USA	ACM	<ul style="list-style-type: none"> – Coûts médicaux annuels SMA : 78 446 \$ Spinraza vs 29 438 \$ Zolgensma – Coûts pharmaceutiques : 2 241 875 \$ Zolgensma contre 693 191 \$ Spinraza 	<ul style="list-style-type: none"> – CDM avec traitements – Payeur 	Données de remboursement 2017-2021 (HealthVerity)	Novartis
Chen et al., 2023 (184) Alberta, Canada	– ACM	<ul style="list-style-type: none"> – Coût moyen : 29 774 \$ (écart-type : 38 407 \$) – Hospitalisations (12 412 \$ [écart-type : 21 170 \$]) – Visites médicales (9 615 \$ [écart-type : 13 054 \$]) – Visites ambulatoires (7 746 \$ [écart-type : 9 988 \$]) 	<ul style="list-style-type: none"> – CDM – Système de santé 	Données administratives (2010-2018)	Roche
Boemer et al., 2019 (191) Wallonie-Bruxelles (Belgique)	ACM	Coût : 3 € par dépistage	<ul style="list-style-type: none"> – Coût matériel, réactifs et personnel – Système de santé 	Système de soins	Consortium (Biogen, AveXis, ABMM et communauté Wallonie-Bruxelles)

Références et pays	Type d'étude	Coût moyen annuel	Type de coût/Perspective adoptée	Sources de données	Financement
HIQA, 2023 (192) (2 Europe, 1 USA, 1 Canada et 1 Australie)	ACM	<ul style="list-style-type: none"> – Coût dépistage : 2,51-7,26 € – Coût test confirmatoire : 1,42-1,7 € – Coût total : 3,93-8,73 € 	<ul style="list-style-type: none"> – Coût matériel, réactifs et personnel – Système de santé 	Système de soins	Labos, OBNT, non

ACM : analyse coût de la maladie ; RSL : revue systématique de la littérature ; CDM : coûts directs médicaux ; CDNM : coûts directs non médicaux ; CI : coûts informels ; DNN : dépistage néonatal ; NP : non précisé ; OBNT : organisation à but non lucratif ; PIB : produit intérieur brut ; RU : Royaume-Uni.

Estimation du coût du dépistage en France : étude pilote DEPISMA

En France, une évaluation du coût du dépistage a été réalisée dans le cadre de l'étude pilote DEPISMA (21, 50). La Figure 9 illustre la répartition des coûts par poste de dépenses. Le coût global s'élève à 21,3 euros par buvard, dont près de la moitié, soit 10,2 euros par buvard, est attribuée aux coûts de recherche. Ces derniers devraient être éliminés en cas de déploiement dans les soins de routine. Les frais liés au buvard lui-même et à son envoi sont de 2,1 euros par patient et devraient également être absorbés en partie dans les soins courants, puisque ces charges financières pourraient potentiellement être mutualisées avec les programmes de dépistage déjà existants.

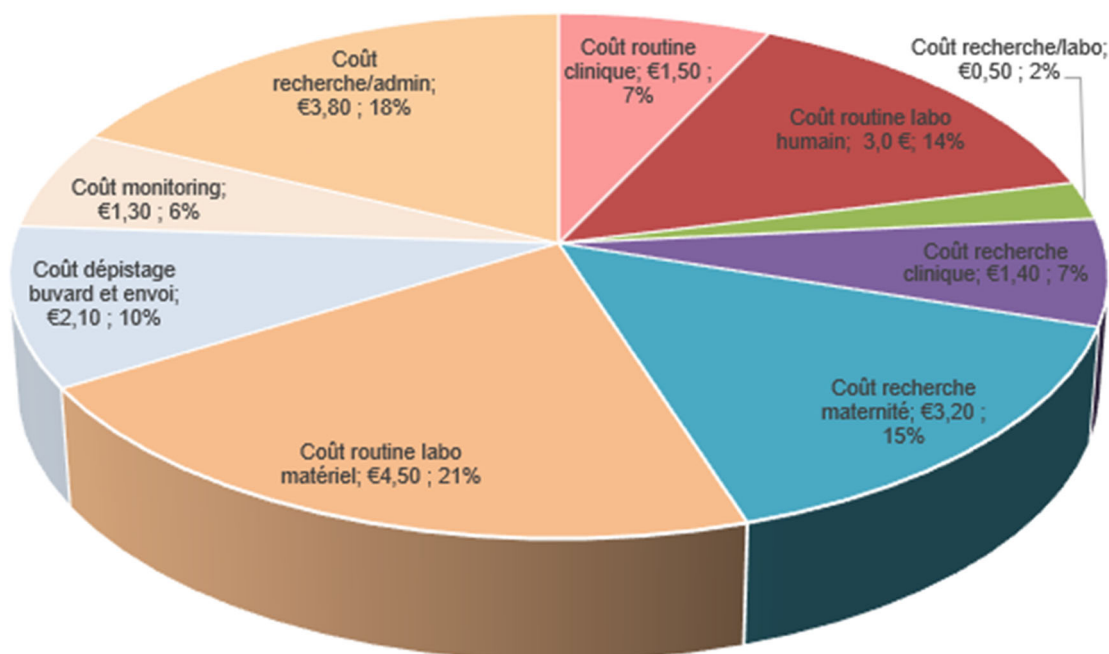


Figure 9. Répartition des coûts du dépistage de la SMA dans le programme DEPISMA

Source : rapport intermédiaire DEPISMA (2024)

Le coût unitaire du dépistage de la SMA est estimé à 4,5 euros. L'ajout du dépistage du déficit immunitaire combiné sévère (DICS), en supposant un dépistage concomitant, portera le coût unitaire à 9 euros. Au 22/01/2024, le nombre de naissances dépistées était de 60 984. Au total, cinq cas se sont révélés positifs, ce qui signifie qu'il y a eu 12 196 dépistages pour 1 cas de SMA. En s'appuyant sur un coût unitaire par examen estimé à 4,5 euros, le coût par cas détecté s'élève à 54 885 €.

En prenant en compte le coût unitaire de l'examen de dépistage de la SMA, il est possible de calculer le coût annuel pour les 700 000 naissances enregistrées chaque année en France. Ainsi, le coût total s'élèverait à 3,15 millions d'euros. Toutefois, il est important de noter que le programme national pourrait également inclure le dépistage du DICS, recommandé par la HAS en 2022 (5). Dans ce cas, le coût total du dépistage de la SMA et du DICS atteindrait 6,3 millions d'euros.

5.1.3. Les évaluations médico-économiques comparant le dépistage néonatal suivi des traitements avec l'absence d'intervention

La recension des travaux de la littérature a permis l'identification de quelques études comparant le DNN suivi de l'administration de traitements avec l'absence d'intervention (Tableau 25). Au total, quatre revues systématiques ont été conduites sur le sujet (Dangouloff *et al.* (183) ; Paracha *et al.* (193) ; Yang *et al.*, 2022 et *Health Information and Quality Authority* (HIQA) (192)). Seule l'étude menée par l'HIQA, plus récente, est synthétisée. Cette revue systématique de la littérature (RSL) a répertorié les dernières publications portant sur les évaluations économiques de la SMA. En plus de cette synthèse, deux articles individuels (Dangouloff *et al.* (194) et Shih *et al.* (195)), non inclus dans cette RSL, ont été exploités.

L'évolution des stratégies de traitement au fil du temps, les variations dans les approches méthodologiques, et dans une moindre mesure, le coût de l'utilisation des ressources, les valeurs d'utilité et l'incidence de la SMA ont contribué à une gamme extrêmement large de résultats en matière de coût par QALY gagnée.

Focus sur l'étude de l'HIQA (2023)

La RSL conduite a permis la sélection de cinq évaluations économiques répondant aux critères d'inclusion retenus. Quatre études sont des analyses coût-utilité (ACU) et une étude de type coût-efficacité (ACE). L'évaluation de la qualité méthodologique des études incluses a été réalisée à l'aide de la liste *Consensus on Health Economics Criteria* (CHEC). Les seuils de disposition à payer (DAP) de 20 000 € et 45 000 € par QALY gagnée ont été adoptés comme points de référence pour orienter l'interprétation des résultats.

Analyses coût-efficacité (ACE)

L'ACE réalisée par l'INESSS (40) a rapporté des RDCR différents en fonction de la mesure de résultat utilisée. Dans cette analyse d'efficience, les résultats sont exprimés à travers trois mesures principales : le coût par cas supplémentaire détecté, le coût par cas dépisté, et enfin le coût par mois de réduction du délai du diagnostic. Ce délai est défini comme étant la période écoulée entre l'apparition des premiers symptômes et la confirmation du diagnostic de la SMA.

L'étude a rapporté un coût par cas supplémentaire détecté de 614 129 €, tandis que le coût par cas dépisté était de 133 248 €. L'expression du résultat en termes de potentiel de réduction du temps de diagnostic par rapport à la prise en charge standard a donné le RDCR le plus favorable à 22 296 € par mois de réduction du délai du diagnostic. Il convient de mentionner qu'il n'y avait pas de seuil de DAP accepté pour permettre l'interprétation des conclusions de l'ACE exprimant les résultats en termes d'unités naturelles uniques (coût par cas détecté), ce qui pose des défis pour leur utilisation dans la prise de décision.

L'analyse d'efficience comporte une part considérable d'incertitude en raison du caractère rare de la maladie et du déficit de données sur les populations d'intérêt (patients en phase symptomatique ou présymptomatique). Une analyse de sensibilité probabiliste du modèle d'efficience a été conduite par simulations de Monte-Carlo. L'analyse d'efficience comporte un niveau d'incertitude paramétrique important, nécessitant 2,3 M\$ par cas supplémentaire pour que 90 % des 10 000 simulations soient inférieures ou égales à ce seuil, contrairement à seulement 42 % pour un résultat de 614 129 € par cas supplémentaire détecté.

L'étude de l'INESSS (40) comporte plusieurs limites, notamment l'utilisation des outils génériques validés chez les adultes pour évaluer la qualité de vie chez les enfants. L'efficacité du traitement évaluée par des mesures spécifiques comme l'atteinte de la position assise pourrait ne pas refléter tous les

changements, notamment des complications irréversibles de la fonction bulbaire, qui ne sont pas quantifiables avec les outils génériques de collecte de données sur la qualité de vie. De plus, l'étude n'a pas pris en compte les effets du dépistage et du traitement précoce sur la qualité de vie des patients atteints de SMA et de leur famille. Par ailleurs, des synergies importantes ont été identifiées avec deux autres maladies dépistables utilisant le même équipement : le DICS et l'agammaglobulinémie liée à l'X (XLA). Étant donné l'incidence de ces deux maladies, environ 80 % des cas détectés par cette technologie seraient des cas de SMA. Actuellement, le DICS et la XLA ne sont pas dépistés au Québec, donc tous les coûts associés au déploiement de cette nouvelle méthode de dépistage concernent la SMA.

Les analyses coût-utilité (ACU)

Deux des quatre études répertoriées ont été menées en Europe (190, 196) tandis qu'une a été réalisée en Australie (197) et une autre aux États-Unis (189). Toutes les études incluses étaient des évaluations économiques fondées sur des modèles. Trois d'entre elles ont rapporté les résultats à la fois en termes d'analyse d'utilité (ACU) et d'analyse coût-efficacité (ACE) (189, 190, 196), tandis qu'une seule a présenté les résultats exclusivement en matière de coût par QALY gagnée (197). Parmi les quatre études, deux ont été financées par les laboratoires pharmaceutiques qui produisent les traitements dédiés à la SMA.

Les quatre ACU ont toutes fait l'hypothèse qu'un traitement précoce serait associé à de meilleurs résultats cliniques. Cette hypothèse repose sur des données d'efficacité à court terme provenant d'essais cliniques portant sur l'atteinte des étapes du développement moteur de l'enfant. Bien que les données soient limitées, il existe des indications que des résultats cliniques améliorés sont possibles avec un traitement en phase présymptomatique.

Les études examinent les coûts et les effets à long terme (≥ 60 ans) d'un programme de dépistage néonatal de la SMA, incluant dépistage et traitement des cas diagnostiqués, par rapport à une stratégie sans dépistage, fondée uniquement sur l'examen clinique. Trois des quatre études (190, 196, 197) ont utilisé un arbre de décision pour modéliser les résultats du dépistage, suivis d'un modèle de Markov pour projeter les résultats de santé à long terme et les coûts associés après le diagnostic. Dans une étude, seule la structure du modèle de Markov a été utilisée (189).

Les modèles de Markov ont pris en compte les états de santé fondés sur les étapes de développement moteur brutes, conformément aux résultats des essais cliniques. Étant donné l'absence de données d'efficacité à long terme, les résultats liés aux étapes de développement moteur à court terme ont été extrapolés sur toute la durée de vie. Les auteurs ont supposé que les étapes de développement moteur atteintes à la fin des essais cliniques seraient maintenues jusqu'au décès, en raison de l'absence de preuves indiquant une diminution de l'expression de la protéine *SMN2* avec le temps (190, 196). Deux des quatre études (190, 196) ont adopté la perspective du système de santé, tandis que les deux autres (189, 197) ont considéré une perspective sociétale dans leurs analyses.

Synthèse des résultats des ACU

Les études ont appliqué différentes stratégies de traitement, paramètres d'entrée ou hypothèses fondées sur les preuves disponibles au moment de l'analyse, des données du contexte local ou des opinions d'experts en l'absence de preuves empiriques. Par conséquent, les résultats des études incluses ne sont pas directement comparables.

Quatre études ont exprimé les résultats en termes de coût par QALY gagnée. Comparés à l'absence de dépistage et au diagnostic clinique, le DNN de la SMA et le traitement ultérieur étaient efficaces dans deux études (190, 196). Dans une étude, le DNN avec traitement par Spinraza n'était pas considéré comme coût-efficace par rapport au diagnostic clinique et au traitement ultérieur à un seuil de

DAP de 45 000 € par QALY (189). Enfin, dans une étude, le RDCR variait entre inefficace et efficace en fonction de la stratégie de traitement (197). La stratégie de traitement a exercé une influence considérable sur l'efficacité d'un programme de dépistage néonatal de la SMA par rapport à l'absence de dépistage et au traitement après le diagnostic clinique. Dans deux études, où l'on supposait qu'une proportion importante de patients identifiés par le dépistage serait traitée par Zolgensma, le DNN était considéré comme efficace sur un horizon temporel à vie (190, 196). Dans une étude, où le Spinraza était le seul traitement disponible, le DNN de la SMA était considéré comme inefficace (189). Dans cette étude, l'efficacité estimée de l'intervention dépendait fortement du prix par dose de Spinraza (voir l'analyse de scénario). Une ACE réalisée dans le contexte australien présentait six stratégies de traitement différentes dans l'analyse de base. Dans une analyse, par rapport à l'absence de dépistage néonatal et au traitement par Spinraza, le dépistage néonatal et le traitement par Spinraza étaient considérés comme inefficaces sur un horizon temporel à vie avec un RDCR ajusté de 307 746 € par QALY (197). Dans une deuxième analyse, le dépistage néonatal et le traitement ultérieur par thérapie génique dominaient l'absence de dépistage néonatal et le traitement par Spinraza (c'est-à-dire qu'ils étaient moins coûteux et plus efficaces). L'analyse rapportait également une comparaison directe entre différentes options de dépistage néonatal, le dépistage néonatal et la thérapie génique étant considérés comme efficaces par rapport au dépistage néonatal et au traitement par Spinraza. Cette étude illustre que l'efficacité d'un programme de dépistage néonatal de la SMA dépend fortement du coût des traitements disponibles.

Il est également pertinent de souligner que le gain estimé de qualité de vie par enfant diagnostiqué avec la SMA est significatif. Une analyse coût-efficacité réalisée aux Pays-Bas a estimé que le dépistage néonatal de la SMA et le traitement ultérieur étaient associés à un gain de 19 années de vie ajustées par la qualité (QALY), par rapport à l'absence de dépistage néonatal et au traitement post-symptomatique (196). Dans une étude, l'utilisation d'un seuil différent pour les maladies ultra-rares (500 000 \$ par QALY) a rendu le dépistage néonatal de la SMA et le traitement ultérieur efficaces dans la plupart des simulations (189), tandis qu'ils étaient considérés comme inefficaces selon le seuil de coût par QALY de référence aux États-Unis, soit 50 000 \$.

Analyses de sensibilité et de scénario

Trois des quatre analyses conduites ont inclus les résultats de l'analyse de sensibilité univariée (190, 196, 197). Parmi celles-ci, les conclusions ont été robustes face à des variations de tous les paramètres examinés dans deux études (190, 196). Cependant, dans une étude menée en Australie, les résultats ont montré une sensibilité particulière au coût du traitement par nusinersen (197). Les variations les plus significatives des RDCR estimés ont été observées en raison de l'incertitude liée à l'incidence de la SMA (197), les valeurs d'utilité (190, 196), l'utilisation des ressources dans l'état de santé assis (190, 196), ainsi que les coûts associés à la gestion de la maladie, notamment les ressources utilisées pour les patients sous ventilation (190) et le traitement pharmacologique (197).

Les quatre études ont toutes présenté des analyses de scénario. Deux études menées en Europe ont conclu que les résultats étaient généralement robustes dans ces analyses (190, 196). Trois études (189, 196, 197) ont examiné l'impact des coûts de traitement sur le RDCR dans les analyses de scénario, mettant en évidence l'influence significative du coût du nusinersen dans deux d'entre elles (189, 196). L'étude menée dans le contexte américain a estimé à 18 000 € (DAP de 40 000 €/QALY) le prix seuil auquel le traitement par nusinersen serait considéré efficace, soit moins d'un cinquième du prix du marché estimé au moment de l'analyse (189).

L'étude conduite dans le contexte néerlandais a révélé que les scénarios qui combinent les deux traitements ont démontré que le dépistage néonatal est efficace, avec un RDCR de 20 727 € et 15 792 € par QALY gagnée. En revanche, l'étude menée en Australie a révélé que le dépistage et le traitement

par l'OA resteraient coût-efficaces (RDCR ajusté de 12 598 € par QALY) en comparaison avec la prise en charge par le nusinersen même si le prix de l'OA était fixé à la limite supérieure présumée (1,3 million €).

Les études de Dangouloff *et al.* (2024) et Shih *et al.* (2022)

Deux articles individuels ne figurant pas dans la RSL, l'un étant publié récemment et l'autre en 2022, ont été exploités. L'étude de Dangouloff *et al.* (194) a examiné l'efficacité du DNN suivi d'un traitement (OA, nusinersen ou risdiplam) par rapport à l'administration d'un traitement sans dépistage dans le contexte belge, en utilisant des données de vie réelle. Ces données ont englobé des mesures de qualité de vie, des coûts et du développement moteur provenant de 12 patients repérés par dépistage et 43 patients identifiés par leurs symptômes.

Les résultats de l'étude ont montré que le dépistage est lié à des coûts de santé légèrement supérieurs (6 858 061 euros contre 6 738 120 euros), mais à un nombre plus élevé d'années de QALY (40,95 contre 20,34) par rapport à l'absence de dépistage. Cela a entraîné un RDCR de 5 820 euros par QALY gagnée. Le dépistage s'est avéré être la meilleure stratégie dans une perspective sociétale, avec des coûts incrémentiels négatifs de - 14 457 euros et 20,61 QALY ; lors de la prise en compte des coûts informels des aidants, les coûts incrémentiels étaient de - 74 353 euros et 27,51 QALY respectivement. Lorsque les parents choisissaient le traitement, les résultats révèlent des coûts incrémentiels négatifs de - 2 596 748 euros et 20,61 QALY. *In fine*, le DNN de la SMA combiné à un traitement précoce s'est avéré efficient par rapport au traitement tardif après le diagnostic clinique, et il s'est révélé être la meilleure stratégie lorsque la perspective sociétale, la charge pour les aidants et les préférences des parents étaient prises en considération.

Dans toutes les analyses de sensibilité déterministes effectuées, le RDCR était en dessous de 60 000 euros par QALY gagnée, ce qui suggère que le dépistage néonatal pourrait être considéré comme coût-efficace. L'efficacité était particulièrement sensible à la perspective sociétale et au choix du traitement. L'analyse de sensibilité probabiliste indiquait que le dépistage néonatal avait une probabilité de 100 % d'être efficient à partir d'un seuil de 20 000 euros par QALY gagnée.

L'étude présentait certaines limites, telles que le manque de recul du fait de la nouveauté du programme de dépistage en Belgique (mis en place en 2018), la faible taille de l'échantillon et le suivi à court terme des patients. Des incertitudes subsistent concernant les conséquences du traitement, y compris les effets sur l'évolution motrice et la survie. Par conséquent, il est indispensable de recueillir des données à long terme pour mieux évaluer l'hétérogénéité de l'évolution des patients et mettre en place un registre des patients atteints de SMA pour des évaluations économiques basées sur des données de vie réelle. En conclusion, l'étude montre que le DNN de la SMA, combiné à l'un des trois traitements, entraîne des améliorations significatives des résultats de santé, ce qui confirme son efficacité.

Une étude de Shih *et al.* (195) conduite en Australie a évalué les coûts et les résultats de santé associés à l'introduction du dépistage néonatal universel pour les DICS et la SMA, en générant des mesures d'efficacité et d'impact budgétaire. Des modèles analytiques décisionnels imbriqués avec des simulations de Markov ont été testés. La perspective du payeur et un horizon temporel de 60 ans ont été adoptés. Les résultats de cette étude ont révélé que le dépistage de chaque nouveau-né suivi d'un diagnostic des DICS et d'un traitement par transplantation précoce de cellules souches hématopoïétiques, ainsi que d'un diagnostic de la SMA suivi d'un traitement par thérapie génique entraînerait un gain de 95 QALY pour 100 000 nouveau-nés, et induirait des économies de coûts estimées à 8,6 millions \$US.

Le budget total sur une période de 5 ans pour le futur programme de dépistage néonatal incluant les DICS et la SMA coûterait 80 millions \$US pour dépister et traiter les cas détectés par dépistage avec une thérapie génique et une HSCT précoce ; comparé à un budget total sur 5 ans sans dépistage néonatal pour le DICS et la SMA de 45 millions \$US pour traiter les cas détectés cliniquement avec une HSCT tardive et le nusinersen. Un montant supplémentaire de 35 millions de dollars serait nécessaire au cours des 5 premières années de fonctionnement du programme de dépistage néonatal, principalement pour financer un traitement unique précoce avec une thérapie génique, estimé à 1,54 million \$US par enfant.

L'analyse de sensibilité probabiliste indique que 97 % des résultats simulés sont considérés comme efficaces par rapport aux seuils de disposition à payer couramment utilisés. L'efficacité est sensible à l'incidence des DICS et de la SMA ainsi qu'aux prix des traitements. L'introduction du dépistage combiné du DICS et de la SMA (test jumeau) est considérée comme la meilleure stratégie à long terme, tant d'un point de vue clinique qu'économique. Elle permet non seulement de réaliser des économies pour le financeur, mais également d'améliorer la qualité de vie et de sauver des vies.

Les modélisations effectuées ont mobilisé les données cliniques à court terme disponibles. En conséquence, il était inévitable de supposer des probabilités de transition constantes entre les états de santé sur l'ensemble du processus de Markov, ce qui implique que les avantages du traitement se poursuivent au-delà des résultats observés disponibles. De surcroît, la qualité de vie est complexe à évaluer dans un contexte thérapeutique en évolution, surtout chez les jeunes enfants. Devant cette situation, des valeurs d'utilité substitutives provenant de patients plus âgés atteints de SMA ont été utilisées. Cela peut sous-estimer le gain en QALY car un développement significatif de la fonction motrice a été observé chez les jeunes patients traités par la thérapie modifiant la maladie. Enfin, l'analyse a été menée du point de vue du payeur de soins de santé, excluant ainsi les coûts sociétaux liés aux pertes de productivité. De plus, les coûts médicaux de la SMA dans le modèle peuvent être surestimés.

Tableau 25. Caractéristiques des évaluations médico-économiques retenues

Références et contexte	Type d'étude/Taille de la population	Stratégies comparées	Taux d'actualisation, horizon temporel et perspective	Seuil de coût-efficacité officiel ou choisi par les auteurs**	Résultats (années de vie gagnées (AVG) – QALY gagnées, RDCR, économies de coûts...)	Financement
HIQA, 2023 (192) Velikanova <i>et al.</i> , 2022 (196), Pays-Bas	<ul style="list-style-type: none"> – ACU et ACE – Arbre de décision et modèle de Markov – Calculs pour cohorte de 169 680 de nn de 2019 	DNN SMA avec traitement en phase présymptomatique (Spinraza et Zolgensma) vs traitement post-symptôme sans DNN	<ul style="list-style-type: none"> – Ta : coûts : 4 % résultats : 1,5 % – Ht : 100 ans – Pa : Sécurité sociale 	20 000 €	<ul style="list-style-type: none"> – AVG : np – 320 QALY – Les coûts évités = 37 764 \$/QALY, soit 12 014 949 \$ annuels 	Novartis Gene Therapies, Inc
Jalali <i>et al.</i> , 2020 (189) États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> – ACU et ACE – Modèle de Markov 	Aucun DNN et aucun traitement <i>versus</i> : 1. DNN sans traitement nusinersen 2. Aucun DNN et traitement nusinersen 3. DNN et traitement nusinersen	<ul style="list-style-type: none"> – Ta : 3 % – Ht : vie entière – Pa : sociétale 	50 000 \$	1. Dominant 2. RDCR1 = 508 481 \$/AVG et RDCR2 = 522 118 \$/QALY 3. RDCR1 = 193 867 \$/AVG et RDCR2 = 199 510 \$/QALY	NP
Shih <i>et al.</i> , 2021 (197) Australie (programme pilote NBS de Nouvelle-Galles du Sud)	<ul style="list-style-type: none"> – ACU – Modèle de Markov 	<ul style="list-style-type: none"> – DNN et traitement présymptomatique par nusinersen vs traitement par nusinersen sans dépistage – DNN et traitement précoce par Zolgensma vs traitement par nusinersen sans DNN 	<ul style="list-style-type: none"> – Ta : 3 % coûts et résultats – Ht : 5 ans + vie entière – Pa : sociétale 	50 000 \$ AUD	<ul style="list-style-type: none"> – RDCR = 513 000 \$ AUD/QALY – Dominant 	Luminesce Alliance (OBNL)
Weidlich <i>et al.</i> , 2023 (190) Angleterre et Pays de Galles	<ul style="list-style-type: none"> – ACU – Arbre de décision et modèle de Markov 	DNN et traitement (présymptomatique ou symptomatique) vs pas de DNN (phase symptomatique et traitement)	<ul style="list-style-type: none"> – Ta : 3,5 % coûts et résultats – Ht : 100 ans – Pa : système de santé 	20 000 £, 30 000 £ et 100 000 £	Dominant	Novartis Gene Therapies, Inc

Références et contexte	Type d'étude/Taille de la population	Stratégies comparées	Taux d'actualisation, horizon temporel et perspective	Seuil de coût-efficacité officiel ou choisi par les auteurs**	Résultats (années de vie gagnées (AVG) – QALY gagnées, RDCR, économies de coûts...)	Financement
Dangouloff <i>et al.</i> , 2024 (194) Belgique (Wallonie-Bruxelles)	<ul style="list-style-type: none"> – ACU – Modèle de Novo (ICER) – Modèle de Markov 	Traitement sans DNN vs traitement avec DNN	<ul style="list-style-type: none"> – Ta : coûts : 3 % résultats : 1,5 % – Ht : vie entière – Pa : système de santé et sociétale 	20 000 €	<ul style="list-style-type: none"> – Système santé : RDCR = 5 820 €/QALY – Sociétale : dominant 	Non
Shih <i>et al.</i> , 2022 (195) Australie	<ul style="list-style-type: none"> – ACU – Modèle de Markov 	DNN et thérapie génique vs nusinersen sans dépistage	<ul style="list-style-type: none"> – Ta : 3 % coûts et résultats – Ht : 5 ans et 60 ans – Pa : financeur (gouvernement) 	50 000 \$ AUD	<ul style="list-style-type: none"> – 5 ans : 495 506 \$/QALY – 60 ans : dominant 	Luminesce Alliance (OBNL)
INESSS, 2021 Canada	<ul style="list-style-type: none"> – ACE 	<ul style="list-style-type: none"> – DNN vs repérage clinique 	<ul style="list-style-type: none"> – Ta : 1,5 % – Ht : 5 ans – Pa : système de santé 	NA	<ul style="list-style-type: none"> – RDCR (par cas additionnel) : 931 000 \$CAD – RDCR : 202 000 \$CAD (par cas dépisté) – RDCR = 33 800 \$CAD (par mois d'errance diagnostique évité) 	Non

ACE : analyse coût-efficacité ; ACU : analyse coût utilité ; AVG : année de vie gagnée ; DNN : dépistage néonatal ; nn : nouveau-nés ; NP : non précisé ; OBNT : organisation à but non lucratif ; QALY : *quality-adjusted life year* (année de vie en bonne santé en français) ; RDCR : résultat différentiel coût-résultat ; ratio incrémental coût/efficacité (ICER en anglais) ; Ta : taux d'actualisation ; Pa : perspective adoptée.

Plusieurs évaluations économiques menées dans des pays à revenu élevé ont montré l'efficacité du dépistage néonatal de la SMA, suggérant ainsi la pertinence de l'inclure dans les programmes nationaux de dépistage. En France, un registre est mis en place depuis 2020²² correspondant à l'année où le nusinersen est pris en charge par la collectivité. Les seules données disponibles sont issues du projet DEPISMA et qui ne concernent que l'estimation du coût de l'examen de dépistage. Par conséquent, il n'est pas possible de conduire une étude médico-économique dans le contexte français.

5.1.4. Conclusion sur les enjeux économiques

En prenant en compte les données de la revue de littérature, les résultats préliminaires de l'étude pilote DEPISMA et les délibérations avec le groupe de travail, la HAS formule les constats suivants.

- Les coûts associés à la SMA varient sensiblement en fonction du type de SMA et du pays, avec des coûts médicaux directs annuels allant de 3 320 \$ à 324 410 \$ par patient. Les coûts directs non médicaux, les coûts informels et les pertes de productivité représentent jusqu'à 85 % du coût total.
- En France, les études sur les coûts de prise en charge de la SMA sont très limitées, d'où l'importance de mener davantage d'études en lien avec le registre existant pour mieux évaluer le fardeau économique de la maladie.
- Le coût par examen de dépistage varie considérablement selon les pays, allant de 2,51 € à 7,26 €. L'ajout d'un examen confirmatoire entraîne une augmentation supplémentaire du coût unitaire.
- L'étude pilote DEPISMA, conduite dans deux régions françaises, a permis le dépistage de 60 984 naissances où 5 cas se sont révélés positifs, soit 12 196 dépistages pour 1 cas de SMA. Sur la base d'un coût par examen estimé à 9 €, le coût annuel du dépistage néonatal de la SMA pour 700 000 naissances enregistrées en France est estimé à 6,3 millions €. Ainsi, le coût par cas détecté s'élève à 109 771 €.
- Les études sur l'efficacité du DNN de la SMA ont utilisé diverses stratégies de traitement et hypothèses fondées sur des preuves disponibles, des données locales et des opinions d'experts, ce qui rend les résultats non directement comparables.
- Le DNN de la SMA et le traitement avant l'apparition de symptômes sont associés à un gain significatif de qualité de vie par enfant diagnostiqué, soulignant l'importance du dépistage précoce malgré la faible prévalence de la maladie.
- Quatre études ont exprimé les résultats en termes de coût par QALY gagnée, rapportant une efficacité variable du DNN selon la stratégie de traitement. Le DNN est coût-efficace dans certaines études lorsqu'il est combiné avec le traitement par thérapie génique, mais moins efficace lorsque le Spinraza est le seul traitement disponible.
- L'évaluation médico-économique des données de vie réelle a révélé que le DNN combiné à un traitement précoce était efficace par rapport au traitement tardif administré après le diagnostic clinique, et il s'est avéré être la meilleure stratégie lorsque la perspective sociétale, la charge pour les aidants et les préférences des parents étaient prises en compte.

²² Coordonné par FILNEMUS, Pr Susana Quijano-Roy (51).

- En Australie, le DNN universel du DICS et de la SMA (*twin test*), suivi d'un traitement précoce, entraînerait un gain de 95 QALY pour 100 000 nouveau-nés, avec des économies de coût estimées à 8,6 millions \$US.
- Les analyses de sensibilité ont rapporté des résultats généralement robustes. Elles ont mis en évidence l'impact significatif de l'incidence mais surtout des coûts de traitement sur le RDCR.
- Toutes les études ont comporté des limites liées notamment à l'absence de données de suivi des patients sur une longue période, ce qui laisse une incertitude sur l'efficacité des traitements à long terme. De surcroît, la qualité de vie est difficile à mesurer dans un contexte où le paysage thérapeutique est en constante évolution, surtout chez les jeunes enfants. Enfin, dans certaines études, l'analyse a été menée du point de vue du payeur de soins de santé, excluant ainsi les coûts informels et les pertes de productivité, ce qui minimise le fardeau économique de la SMA et sous-estime l'efficacité des stratégies de santé envisagées.
- Toutes les études analysées ont été menées dans des pays à haut revenu, tout comme la France. Malgré les limites identifiées dans ces études, qui demeurent inévitables compte tenu des données disponibles et les incertitudes entourant différents aspects de la prise en charge de la maladie, la transposition des résultats au contexte français demeure pertinente. La SMA est une maladie rare, avec des taux d'incidence assez similaires dans différents pays, partageant des traitements et des techniques de dépistage analogues. Les différences résident principalement dans la structuration et le financement du système de santé par rapport aux contextes où les études ont été conduites.

Avis du GT

Les experts du GT sont d'accord avec les constats faits par la HAS. Par ailleurs, ils alertent sur les points suivants.

- ➔ Les patients traités tardivement, ce qui est le cas actuellement, c'est-à-dire à un stade symptomatique, représentent un fardeau économique et social, en particulier pour leur prise en charge et celle de leur famille tout au long de la vie (appareillage, assistance humaine et matérielle, dépendance, impacts sur la vie professionnelle pour les adultes malades et les parents d'enfants porteurs d'un handicap lourd...).
- ➔ L'efficacité de l'extension du DNN à la SMA est probable même en l'absence de valeur de référence en France :
 - elle est sous-estimée du fait de l'exclusion du fardeau de la maladie pour les familles concernées ;
 - elle est très dépendante du coût des traitements et peut être encore améliorée par ce moyen.

5.2. Enjeux organisationnels

5.2.1. Information et accompagnement des familles

L'information des patients est une question essentielle dans tout programme de DNN, *a fortiori* quand celui-ci implique la recherche de caractéristiques génétiques. Des inquiétudes éventuelles des parents vis-à-vis de ces technologies doivent être levées pour permettre une bonne adhésion au programme de dépistage. La formation des professionnels de santé, en particulier des sages-femmes/maïeuticiens et infirmiers puériculteurs amenés à faire les prélèvements pour le DNN, est indispensable pour permettre une bonne compréhension des parents et un consentement éclairé. La proposition d'un examen de dépistage induit un temps supplémentaire et nécessaire à la mise à disposition de documents d'information préétablis et au recueil du consentement parental.

L'appel téléphonique de convocation de la famille et l'annonce diagnostique sont nécessairement préparés, préalablement réfléchis, et doivent être réalisés par un médecin aguerri à cette pathologie, œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques (centre de compétence ou de référence), dotée d'un protocole type de prise en charge et déclarée auprès de l'Agence de la biomédecine²³. Cette consultation réclame de la part du médecin des compétences à la fois factuelles et de communication, de la disponibilité et une certaine neutralité bienveillante. Elle doit être associée à un projet de prise en charge thérapeutique du patient.

Une fois l'annonce du diagnostic faite, l'accompagnement des familles doit être planifié, plusieurs études ayant démontré l'expérience traumatique du diagnostic et l'importance du soutien accordé aux familles dans la prise en charge de ces patients. Un soutien émotionnel et psychologique est également à proposer dès l'annonce diagnostique aux parents et à la fratrie de l'enfant atteint (52). Les experts du GT soulignent que ce soutien est par ailleurs nécessaire tout au long de la prise en charge du patient.

5.2.2. Impact d'un déploiement du dépistage au niveau national

5.2.2.1. L'importance d'un dépistage rapide pour une prise en charge avant l'apparition des symptômes

En l'absence d'un dépistage précoce, l'âge médian d'apparition des symptômes chez les patients atteints de SMA type I (forme la plus précoce) varie entre 46 à 61 jours entre 2021 et 2023 (registre SMA France). Par ailleurs, les données actuellement disponibles sur l'efficacité des traitements médicamenteux rapportent une meilleure efficacité sur les fonctions motrices, respiratoires et nutritionnelles lorsque le traitement est administré avant l'apparition des symptômes. Ainsi, il est impératif de poser le diagnostic le plus tôt possible, à savoir au plus tard à l'âge d'un mois, pour permettre une prise en charge optimale.

L'étude pilote DEPISMA décrit les délais nécessaires aux différentes étapes du processus dès le dépistage des cas positifs jusqu'à la décision thérapeutique et à la mise en place effective du traitement (chapitre 4.4.2). En particulier, le Tableau 26 détaille les étapes pour les cas de SMA dépistés.

²³ [Article R. 1131-5 – Code de la santé publique – Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](https://www.legifrance.gouv.fr/ArticleR/1131-5)

Tableau 26. Délais observés dans l'étude pilote DEPISMA entre la naissance et la prise en charge thérapeutique des cas de SMA

Nombre de nouveau-nés	1	2	1
Dépistage positif	J9	J8	J5
RDV neuropédiatre CRMNM	J10	J9	J9
Confirmation génétique Résultats anticorps anti-AAV9	J12	J14	J12
Passage en RCP	J11	J14	J12
Annonce diagnostique	J16	J17	J13
2 ^e consultation neuropédiatre CRMNM	J19	J18	J13
Initiation du traitement	J27	J23	J20

CRMNM : centre de référence des maladies neuromusculaires ; RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

Dans le cas le plus rapide, l'administration du traitement a été effectuée à J20. Le délai le plus long observé entre la naissance et la prise en charge thérapeutique était de 27 jours. Dans les cinq cas de SMA rapportés, l'initiation du traitement a eu lieu au cours du premier mois de vie des enfants.

L'étude pilote DEPISMA rapporte la faisabilité dans deux régions françaises de dépister les nouveau-nés avant l'apparition théorique des premiers symptômes, confirmant ainsi la possibilité de traiter les cas de SMA précocement, dans le but d'optimiser les effets de la thérapie. Ces résultats intermédiaires encourageants devront cependant être étudiés avant d'envisager un déploiement dans tout le territoire.

5.2.2.2. L'impact sur l'organisation des soins

L'étude DEPISMA a rapporté une très bonne adhésion des maternités au programme avec 100 % de maternités recrutantes dans les deux régions, quelques mois après la mise en place de l'étude, quels que soient le statut de l'établissement (public, privé) ou le nombre de lits.

Les données intermédiaires à un an, obtenues auprès de quatre investigateurs, rapportent des critères logistiques et organisationnels. Leur caractère qualitatif et le faible nombre de réponses rendent néanmoins toute interprétation délicate, qui de plus est circonscrite à deux régions avec une mise en place de type « essai clinique » qui ne sera peut-être pas représentative de la mise en place proposée en vie réelle. Ainsi, il apparaît que dans ces deux régions, il y a eu au cours de la première année, une bonne adéquation des ressources des maternités et des réseaux de périnatalité pour l'ajout de la SMA au DNN (note de satisfaction²⁴ : 4/4) et de la procédure du recueil de consentement (4/4).

Elles rapportent également une excellente adéquation des outils d'information des patients (3,8/4) et du circuit du buvard (3,4/4). De plus, les établissements interrogés évaluent leur satisfaction quant à la difficulté de mise en place à 3,7/4, suggérant une mise en œuvre peu complexe.

En outre, la prise en charge médicamenteuse d'un patient présymptomatique n'entraîne pas d'augmentation de la durée de prise en charge ou du nombre de soins reçus par rapport à un patient traité en phase symptomatique.

²⁴ Les établissements interrogés un an après le démarrage de DEPISMA ont attribué une note de satisfaction allant de 1 = très insatisfait à 4 = très satisfait.

5.2.2.3. L'impact de l'ajout d'une nouvelle maladie au DNN

Lors du dépistage prévu par le test de Guthrie, quelques gouttes de sang sont recueillies chez le nouveau-né pour l'ensemble des maladies dépistées. Selon les experts interrogés, le DNN de la SMA n'engendrera pas nécessairement de goutte de sang supplémentaire si les cartons buvards sont complets, c'est-à-dire si l'ensemble des surfaces de dépôt des échantillons de sang remplies. Il n'est pas attendu d'impact substantiel sur l'organisation des maternités ou des sages-femmes/maïeuticiens libéraux par l'ajout de la SMA au DNN. En outre, l'ajout de la SMA ne devrait pas ralentir le rendu des résultats pour les autres maladies dépistées.

Dans le cadre de l'étude pilote DEPISMA, les prélèvements sont réalisés sur deux buvards différents, ce qui ne sera pas le cas si le dépistage est étendu à l'échelle nationale. Les experts du GT s'accordent sur l'utilisation d'un seul buvard avec une partie spécifique détachable transmise au service (au sein du CRDN) disposant de la technique spécifique de dépistage de la SMA. Ils sont toutefois très formels sur le besoin de disposer du carton buvard au sein du CRDN pour réaliser des retests pour les autres maladies dépistées, sans quoi les retests nécessaires à la confirmation des EIM ne pourront pas être réalisés. Il est à noter que l'ajout du dépistage de la SMA ne doit pas pénaliser le dépistage des autres maladies dont le rendu est urgent (maladies métaboliques, notamment).

Les laboratoires doivent être équipés des techniques de PCR en temps réel multiplex. Il s'agit des mêmes équipements que pour le dépistage du DICS dont le déploiement est prévu en janvier 2025. L'ajout de la SMA n'entraînera donc pas de délais ou de coûts supplémentaires liés à l'acquisition des plateformes.

Les données préliminaires de DEPISMA montrent que 1,5 % des parents ont exprimé un refus de dépistage pour la SMA. Cette proportion, plus importante que pour le DNN généralisé, pourrait être expliquée par le fait que le protocole de l'étude DEPISMA impose la signature des deux parents pour procéder au dépistage de la SMA. Une simplification de la procédure de consentement s'avère nécessaire pour une extension à l'échelle nationale. Le décret n° 2023-1426 du 30 décembre 2023 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne (101) mentionne que le consentement peut n'être donné que par un seul des titulaires de l'autorité parentale. L'impact potentiel sur le consentement des parents d'une technologie recherchant des caractéristiques génétiques est également à mesurer, même s'il est attendu faible.

Il conviendra de vérifier, par les résultats finaux de l'étude DEPISMA et par une surveillance active, si le dépistage est étendu au niveau national, que la mise en place du dépistage de type génétique ne nuit pas aux dépistages néonataux déjà en place pour d'autres maladies (augmentation des refus des parents ou difficultés logistiques supplémentaires).

Les résultats préliminaires de DEPISMA ont rapporté que, dans les deux régions pilotes, des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) ont eu lieu en continu et en support numérique, en parallèle avec les autres étapes de prise en charge d'un dépistage positif et ce, sans les retarder.

5.2.2.4. Le contrôle de la performance des examens

L'expérience allemande de l'extension du dépistage de la SMA en population générale (20) a généré des faux positifs non repérés durant la phase pilote. Ces résultats ont entraîné des modifications des procédures techniques afin que le risque de faux positif approche de zéro. Considérant l'impact psychologique très important sur une famille d'un résultat faussement positif, tous les efforts devront être faits et dans les plus brefs délais pour s'assurer que ce risque demeure très faible, nécessitant une coordination et une collaboration étroite entre laboratoires d'analyse et centres de prise en charge.

L'installation de la plateforme, sa prise en main et la maîtrise de son fonctionnement sont des prérequis indispensables à la maîtrise du risque de faux positifs.

L'étude pilote DEPISMA a rapporté d'excellentes performances de l'examen de dépistage de la SMA, avec une sensibilité et une spécificité de 100 %, suggérant un DNN fiable de la maladie et une mise en œuvre possible dans le cadre du programme national.

5.2.2.5. Le suivi des patients

Actuellement, toutes les données initiales et de suivi des patients avec diagnostic génétique de SMA sont collectées de manière systématique, sous réserve du consentement parental pour les enfants, dans l'entrepôt de données du registre SMA France qui permet le recueil de données au diagnostic et tout au long du suivi de tous les enfants et adultes.

Dans l'hypothèse de l'ajout de la SMA au DNN, tous les enfants dépistés positifs (et confirmés) seront ainsi inclus, par le centre de référence des maladies neuromusculaires (CRMNM) ou le centre de compétence des maladies neuromusculaires (CCMNM), dans le registre national.

Pour tous les enfants dépistés, le programme de suivi suivra les protocoles post-thérapeutiques établis par les centres de référence. Au sein de ce registre, les enfants dépistés via le protocole DEPISMA seront clairement identifiés dans une sous-cohorte. Des études pourront ainsi s'intéresser au devenir à moyen et long terme de tous les enfants dépistés et permettront également de s'assurer de la bonne tolérance des traitements. La pérennisation du registre (soutenu par la filière FILNEMUS et coordonné par l'AP-HP, Pr QUIJANO-ROY) est donc indispensable.

5.2.2.6. Impact des nouvelles techniques de dépistage

Le DNN de la SMA constitue le premier dépistage génétique en première intention depuis le changement de la loi de bioéthique.

Il conviendra de s'assurer de la fiabilité de la procédure de dépistage par la recherche de faux négatifs. Pour ces cas, le statut moléculaire devra être analysé afin de déterminer s'il s'agit d'une délétion homozygote de *SMN1* ou d'un faux négatif obligatoire de la technique lié à une mutation ponctuelle de *SMN1*, estimée à environ 5 %. À cette fin, les buvards devront être conservés pour une durée conforme aux textes en vigueur.

Par ailleurs, il est essentiel de disposer de ressources humaines qualifiées pour garantir le succès du dépistage. En effet, la mise en place de nouvelles plateformes nécessite une coordination efficace et une formation adéquate des professionnels travaillant au sein des CRDN. Cela inclut notamment la compréhension des résultats, l'interprétation clinique et la communication avec les familles. Chaque CRDN devra organiser l'articulation entre les examens biologiques et génétiques, en fonction des exigences techniques et surtout du respect des délais de rendu des résultats. La mise en œuvre du DNN génétique de la SMA ne doit pas remettre en question l'organisation existante.

5.2.3. Conclusion sur les enjeux organisationnels

En prenant en compte les données de la revue de littérature, les résultats préliminaires de l'étude pilote DEPISMA et les délibérations avec le groupe de travail, la HAS formule les constats suivants.

Information et accompagnement des familles

- L'information et l'accompagnement des familles nécessitent la formation des professionnels de santé pour une bonne compréhension des parents et un consentement éclairé.

- Un soutien émotionnel et psychologique est également à proposer dès l'annonce diagnostique aux parents et à la fratrie de l'enfant atteint, et tout au long du suivi du patient.

Impact d'un déploiement du dépistage au niveau national

- Les données de la littérature sont en faveur d'un dépistage rapide de la maladie pour une prise en charge avant l'apparition des symptômes, permettant d'optimiser les effets de la thérapie. Le traitement du patient SMA avant l'âge d'un mois a été rapporté dans l'étude pilote DEPISMA, confirmant la faisabilité du DNN de la SMA d'un point de vue organisationnel dans les deux régions françaises où il a été déployé.
- La prise en charge médicamenteuse d'un patient présymptomatique n'entraîne pas d'augmentation de la durée de prise en charge ou du nombre de soins reçus par rapport à un patient traité en phase symptomatique.
- La formation et l'intervention de conseillers en génétique, sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique, sont à prévoir au sein des centres de référence maladies rares après l'annonce du diagnostic.
- L'ajout de la SMA au programme de DNN devra se faire sur le même buvard que les autres maladies actuellement dépistées et le carton devra rester disponible au sein du CRDN pour réaliser sans délai des contrôles pour les autres maladies dépistées, l'objectif étant de ne pas pénaliser le rendu de résultats de ces maladies dont dépend la survie des enfants.
- Le DNN de la SMA constitue le premier dépistage génétique en première intention depuis le changement de la loi de bioéthique.
- Il conviendra de s'assurer :
 - de la fiabilité de la procédure de dépistage par la recherche de faux négatifs ;
 - de l'acceptabilité du dépistage génétique par les parents ;
 - de l'absence d'impact sur les autres dépistages.
- Les professionnels travaillant au sein des CRDN doivent être formés à l'utilisation des nouvelles techniques de dépistage.

Avis du GT

Les experts du GT sont d'accord avec les constats faits par la HAS. Par ailleurs, ils soulignent les points suivants.

- ➔ Le DNN de la SMA n'engendrera pas nécessairement de goutte de sang supplémentaire si les cartons buvards sont complets, c'est-à-dire si l'ensemble des surfaces de dépôt des échantillons de sang sont remplies.
- ➔ Il est primordial que le carton buvard reste disponible au sein du CRDN pour réaliser des contrôles pour les autres maladies dépistées le cas échéant ; la mise en œuvre du DNN génétique de la SMA ne doit pas remettre en question l'organisation existante.
- ➔ Les professionnels impliqués dans le DNN doivent être formés à l'utilisation des nouvelles techniques de dépistage et/ou à la délivrance d'une information compréhensible par les parents.
- ➔ Les experts du GT confirment que le DNN de la SMA nécessite de délivrer le résultat du dépistage et du diagnostic par un médecin expérimenté, connaissant bien la maladie et sa prise en charge.
- ➔ L'intervention de conseillers en génétique, sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique, est également à prévoir selon les experts du GT après l'annonce du diagnostic :

la place des conseillers en génétique se situe dans les centres de référence maladies rares prenant en charge les enfants dépistés et leurs familles.

- ➔ Les experts du GT anticipent le fait que les deux régions qui dépistent la SMA (étude pilote DEPISMA) poursuivent au-delà de l'étude pilote puisque les résultats de ces expérimentations sont positifs, contribuant ainsi à ce que des différences régionales s'installent, citant pour exemple le DNN du DICS poursuivi à l'échelle d'une région après l'arrêt de l'étude pilote DEPISTREC. La France doit selon eux mettre en place le DNN de la SMA rapidement, en le couplant éventuellement au DNN du DICS (même technique de dépistage), pour éviter les risques d'iniquité en cas de non-extension ou retards dans l'extension à la fin des expérimentations fin 2024.
- ➔ Il convient de prendre en compte l'impact que le DNN aura sur le registre national SMA France, en particulier sur l'exhaustivité, mais aussi sur sa pérennisation et les points d'amélioration. Le chaînage du registre avec le SNDS est à envisager pour recueillir davantage de données sur la prise en charge et les coûts associés.

5.3. Enjeux éthiques

La HAS doit tenir compte des dimensions médicales, économiques, organisationnelles ainsi que des enjeux éthiques associés à l'intervention évaluée dans le cadre de l'élaboration de ses recommandations.

Lors de précédentes évaluations pour d'autres pathologies, la HAS a établi que :

- le DNN doit viser en premier lieu l'intérêt du nouveau-né ;
- les bénéfices du dépistage sont d'abord liés à la santé. Ils doivent être substantiels et clairement établis par une réduction de la morbi-mortalité. Les bénéfices peuvent également être « indirects » (par exemple en évitant l'errance diagnostique).

Sélection des études

Une recherche documentaire a été effectuée le 10 février 2024 sur les enjeux éthiques soulevés par le dépistage néonatal de la SMA. Au total, 29 articles ont été analysés (Figure 10).

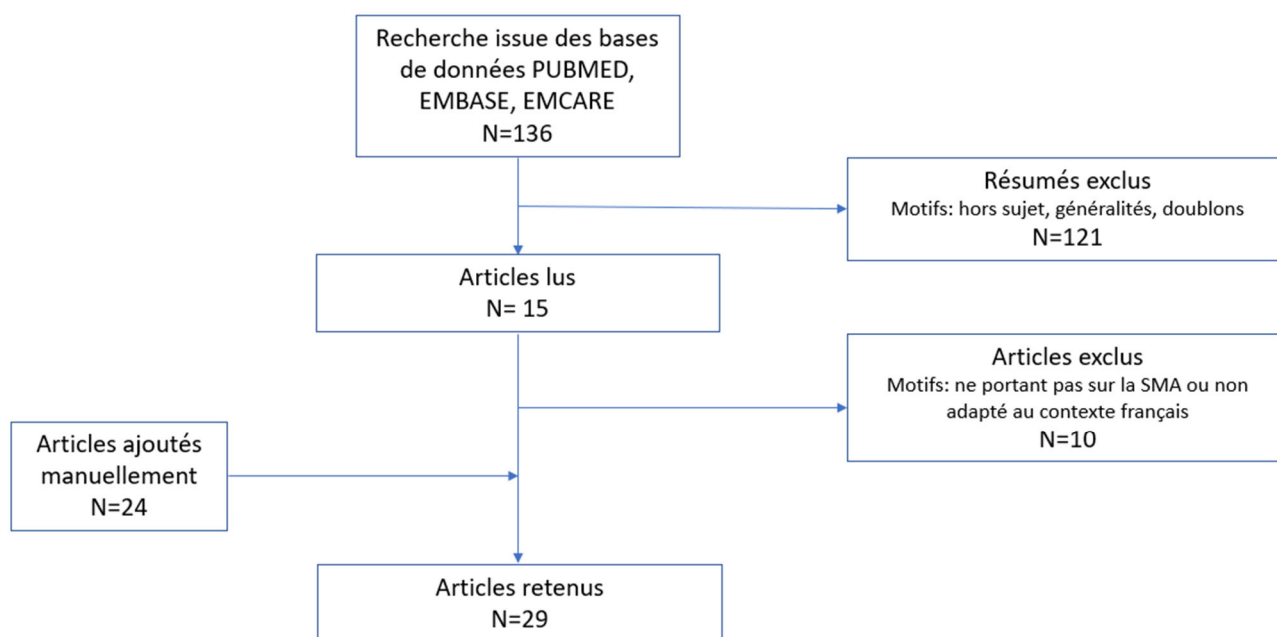


Figure 10. Diagramme de sélection des études relatives aux enjeux éthiques du dépistage néonatal de la SMA

5.3.1. Les enjeux du dépistage de la SMA pour l'enfant dépisté

5.3.1.1. La performance des examens

Les examens de dépistage ont une marge d'erreur pouvant générer des résultats faussement positifs liés à une variante génétique identifiée par les tests, dont les conséquences cliniques ne sont pas connues (VUS, *variant of uncertain significance*) (198) et pouvant être source d'effets délétères sur les nourrissons/enfants et leur entourage (impact psychologique sur les parents, modification de la relation parent-enfant ou syndrome de l'enfant vulnérable, par exemple).

Il convient de noter que pour la SMA, les examens effectués en France ne détectent que les délétions homozygotes. Les sujets hétérozygotes (porteurs, qui ne déclareront jamais la maladie) ne sont pas identifiés, limitant ainsi le risque de rendus de résultats inutilement anxiogènes ou sans bénéfice de santé pour le nouveau-né.

Des cas de faux négatifs (2 à 5 %), liés à des mutations ponctuelles du gène *SMN1* non détectables par les techniques actuelles, peuvent également survenir, privant l'enfant des bénéfices du DNN (112, 199, 200).

Depuis quelques années, les techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) sont disponibles pour séquencer simultanément un panel de gènes, l'exome, voire le génome entier. Ainsi, elles permettraient de déterminer, au cours d'un unique examen, le nombre de copies des gènes *SMN1* et *SMN2*, ainsi que les anomalies du gène *SMN1*. Une étude américaine a rapporté la faisabilité du séquençage NGS pour l'analyse des gènes *SMN1* et *SMN2* parmi 122 gènes neuromusculaires sur un total de 5 304 échantillons de sang (201).

Une comparaison récente des techniques courantes qPCR et MLPA a été réalisée par rapport au séquençage NGS sur la base de 478 échantillons (107). Les données rapportent que la sensibilité, la spécificité et la précision étaient de 100 % pour les analyses de *SMN1* par NGS en considérant les résultats par MLPA comme référence. De plus, le NGS affiche le taux de retest le plus bas (2,74 %), tandis que la MLPA et la qPCR ont généré des taux de retest de 6,69 % et 5 %, respectivement.

Les enjeux et l'utilité du séquençage NGS seront à analyser au regard de la performance technique du DNN, mais également en tenant compte du délai de rendu de l'information et des enjeux organisationnels, notamment.

5.3.1.2. Les risques de stigmatisation liée à la détection d'une maladie génétique

Le fait d'être atteint d'une maladie génétique peut générer des difficultés lorsqu'il s'agit de trouver un emploi ou de souscrire des contrats d'assurance. En France, des dispositions juridiques ont toutefois été adoptées pour prévenir de tels risques. La loi du 4 mars 2002 (202) relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé a introduit le principe général de non-discrimination dans l'usage des données génétiques.

5.3.1.3. Les bénéfices d'un traitement précoce et les risques d'effets indésirables

La mise sous traitement efficace en présymptomatique permettra aux enfants atteints de bénéficier d'une amélioration de la survie, d'une diminution du niveau de handicap et de dépendance, d'une amélioration des fonctions neuromotrices et d'une amélioration de la qualité de vie (203).

Il n'existe pas d'étude comparative directe évaluant différents traitements contre la SMA entre eux, rendant difficile le choix du traitement le plus approprié pour chaque patient. Le choix du traitement peut différer en fonction du nombre de copies du gène *SMN2* (et du type de SMA attendu), compte tenu de la balance bénéfices/risques des traitements par rapport à la qualité de vie attendue des patients (204). Il faut aussi noter que la posologie des thérapies géniques étant généralement poids-dépendante, un traitement précoce pourrait en diminuer les coûts et en améliorer la tolérance (205).

Une attention particulière devra donc être portée sur la tolérance, l'acceptabilité et l'observance du traitement par l'enfant, à différents stades de sa vie, en raison des modes d'administration parfois contraignants ou douloureux et des effets secondaires possibles. Des recherches doivent être poursuivies pour améliorer la qualité de vie des enfants à travers le suivi et l'optimisation de ces aspects.

5.3.1.4. Le manque de recul sur la durée d'efficacité des traitements

La mise à disposition des traitements de la SMA est récente (2017 à 2021) et le recul est actuellement insuffisant pour connaître leur efficacité sur le long terme et la durée du traitement nécessaire pour maintenir cette efficacité.

5.3.1.5. Le cas particulier des patients avec ≥ 4 copies de *SMN2*

L'information incertaine et la détection de formes tardives ou paucisymptomatiques

Le dépistage peut parfois révéler que la personne est porteuse d'une anomalie dont les conséquences sur la santé ou le diagnostic ne peuvent être établies avec certitude.

Dans le cadre de la SMA, le nombre de copies de *SMN2* ne permet pas de prédire avec certitude le phénotype de la maladie (cf. Tableau 3) et le moment d'apparition des symptômes, pouvant parfois mener à un surdiagnostic et à un surtraitement, avec des thérapies présentant pour certaines un risque d'effets indésirables graves, voire fatals (cf. §4.5.2.5). En l'absence de dépistage, certains de ces individus n'auraient jamais su qu'ils présentaient des risques. Le diagnostic étant posé, les « malades » ainsi que leurs familles vivent dans l'attente du premier symptôme annonciateur de la dégradation de l'état de santé. Cette inquiétude peut conduire à un changement du mode de vie, avec des conséquences psychologiques qui peuvent se révéler néfastes, mais pourrait ouvrir également la perspective d'une meilleure prise en charge future.

Chien *et al.* (92) soulignent que, dans le cas d'une SMA qui se manifeste tardivement, la progression de la maladie est lente ; par conséquent, l'instauration d'un traitement après l'apparition des symptômes est

moins susceptible d'affecter négativement l'évolution de la maladie. Inclure une maladie qui se manifesterait seulement à l'âge adulte dans un programme de dépistage néonatal contreviendrait au droit de l'individu de choisir de connaître ou non ses prédispositions génétiques à développer une maladie (206). Toutefois, les patients avec quatre copies de *SMN2* peuvent commencer à présenter des symptômes dès l'âge de 18 mois, voire avant, et jusqu'à l'âge adulte ; la sévérité de la maladie peut aussi être très variable.

En cas de mise en place du DNN de la SMA et si les traitements administrés en présymptomatique s'avèrent efficaces sur le long terme, la caractérisation des patients par le type de SMA (allant de I à IV) tendra à diminuer puisque l'histoire naturelle de la maladie sera bouleversée, avec des formes plus modérées et tardives qu'en l'absence de DNN.

Incidence incertaine des sujets avec ≥ 4 copies

Du fait de l'apparition tardive des symptômes, se manifestant par une sévérité moindre et une progression plus lente, les données relatives à l'incidence des SMA tardives ne sont probablement pas exhaustives. Lors de l'audition du registre SMA France, il a été confirmé que les adultes dont les symptômes sont bien acceptés ou qui sont suivis en dehors des centres hospitaliers sont probablement absents du registre.

En France, les résultats intermédiaires de l'étude DEPISMA ont mis en évidence un enfant avec 4 copies de *SMN2* parmi les 5 enfants identifiés avec une délétion biallélique de *SMN1*.

En Allemagne, lors de l'étude pilote menée en 2018 et 2019, sur 38 cas positifs de SMA, 15 enfants (40 %) ont présenté 4 copies de *SMN2*, dont un a déclaré des symptômes à l'âge de 8 mois. En outre, alors qu'aucun antécédent familial n'avait été noté, deux cas de SMA (4 copies) ont été détectés dans deux fratries aux âges de 5 et 6 ans (symptômes débutés environ 2 ans auparavant) à l'occasion des examens de suivi du sujet index (207).

Le DNN lors d'une phase pilote menée en Belgique a aussi permis de diagnostiquer une délétion homozygote de *SMN1* chez les deux autres enfants d'une fratrie (4 copies, asymptomatiques) (82).

La mise en place d'un DNN de la SMA pourrait ainsi permettre, dans les premiers temps de sa mise en œuvre, de repérer la maladie chez les sujets plus âgés de la fratrie, au début de la phase symptomatique ou même encore en phase présymptomatique. Cependant, si la proportion de patients avec 4 copies ou plus de *SMN2* s'avère élevée dans la population dépistée, cela rend d'autant plus nécessaire la prise d'une décision rationnelle sur la mise sous traitement de ces enfants, tout en tenant compte dans cette décision des conséquences psychologiques de cette « attente active » de l'apparition des premiers symptômes sur ces adultes en devenir et leur famille.

Compréhension, acceptabilité et accès à la mise sous surveillance médicale rapprochée

Lors de l'étude pilote menée en Allemagne, trois familles ont été perdues de vue dont l'une a évoqué le stress intense provoqué par les rendez-vous de suivi. Une famille a déclaré avoir un cas de SMA de type III dans leur entourage (tante). Compte tenu des connaissances sur l'impact de la SMA dans la vie quotidienne, la famille n'était pas disposée à accepter uniquement une stratégie de suivi strict chez leur enfant. Un traitement a été initié à l'âge de 6 mois (pris en charge par leur assurance santé personnelle). Pour deux autres familles, les grands frères diagnostiqués avec une SMA symptomatique durant les examens de suivi du sujet index ont été mis sous traitement tandis que les sujets index (asymptomatiques) n'ont pas été traités (207).

En Belgique (82), une situation inverse s'est produite. Alors que le sujet index avait été mis sous traitement dès le diagnostic et avant l'apparition des symptômes, une surveillance, sans traitement, a été mise en place tous les trois mois pour les deux autres enfants de la fratrie (4 copies, asymptomatiques). Le traitement a été refusé pour ces deux enfants même lorsque l'aîné a commencé à présenter des signes de faiblesse musculaire, à l'âge de 7 ans. Le second enfant est resté asymptomatique au suivi de ses 5,5 ans.

En France, il n'existe pas de traitement pris en charge par l'Assurance maladie pour les personnes présymptomatiques ayant 4 copies ou plus de *SMN2*. Une surveillance accrue des sujets présymptomatiques présentant 4 copies de *SMN2* est donc recommandée. Un sujet avec 4 copies *SMN2* a été dépisté en France lors de l'étude pilote DEPISMA. Une surveillance médicale rapprochée a été préconisée, qui a été bien acceptée par les parents.

L'un des enjeux du déploiement du DNN de la SMA sera de définir la surveillance médicale, notamment en matière d'examens réalisés, de fréquence des consultations, de la standardiser à l'échelle nationale et de s'assurer de l'applicabilité de la mesure proposée afin de permettre une bonne observance au programme : bonne compréhension des parents sur la nécessité d'assurer un suivi pour leur enfant jusque-là en bonne santé, accès aux centres de santé spécialisés, aspects financiers en cas d'éloignement de ces centres, etc.

Information des familles et prise en charge des patients

L'information des familles et la mise sous traitement des sujets avec une délétion biallélique de *SMN1* mais au moins 4 copies de *SMN2* sont traitées différemment d'un pays à l'autre.

- En **Allemagne**, le choix du traitement est décidé en fonction de la situation clinique évaluée par un médecin et du souhait de la famille du patient. Si la mise sous traitement est différée, une surveillance de l'évolution de la maladie est alors conseillée (207). La décision de traiter ou de surveiller les patients est prise selon l'algorithme proposé par le groupe de travail américain (cf. ci-après), bien qu'il soit admis que cet algorithme repose uniquement sur une opinion d'experts et non sur des données issues d'études prospectives (149).
- En **Belgique**, les familles sont informées et un traitement est immédiatement proposé (82).
- En **Espagne**, les patients avec ≥ 4 copies de *SMN2* sont placés sous surveillance médicale (donnée recueillie via le réseau INAHTA, Annexe 2).
- En **Suède**, les familles des patients avec ≥ 4 copies de *SMN2* ne sont pas informées (INAHTA, Annexe 2).
- Le **Canada** (notamment Québec et Ontario) fait partie des pays qui ont pris la décision de ne pas informer les sujets ayant 5 copies ou plus de leur statut (40). Un traitement est néanmoins proposé pour les patients ayant 4 copies ou moins du gène *SMN2*.
- Aux **États-Unis**, un groupe de travail ayant réuni 15 experts a initialement recommandé en 2018 de ne pas traiter immédiatement les enfants présentant 4 copies ou plus du gène *SMN2* et de procéder à une surveillance rapprochée (208). En 2020, dans une brève communication (209), le groupe d'experts a cette fois plaidé pour la mise sous traitement des patients avec 4 copies du gène *SMN2* sans attendre l'apparition de signes cliniques ou subcliniques. Ces derniers étant déjà le signe d'une atteinte des motoneurones, les experts de ce groupe ont considéré que la perte de motoneurone était inacceptable depuis la mise à disposition de traitements efficaces, notamment l'OA, administré en une dose unique. Les effets indésirables potentiels de ces traitements, pouvant être graves, voire fatals, n'ont pas été abordés, de même que l'imprécision de la majorité des examens de dépistage pour distinguer le nombre de copies à partir de 4 copies de *SMN2*. Pour les patients avec 5 copies du gène *SMN2*, l'avis du groupe d'experts américains de 2020 est de ne pas traiter immédiatement et de procéder à une surveillance active.

Il est à noter qu'aux États-Unis, les trois traitements disponibles peuvent être administrés chez des enfants ou des adultes, quels que soient le stade de la SMA ou le nombre de copies de *SMN2*.

Données du réseau d'agences INAHTA

Un questionnaire a été adressé début janvier 2024 au réseau d'agences internationales INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) pour recueillir un état des lieux du dépistage de la SMA à l'international. Le questionnaire soumis aux agences est précisé en Annexe 1. Au total, six pays ont apporté une contribution : l'Allemagne, l'Autriche, le Brésil, le Canada, l'Espagne et la Suède. Les principaux résultats de l'enquête sont repris dans l'Annexe 2.

Concernant la question de la prise en charge des patients SMA ayant 4 copies du gène *SMN2*, le retour des agences internationales indique une grande divergence dans les pratiques. Cette hétérogénéité est liée à l'incertitude du phénotype de la maladie : certains pays comme le Canada recommandent de traiter les patients ayant 4 copies du gène *SMN2*, d'autres comme l'Espagne proposent d'informer les familles et de ne pas traiter les patients, les plaçant néanmoins sous surveillance médicale, d'autres encore, comme l'Australie, n'informent pas les familles du résultat positif, considérant que le phénotype résultant des 4 copies ou plus est moins sévère. La problématique de la prise en charge de ces patients est importante à prendre en compte, notamment dans l'optique du déploiement du DNN de la SMA.

Le Tableau 27 synthétise l'ensemble des données recueillies à travers la littérature et via le réseau INAHTA sur le mode de prise en charge des patients avec 4 copies de *SMN2*.

Tableau 27. Mode de prise en charge des nouveau-nés dépistés ayant 4 copies du gène *SMN2*

Pays	Information des parents + traitement	Information des parents + surveillance médicale	Non-information des parents (cas considérés négatifs)
Allemagne (2)		X	
Australie (90, 108)			X
Belgique (82)	X		
Canada (Québec, Ontario) (192)	X		
Espagne (Données INAHTA)		X	
États-Unis (208)	X		
Italie (81)		X	
Taiwan (92)		X	
Suède (Données INAHTA)			X

5.3.2. Les enjeux du dépistage pour l'entourage familial

L'impact psychologique

L'annonce d'un résultat de dépistage positif chez un nouveau-né asymptomatique peut affecter les familles, provoquer de l'anxiété, voire un traumatisme (210) chez les parents et affecter le lien affectif

parent-enfant. Le fardeau organisationnel, financier, psychologique et émotionnel que représentent la maladie et sa prise en charge (médicamenteuse ou non), la gestion de fin de vie et le décès de l'enfant a un impact considérable sur la santé des familles. Il convient alors de s'assurer qu'un accompagnement psychologique, émotionnel et social soit apporté (211-214), compte tenu des effets de l'annonce d'une maladie, de surcroît en présymptomatique, mais aussi des effets traumatiques de l'annonce d'une maladie grave dans un contexte périnatal, même lorsqu'il existe des traitements.

Un dépistage positif peut en outre affecter la capacité des parents à comprendre les informations qui leur sont fournies au moment de l'annonce du diagnostic, comme ce fut le cas lors de la phase pilote en Belgique où des parents ont initialement refusé le traitement de leur enfant présentant une délétion biallélique de *SMN1* et trois copies de *SMN2* et ont par la suite expliqué que l'état émotionnel dans lequel ils se trouvaient au moment de l'annonce ne leur permettait pas de prendre une décision adaptée (82).

Le diagnostic d'une maladie génétique chez un de leurs enfants permet également de pouvoir faire bénéficier la fratrie d'un test prénatal. Il pourrait aussi conduire les parents à modifier leurs projets parentaux futurs. L'annonce diagnostique peut être appréhendée différemment selon les convictions religieuses et philosophiques. Toutefois, le DNN permet dans tous les cas de diminuer l'errance diagnostique et le sentiment d'isolement des parents face aux symptômes de leur enfant.

L'impact organisationnel et financier

Une annonce précoce peut permettre à la famille d'adapter son mode de vie (déménagement dans une maison adaptée ou proche des centres de santé, par exemple). En outre, connaître la raison pour laquelle un enfant se développe plus lentement peut aider les parents à adapter les activités de l'enfant et diminuer leur sentiment de culpabilité (215).

En France, si le coût du traitement et des soins par des professionnels est pris en charge par l'Assurance maladie, un grand nombre de ressources non professionnelles (aides informelles) doivent être mobilisées par les aidants pour fournir les soins nécessaires aux patients atteints de SMA. En moyenne, 10 heures par jour sont consacrées aux soins du patient (de type I à III avec un temps augmentant avec la sévérité de la maladie). Ces coûts ont été estimés à 25 619 € par an, en France, représentant près de 80 % du « coût total de la maladie » (169, 216).

L'impact du traitement sur le fardeau de la maladie

Lors de la phase pilote de dépistage prénatal de la SMA en Allemagne, une cohorte de 42 familles (38 pères et 35 mères) a répondu à trois questionnaires sur le fardeau familial du diagnostic, leur qualité de vie, et leur productivité au travail et dans les tâches quotidiennes un an après le diagnostic génétique de SMA (217). Dix-sept patients (39,5 %) avaient 2 copies du gène *SMN2*, 10 patients (21 %) 3 copies et 16 patients (39,5 %) ≥ 4 copies de *SMN2*. Les enfants avec 2 copies du gène *SMN2* ont été traités au plus tôt après le diagnostic et au plus tard à l'âge de 12 mois. Les patients avec ≥ 4 copies de *SMN2* n'ont pas été traités durant la période de l'étude.

Les résultats rapportent des scores élevés de « contraintes personnelles/inquiétudes quant à l'avenir » dans toutes les familles. Il est intéressant de noter qu'ils sont nettement plus élevés dans le groupe des parents dont les enfants ont été traités que dans celui des parents d'enfants non traités (stratégie d'attente vigilante), ceci pouvant être lié au biais induit par le fait que seuls les patients avec ≥ 4 copies de *SMN2* n'ont pas été traités. Les familles craignent également les effets négatifs de la maladie sur leur vie sociale, la perte d'emploi et le manque de participation à la vie sociale (par exemple, sorties au restaurant, vacances, célébrations familiales).

L'acceptabilité des traitements

Plusieurs études menées avant l'arrivée de l'OA sur le marché ont rapporté que pour les aidants, la voie d'administration orale était préférée à la voie intrathécale. Ils sont également sensibles au risque d'effets indésirables des traitements proposés : ils sont moins nombreux à choisir un traitement présentant un risque d'atteinte hépatique, de fatigue, de céphalée et/ou de nausée par rapport à un traitement présentant un risque plus élevé de diarrhée et de rash (218, 219).

Lors de l'étude pilote menée en Allemagne en 2018-2019, chez quatre cas asymptomatiques (sur 6 éligibles au traitement, c'est-à-dire présentant moins de 4 copies de *SMN2*), les parents ont refusé le traitement proposé par nusinersen (le seul traitement disponible au moment de l'étude) par voie intrathécale (207) alors qu'en France aucun cas de refus de traitement par l'OA par voie IV n'a été observé, un an après le début de la phase pilote (DEPISMA).

Il peut exister de rares cas où les parents choisiraient de ne pas traiter leur enfant diagnostiqué avec une SMA alors qu'ils auraient accepté le DNN (cf. étude pilote belge décrite plus haut (82)). Toutefois, dans ce cas, le droit des parents à refuser un traitement approprié pourrait être contesté, car il entrerait en contradiction avec le droit de l'enfant d'accéder à des soins de santé optimaux. (213).

Certains auteurs évoquent également la culpabilité des parents si des effets indésirables devaient survenir chez leur enfant ou si le bénéfice du traitement était sous-optimal ou non durable, entraînant des déficiences physiques significatives pendant toute la vie, ce qui serait considéré par certains comme une prolongation de la souffrance (220).

Le consentement éclairé

S'il existe un droit à « la bonne information, au bon moment » pour diminuer l'errance diagnostique et permettre une meilleure adaptation de l'environnement de l'enfant, il existe aussi un droit des parents de refuser le DNN. La possibilité de rejeter un traitement ou de refuser l'absence de traitement (dans les cas de ≥ 4 copies de *SMN2*) est aussi à considérer (215, 220).

Pour permettre une décision éclairée, il convient de s'assurer de la bonne compréhension des informations délivrées dans un moment de grande vulnérabilité, à la fois liée à la grossesse et l'accouchement lors de la proposition de dépistage et à l'état émotionnel engendré par l'annonce d'un diagnostic d'une maladie grave chez le nourrisson.

5.3.3. Les enjeux du dépistage pour la collectivité

Les craintes liées au dépistage et à la technologie utilisée

Le DNN concerne uniquement les nourrissons et ne doit donc pas être confondu avec le dépistage préconceptionnel ou prénatal, dans la mesure où les inquiétudes éthiques liées à la possibilité d'interruptions de grossesse ne s'appliquent pas au DNN.

L'utilisation d'ADN lors d'examens de dépistage peut toutefois soulever des inquiétudes chez des parents et dans la population (213). La réalisation des examens des caractéristiques génétiques des personnes est très encadrée en France, notamment par la loi de bioéthique. En outre, ce type d'examen est très ciblé et n'implique pas un séquençage du génome entier (40).

La conservation et la réutilisation *a posteriori* des échantillons biologiques

Les échantillons biologiques recueillis dans le cadre du DNN représentent une ressource unique en recherche biomédicale de populations, et à des fins de biosurveillance. La loi de bioéthique de 2004, révisée en 2011, autorise leur utilisation à des fins différentes de celles initialement prévues lors du

prélèvement mais impose que l'information et la protection des personnes soient respectées au moment où ces prélèvements sont réutilisés à des fins de recherche. La valeur du consentement *a priori* des parents pour l'utilisation de données génétiques dans le futur peut être remise en question (et doit pouvoir l'être) à tout moment par les parents eux-mêmes (tant que l'enfant est mineur) ou par l'enfant dès lors qu'il est capable d'exprimer un refus. Ceci n'a pas de conséquences pratiques particulières en matière de faisabilité puisque, dans tous les cas, il s'agit de ménager une traçabilité des consentements et un moyen de contact pour leur retrait.

Le risque d'inégalité territoriale

Le DNN de la SMA est en cours dans deux régions en France à travers l'étude pilote DEPISMA prévue pour s'achever fin 2024. Cependant, maintenant que le dépistage est mis en place en routine dans toutes les maternités de ces régions et très bien accepté par les personnels soignants, l'arrêt du dépistage n'est pas envisagé dans ces régions même après la fin de l'étude, ce qui entraînerait une inégalité de traitement et d'accès aux soins sur le territoire.

Dès lors que l'extension du DNN à la SMA est recommandée, notamment sur la base des critères d'évaluation remplis, les experts du GT insistent sur la perte de chance manifeste des enfants nés en France en dehors de ces deux régions si le DNN n'était pas déployé et soulignent l'urgence de le mettre en place.

L'annonce par les professionnels de santé

L'identification d'enfants avec une délétion biallélique de *SMN1* au stade présymptomatique pourrait faciliter l'annonce diagnostique par les professionnels de santé qui jugent très difficile l'annonce à des parents d'une maladie pour leur enfant quand des dommages irréversibles sont déjà présents (40).

Enfin, la délivrance d'une information juste est primordiale pour les professionnels de santé et nécessite une mise à jour régulière des connaissances sur l'efficacité et la sécurité des traitements (et donc la mise en place d'études visant à augmenter le niveau de connaissance sur ces traitements) et sur l'avancée de la recherche scientifique (213, 221). Dans l'attente d'études de suivi sur le long terme, les thérapies devraient être présentées en termes de « modification de l'histoire naturelle de la maladie » et non de « guérison » (210).

La nécessité d'études complémentaires

La mise en place du DNN de la SMA nécessitera un suivi exhaustif des patients pour s'assurer de l'innocuité des traitements et de leur efficacité sur le long terme.

Il serait également intéressant de chercher à caractériser au mieux les phénotypes en fonction du génotype et du nombre de copies de *SMN2* afin de lever certaines incertitudes qui compliquent la prise de décision sur la mise en place d'un traitement et son remboursement. Des études visant à caractériser l'architecture génétique du locus SMN pourraient permettre d'élaborer des stratégies permettant de prédire avec précision le phénotype et de stratifier les personnes ayant 4 copies *SMN2* entre celles qui nécessitent un traitement urgent et celles pour lesquelles une surveillance à long terme peut être justifiée (213).

5.3.4. Conclusions sur les aspects éthiques

En prenant en compte les données de la revue de littérature et les délibérations avec le groupe de travail, la HAS formule les constats suivants.

Le DNN doit viser en premier lieu l'intérêt du nouveau-né. Les bénéfices du dépistage sont d'abord liés à la santé. Ils doivent être substantiels et clairement établis par une réduction de la morbi-mortalité. Ils peuvent également être « indirects » (par exemple en évitant l'errance diagnostique).

Les enjeux éthiques du DNN pour l'enfant dépisté sont liés à différents aspects

- Si les examens de dépistage ont rapporté une excellente performance, il existe un risque (2-5 %) de faux négatifs « attendus », liés aux mutations ponctuelles non repérées par les techniques de dépistage actuelles. Cette impossibilité à les dépister a un fort retentissement sur la prise en charge du nouveau-né concerné : il transitera par une étape d'errance diagnostique assortie d'une perte de chance, qui semble inévitable avec le test de dépistage actuel. Un risque de faux positif peut également être lié à des variants aux conséquences cliniques inconnues.
- En diminuant l'errance diagnostique pour la plupart des enfants dépistés, le DNN permet de poser un diagnostic précoce et une mise sous traitement avant l'apparition des symptômes de l'enfant dépisté ; il permettrait également la détection de cas dans la fratrie.
- Les bénéfices, qui semblent substantiels, d'un traitement précoce sont à mettre au regard des risques d'effets indésirables.
- Le recul est actuellement insuffisant sur l'efficacité et la sécurité au long cours des traitements. Des études de suivi sont nécessaires à mettre en œuvre ; cependant, à la lumière des données disponibles, la balance bénéfices/risques est largement positive.

Le cas particulier des enfants présentant 4 copies ou plus de *SMN2* revêt plusieurs enjeux

- L'absence de corrélation génotype/phénotype ne permet pas de prédire avec certitude le phénotype de la maladie, bien que les symptômes soient attendus plus tardivement et avec une progression plus lente.
- En l'absence de traitement remboursé en France pour les patients asymptomatiques avec 4 copies ou plus de *SMN2*, l'information de la détection d'une délétion homozygote de *SMN1* avec ≥ 4 copies de *SMN2* peut générer de l'anxiété dans l'attente de l'apparition des premiers symptômes.
- La nécessité de la bonne compréhension et de l'adhésion des parents au programme de surveillance médicale rapprochée et la mise en œuvre de moyens permettant de faciliter ce suivi (accès aux centres spécialisés, moyens financiers, temps, etc.).

Pour les familles, la mise en œuvre d'un DNN de la SMA permettrait de :

- diminuer l'errance diagnostique et initier une prise en charge précoce de l'enfant avant l'apparition des symptômes, diminuant ainsi le fardeau de la maladie ;
- réduire l'impact psychologique de l'annonce de la maladie à un stade symptomatique (anxiété, dépression, modification du lien parent-enfant, modification des projets parentaux, etc.), et les impacts psychologiques, physiques et financiers liés à l'investissement des parents au long cours dans les soins quotidiens et l'organisation de la prise en charge (aménagement du logement, productivité au travail, temps de loisirs réduits liés à la qualité d'« aidants », réduction du temps de travail, frais « informels », etc.).

Une information claire des familles en amont du dépistage sera nécessaire pour en comprendre les enjeux, les conséquences et les bienfaits pour leur enfant. Les parents pourront ainsi donner un consentement éclairé au DNN et, le cas échéant, au traitement initié dans un moment de grande vulnérabilité.

Pour la collectivité, la mise en place généralisée d'un DNN impliquerait :

- de communiquer de façon claire pour lever les inquiétudes sur l'utilisation d'ADN lors des examens de dépistage ;
- de s'assurer des modalités de conservation et réutilisation des échantillons biologiques à des fins de recherche, ce qui impose que l'information et la protection des personnes soient respectées au moment où ces prélèvements sont réutilisés à des fins de recherche ;
- de garantir une équité de traitement sur l'ensemble du territoire en matière d'accès au dépistage et aux traitements, compte tenu de la poursuite du dépistage dans les deux régions pilotes en raison des résultats positifs de ces expérimentations.

Avis du GT

Les experts du GT sont d'accord avec les constats faits par la HAS. Par ailleurs, ils soulignent les points suivants.

- ➔ L'absence de bonne corrélation génotype/phénotype, notamment par le comptage des copies du gène *SMN2*, impose une recommandation de recherches dans ce domaine (biomarqueurs biologiques par exemple) car il y a un risque réel de traitement par excès.
- ➔ Concernant le consentement des parents, les experts rappellent que le décret n° 2023-1426 du 30 décembre 2023 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne mentionne que le consentement peut être donné par un seul des titulaires de l'autorité parentale.
- ➔ Les experts insistent sur le choix de ne pas recommander le dépistage des sujets hétérozygotes, porteurs mais qui ne développeront jamais la maladie.

6. Discussion

Jusqu'à l'arrivée de traitements médicamenteux de la SMA, il apparaissait contraire à l'éthique de recommander le DNN de cette maladie (23).

Entre 2017 et 2021, plusieurs thérapies ont émergé dans le but de limiter, voire prévenir le développement de la maladie mais elles doivent être administrées chez les nourrissons en phase présymptomatique pour optimiser leur efficacité. Le DNN de la SMA permettrait d'identifier les cas concernés avant l'apparition et le développement irréversible des symptômes, permettant ainsi une prise en charge optimale.

La présente évaluation a eu pour objectif de déterminer l'intérêt d'inclure la SMA au programme national de DNN, sur la base des six critères majeurs d'évaluation objectivés dans le guide méthodologique de la HAS.

En prenant en compte les données de la revue systématique de littérature, du registre SMA France, les résultats intermédiaires de l'étude pilote DEPISMA menée dans deux régions en France et les délibérations avec le groupe de travail, les principales conclusions sont les suivantes.

Gravité de la maladie

La SMA est un groupe de maladies génétiques évolutives se caractérisant par une dégénérescence neuromusculaire irréversible, dont la forme la plus sévère conduit au décès de l'enfant avant l'âge de 2 ans. En Europe, son incidence est estimée dans la littérature entre 1/5 000 et 1/15 000 selon les pays. Elle varie entre 1/5 000 et 1/28 000 dans le monde. En France, l'étude pilote DEPISMA a estimé l'incidence à environ 1/12 000 naissances.

Connaissance de l'histoire naturelle

L'histoire naturelle de la SMA est connue : généralement asymptomatiques à la naissance, les nourrissons voient les premières atteintes apparaître plusieurs semaines après la naissance. Toutefois, l'expression de la maladie et sa sévérité sont variables au cours du temps et elle présente une grande variabilité individuelle. De plus, la corrélation négative entre le nombre de copies du gène *SMN2* et la sévérité de la maladie n'est pas absolue. En effet, selon la littérature, les personnes ayant 4 copies du gène *SMN2* présentent généralement une forme plus légère de la SMA que celles qui en possèdent moins, certaines restant légèrement symptomatiques ou asymptomatiques jusqu'à un âge avancé (1). Toutefois, plusieurs études ont fait état d'une variabilité significative du phénotype et de l'évolution de la maladie chez les individus porteurs de 4 copies du gène *SMN2*, avec des cas développant la maladie entre 1,5 et 4 ans (2).

Performance de l'examen de dépistage

Dans la littérature, la qPCR multiplex est décrite comme étant rapide, précise et coût-efficace. La performance de cet examen de dépistage est systématiquement rapportée comme excellente, avec une sensibilité et une spécificité $\geq 95\%$ et $\geq 99,9\%$, respectivement, selon les études retenues. Toutefois, si la technique de dépistage utilisée en France et à l'international permet de repérer avec une grande fiabilité les délétions homozygotes du gène *SMN1*, elle n'est pas conçue pour détecter les mutations ponctuelles de ce gène, responsables d'environ 5 % des cas de SMA.

L'étude pilote DEPISMA, menée dans deux régions de France, a pour objectif d'évaluer la faisabilité du DNN de la SMA à une échelle populationnelle. Les résultats intermédiaires à un an rapportent que la technique de dépistage est fiable, avec une sensibilité et une spécificité de 100 %.

Information en temps utile

Pour être utile, il est primordial que le résultat de l'examen de dépistage soit disponible avant l'apparition des symptômes. L'intérêt du dépistage à la naissance de la SMA est donc conditionné à la rapidité de la prise en charge de l'enfant, avant la survenue des atteintes neuronales irréversibles.

Les données de la littérature sur la SMA de type I, forme la plus précoce et la plus grave, rapportent qu'en l'absence de DNN et de traitement précoce, l'âge médian d'apparition des premiers symptômes est compris environ entre 24 jours et 4,7 mois. L'âge médian au diagnostic est compris entre 3,6 et 9 mois après la naissance. Le registre national SMA France confirme les données internationales avec un délai médian au diagnostic compris entre 3,2 et 5,3 mois après la naissance pour les enfants SMA type I diagnostiqués entre 2021 et 2023.

La mise en place du DNN à l'étranger a permis d'observer une réduction de la période d'errance des patients avec une confirmation diagnostique comprise entre 10 et 24 jours après la naissance. L'étude pilote DEPISMA, menée en France, confirme les données internationales sur la réduction du délai diagnostique (7,4 jours en moyenne). Le rendu des résultats est donc assez précoce pour permettre le démarrage du traitement avant l'âge d'un mois (en moyenne 23 jours [20 ; 27]).

Efficacité des traitements

Dans la perspective d'un élargissement du programme national de DNN à la SMA, l'efficacité des traitements est à considérer chez les patients présymptomatiques. Les données de la littérature sont limitées, uniquement descriptives à visée exploratoire, et portent sur des populations hétérogènes (âge des patients, nombre de copies de *SMN2*...). Elles concernent l'onasemnogène obéparvovec (OA) et le nusinersen avec un suivi allant respectivement de 24 mois à environ 5 ans. Elles rapportent une amélioration significative des fonctions motrices des enfants traités par rapport aux enfants issus d'une cohorte historique, non traités. Toutefois, la survenue de deux cas d'insuffisance hépatique aiguë chez des patients traités en phase symptomatique, rapportés en janvier 2023 par l'Agence européenne du médicament avec l'onasemnogène abéparvovec (OA), a conduit à renforcer la surveillance de la fonction hépatique chez les patients traités. Les nouveaux protocoles de prise en charge visent à éviter certains effets indésirables (notamment les atteintes hépatiques) avec une prise augmentée de corticoïdes. L'administration de doses réduites aux patients présymptomatiques (plus jeunes et de poids corporel moins important) pourrait aussi contribuer à diminuer le risque d'atteintes hépatiques.

Bénéfice individuel pour l'enfant dépisté à la naissance

Le bénéfice individuel du DNN de la SMA s'appuie en priorité sur les bénéfices liés à la santé du nouveau-né (réduction de la morbi-mortalité) et à l'amélioration de sa qualité de vie. Il survient dans le cadre d'une prise en charge précoce du nouveau-né, induisant notamment une meilleure survie, la station indépendante assise, voire debout, ce jusqu'à l'acquisition de la marche, et de fonctions motrices normales, une réduction des troubles respiratoires, ainsi qu'une amélioration de la fonction nutritionnelle. Les données de la littérature indiquent également que la prise en charge précoce des cas de SMA est associée de manière significative à une meilleure qualité de vie par rapport à des patients symptomatiques traités après l'apparition des symptômes et des patients non traités.

À la lumière des données analysées et des discussions avec les experts du GT, la SMA remplit l'ensemble des critères définis par la méthodologie de la HAS pour l'évaluation des nouvelles maladies candidates au programme national de DNN.

Toutefois, il convient de noter que les données colligées dans les revues systématiques de la littérature sont peu nombreuses et principalement descriptives, à visée exploratoire.

Le statut intermédiaire des résultats de l'étude pilote DEPISMA est également à souligner et il n'est pas certain que les deux régions retenues soient représentatives de l'ensemble du territoire. Certaines données extraites du rapport d'étude intermédiaire, notamment sur la fonction motrice et les événements indésirables, sont parcellaires et exploratoires, l'objectif de cette étude étant d'évaluer la faisabilité du DNN de la SMA et non l'efficacité et la tolérance des traitements. Par ailleurs, il faudra tenir compte de l'organisation particulièrement aboutie dans les deux régions concernées et des ressources importantes favorisées par l'étude avant toute extrapolation au territoire national dans le but d'un déploiement.

Concernant les données du registre SMA France, l'exhaustivité ne peut être garantie en raison de cas de SMA possiblement non saisis (en particulier les formes précoces avec décès prématurés et les formes tardives non identifiées à date, en l'absence de symptômes). De plus, l'inscription au registre nécessite de recueillir le consentement du patient ou des parents, constituant un frein supplémentaire à l'exhaustivité des données.

Ces limites méthodologiques sont à mettre en regard avec l'incidence de la maladie. En effet, la SMA s'inscrit dans le contexte des maladies rares, avec une incidence de 1/10 000 en moyenne dans le monde. La majorité des études sont de fait conduites sur de faibles effectifs, avec parfois des populations un peu plus importantes mais hétérogènes, regroupant plusieurs types de SMA. En France, l'étude DEPISMA porte quant à elle sur deux régions pilotes qui représentent un effectif équivalant à environ 10 % du nombre annuel des naissances. Concernant les données du registre national SMA France, bien que les données soient descriptives et manquent sans garantie d'exhaustivité, on compte un nombre important de patients avec plus de 1 200 inclusions au 05/01/2024. À titre de comparaison, le registre espagnol RegistrAME comptabilisait moins de 300 patients en juillet 2022 (80). D'autres pays, qui dépistent déjà la SMA, accusent un retard par rapport à la France dans la mise en place d'un registre national. À titre d'exemple, les données collectées auprès du réseau INAHTA rapportent que la Suède, qui a mis en place le DNN de la SMA en août 2023, est en cours de réflexion sur la question d'un registre national.

Au-delà de l'analyse des critères majeurs, la HAS tient également compte des dimensions économiques, organisationnelles ainsi que des enjeux éthiques associés à cette évaluation.

Enjeux économiques

Les coûts associés à la SMA dans les pays à revenus élevés varient considérablement, allant de 3 320 \$ à 324 410 \$ par patient en fonction du type de SMA. Jusqu'à 85 % de ces coûts sont attribués à des coûts non médicaux et à des pertes de productivité.

En France, les études sur le fardeau économique et le coût du DNN de la SMA sont limitées, mettant en évidence le besoin de données plus complètes. Les résultats du projet DEPISMA indiquent un coût unitaire de 4,5 euros par examen pour le DNN de la SMA, estimant à 3,15 millions d'euros le coût annuel pour 700 000 naissances enregistrées chaque année en France, avec un coût par cas détecté de 54 882 euros. Le DNN du déficit immunitaire combiné sévère (DICS) étant déjà recommandé et utilisant la même technique que la SMA, ces deux maladies pourraient être ajoutées simultanément au programme. Intégrer le dépistage du DICS dans le programme entraînerait une augmentation du coût unitaire à 9 euros. Dans cette situation, le coût total du dépistage de la SMA et du DICS atteindrait 6,3 millions d'euros. L'introduction du dépistage combiné de ces deux maladies (test jumeau) est considérée comme la meilleure stratégie à long terme, tant d'un point de vue clinique qu'économique. Elle

permet non seulement de réaliser des économies pour le financeur, mais également d'améliorer la qualité de vie et de sauver des vies.

Le DNN de la SMA se révèle efficient, en combinaison avec les traitements en phase présymptomatique. Il apporte une amélioration significative de la qualité de vie pour les enfants diagnostiqués. Les évaluations médico-économiques soutiennent le dépistage précoce suivi d'un traitement pour une meilleure efficacité, en prenant en compte les perspectives sociétales et les préférences des parents.

Les évaluations économiques ont été menées dans des pays à revenu élevé, comme la France. Elles demeurent pertinentes pour extrapoler leurs conclusions, compte tenu de la similitude des taux d'incidence et des pratiques de traitement et de dépistage universel de la SMA. Les divergences majeures résident essentiellement dans la configuration et le financement des systèmes de santé entre les pays où ces études ont été conduites et la France.

Enjeux organisationnels

À ce jour, neuf maladies sur treize sont dépistées par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) et les autres par techniques d'immuno-analyse ou d'électrophorèse capillaire et par chromatographie liquide haute performance. L'ajout de la SMA, dont le dépistage s'appuie sur l'amplification d'ADN, impliquerait l'achat de nouveaux équipements au sein des CRDN et constituerait ainsi le premier dépistage génétique en première intention depuis le changement de la loi de bioéthique. Le DNN du DICS étant déjà recommandé et utilisant la même technique que la SMA, ces deux maladies pourraient être ajoutées simultanément au programme.

D'un point de vue logistique, l'ajout de la SMA au programme de DNN devra se faire sur le même buvard que les autres maladies actuellement dépistées et le carton devra rester disponible au sein du CRDN pour réaliser sans délai les contrôles nécessaires en cas de résultat suspect.

S'agissant d'un dépistage génétique, l'information et l'accompagnement des familles nécessitent la formation des professionnels de santé pour favoriser une bonne compréhension des parents face à ce nouveau type de dépistage, un consentement éclairé et pour le rendu des résultats. La formation et l'intervention de conseillers en génétique, sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique, sont à prévoir au sein des centres de référence maladies rares, après l'annonce du diagnostic.

Par ailleurs, il est essentiel que le registre national, déjà en place, s'articule avec le programme de DNN pour en améliorer l'exhaustivité et la pertinence des critères (démographiques, cliniques...) relevés. Un chaînage du registre avec le SNDS est à encourager pour affiner les connaissances sur la prise en charge et les coûts associés.

Enjeux éthiques

La question du consentement au DNN, condition nécessaire au respect des exigences éthiques, est d'une importance particulière dans la mesure où le dépistage concerne un nouveau-né qui n'est pas en mesure d'exprimer sa volonté. Le dépistage repose entièrement sur la délégation du consentement aux parents, comme il est actuellement prévu pour l'examen génétique en cas de doute sur la mucoviscidose. En laissant les parents libres de consentir au dépistage de leur enfant, il existe une probabilité que ces derniers s'y opposent alors même que le dépistage est dans son intérêt. Il est par conséquent primordial que ce choix parental soit pris en connaissance de cause. La qualité de l'information des parents est primordiale pour garantir que leur décision reflète un choix éclairé, c'est-à-dire que les conséquences d'un refus éventuel soient pleinement comprises et acceptées.

Le fait de dépister des cas de SMA pour lesquels on ne peut pas prédire l'apparition des symptômes (apparition tardive) requiert aussi une attention éthique mais ceci reste compatible avec l'intérêt du

nouveau-né en raison des perspectives d'instaurer une surveillance efficace et d'initier précocement les traitements.

Par ailleurs, la faisabilité d'inclure la SMA au programme de DNN est actuellement testée dans deux régions pilotes ; les résultats de cette étude étant favorables, il importe de garantir l'équité dans l'accès aux soins pour tous les nouveau-nés de France en généralisant le dépistage de la SMA dans les autres régions dans des délais aussi réduits que possible.

Enfin, la technique de dépistage utilisée pour la SMA (et le DICS (3), recommandé en 2022), et permettant d'identifier des anomalies génétiques, peut faciliter l'utilisation ultérieure de techniques plus approfondies, comme le séquençage à haut débit ou *next-generation sequencing* (NGS). De nombreux projets visant à dépister des centaines de maladies se développent dans le monde. D'un point de vue clinique, les bénéfices d'un tel séquençage permettraient la mise en place de mesures thérapeutiques précoces empêchant ou limitant le développement de maladies graves. Néanmoins, une telle perspective soulève un certain nombre de questions techniques, économiques et éthiques (4), en particulier un investissement important en machines et en formation du personnel, une liste des maladies à dépister, la gestion du traitement, du partage et du stockage des données génomiques (5). Cela nécessite une consultation nationale *ad hoc* et spécifique, examinant les opportunités et risques liés au déploiement plus large de cette technologie dans le séquençage haut débit pour en tirer les meilleurs bénéfices, tout en minimisant les risques dans une perspective collective.

Le dépistage de la SMA représentant une première mise en œuvre dans le cadre du DNN en France, des outils de suivi permettront aussi de recueillir des données utiles pour éclairer l'opportunité d'autres indications, notamment d'un point de vue éthique.

Conclusions

Compte tenu des données de la littérature scientifique, du registre national SMA France et de l'étude pilote DEPISMA, après délibérations avec les experts du GT, la HAS souligne l'importance d'introduire rapidement la SMA dans le panel de maladies à dépister à la naissance en population générale, en France. Ainsi, cet élargissement permettra que le traitement soit mis en place en phase présymptomatique, avant l'apparition d'atteintes irréversibles.

Si l'ensemble des arguments ci-dessus plaident en faveur du dépistage de la SMA à la naissance, des incertitudes persistent et doivent être levées par des études ultérieures.

- La période de suivi et les effectifs pour la plupart des études sont insuffisants pour évaluer l'impact des traitements sur la morbi-mortalité à long terme.
- Concernant le nombre de copies du gène *SMN2*, la corrélation imparfaite entre le génotype et le phénotype rend délicate la décision de traiter un cas de SMA qui aurait pu ne pas développer la maladie, ou aurait développé une forme tardive ou paucisymptomatique.
- De même, sur la base d'un manque de corrélation génotype/phénotype, des doutes persistent sur le devenir des patients SMA ayant ≥ 4 copies qu'il n'est pas possible de traiter de manière présymptomatique en France, contrairement à d'autres pays.
- La technique de dépistage retenue (qPCR) exclut la détection de 2 à 5 % de patients SMA en raison d'une mutation ponctuelle, ce qui représente une perte de chance pour ces patients. À l'inverse, des faux positifs peuvent survenir en raison d'une variante génétique (identifiée par l'examen de dépistage) dont les conséquences cliniques ne sont pas connues (VUS, *variant*

of uncertain significance). De plus, les statuts de porteurs (hétérozygotes) ne sont pas identifiés par cette technique.

7. Recommandations

Considérant les éléments suivants qui plaident pour la mise en place du dépistage à la naissance :

- la gravité démontrée de la SMA, en particulier le type I, forme la plus sévère, d'apparition précoce et entraînant le décès de l'enfant concerné ;
- l'histoire naturelle de la maladie rapportant une phase présymptomatique propice au DNN ;
- la disponibilité d'un examen de dépistage à la naissance reconnu (qPCR) ;
- l'enjeu vital d'une information reçue en temps utile permettant la prise en charge rapide avant la survenue de symptômes irréversibles ;
- l'existence de traitements médicamenteux modifiant l'histoire naturelle de la maladie ;
- le bénéfice individuel d'un diagnostic précoce pour une réduction de la morbi-mortalité, de l'errance diagnostique et une prise en charge optimisée,

prenant également en considération le fait qu'il s'agisse d'une maladie rare pour laquelle il serait très difficile d'objectiver un impact favorable du dépistage sur un échantillon même très important et que seule une mise en place exhaustive sur tout le territoire permettrait cette objectivation,

- la HAS recommande l'extension du dépistage néonatal à l'amyotrophie spinale (SMA) par la technique de qPCR en population générale ;
- la HAS recommande que, pour les cas de SMA ayant quatre copies ou plus du gène *SMN2*, une information et un soutien psychologique soient apportés aux parents et une surveillance médicale de l'enfant soit mise en place, dans l'optique d'une prise en charge rapide en cas d'apparition de premiers symptômes ;
- la HAS considère que la mise en place de ce dépistage implique que toutes les étapes menant à l'initiation du traitement visent sa réalisation au plus tard à un mois suivant la naissance. Pour cela, un respect strict des délais de chacune des étapes de la séquence complète du dépistage à l'initiation du traitement est indispensable ;
- il conviendra de veiller à ce que ce programme national soit harmonisé et fluidifié sur l'ensemble du territoire afin d'éviter des inégalités régionales.

Modalités de mise en œuvre

La HAS recommande que :

- le dépistage de la SMA soit mis en œuvre, idéalement en même temps que celui du DICS, ces deux maladies bénéficiant de la même technique de dépistage ;
- l'ajout de la SMA au programme de DNN se fasse sur le même carton buvard que les autres maladies actuellement dépistées et que le carton reste disponible au sein du CRDN pour réaliser sans délai les contrôles nécessaires ;
- le carton buvard soit revu pour faire apparaître le consentement d'un ou des parents pour les examens génétiques de dépistage ;
- l'ensemble des surfaces de dépôt des échantillons de sang du carton buvard soient remplies pour permettre le dépistage de toutes les maladies incluses au programme.

L'organisation devra être adaptée pour respecter strictement l'ensemble des délais, en particulier les délais d'instauration du traitement, condition indispensable au succès du dépistage.

Délais de rendu des résultats du dépistage et du diagnostic

La HAS recommande :

- aux maternités de transmettre les cartons buvards de prélèvement sanguin aux centres régionaux de dépistage néonatal (CRDN) quotidiennement ;
- que le délai de dépistage permette de rendre le diagnostic le plus tôt possible et au maximum 20 jours après la naissance pour une initiation du traitement la plus précoce possible et au maximum à 30 jours de vie. Même si le délai de mise en place du traitement tient notamment compte d'un délai d'annonce, d'assimilation de l'information et d'organisation, il ne doit pas excéder la fin du premier mois après la naissance, pour permettre une prise en charge optimale du nouveau-né concerné.

Plus particulièrement, la commission « dépistage néonatal » de la filière FILNEMUS vise, dans son protocole de DNN et de prise en charge de la SMA, les délais suivants :

- délai cible de rendu du résultat positif aux parents : J7 ;
- délai de convocation des parents : 24 à 48 h ;
- délai pour la RCP : dans les 72 h suivant la 2^e consultation ;
- mise en route du traitement : entre J15 et J20.

Algorithme de dépistage

La HAS recommande que soit utilisé un algorithme de dépistage validé en concertation avec la filière relative aux maladies neuromusculaires – FILNEMUS.

Protocoles de prise en charge des enfants

La HAS recommande que des protocoles standards de prise en charge soient définis pour les enfants atteints de SMA, tout en précisant les étapes et la nécessité d'un traitement combinatoire et/ou d'une prise en charge non médicamenteuse, le cas échéant.

Formations et informations

La HAS recommande :

- que l'élargissement du DNN à la SMA soit accompagné d'une formation de l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le DNN. Cette formation devra porter tant sur les aspects techniques que sur les aspects relationnels, en particulier sur la délivrance de l'information aux familles ;
- que la délivrance du résultat positif du dépistage et du diagnostic soit assurée par un médecin expérimenté, connaissant bien la SMA et sa prise en charge ;
- que soit proposé aux familles un accompagnement psychologique par un professionnel connaissant bien la SMA dès l'annonce du diagnostic, y compris pour les parents d'enfants ayant quatre copies ou plus du gène *SMN2* ;
- qu'une première information sur le DNN soit donnée aux parents pendant la grossesse, au cours des consultations prénatales du troisième trimestre ;
- que soit développé du matériel d'information adapté aux différents publics (notamment des fiches FALC (facile à lire et à comprendre)), y compris les parents et les futurs parents, les professionnels de santé impliqués dans le DNN et la prise en charge des malades dépistés, les familles ainsi que le public en général.

Moyens techniques et ressources

La HAS recommande la mise à disposition de moyens humains, matériels et financiers suffisants dédiés à la mise en œuvre de ce dépistage, au suivi, à la remontée des données et à son évaluation (jalonnée et finale).

Suivi et évaluation

La HAS rappelle l'importance des indicateurs signalés dans l'annexe I de l'arrêté du 28 février 2018, dont le respect permettra d'évaluer le délai d'obtention du prélèvement, le délai de son acheminement, sa qualité, le délai de réalisation des examens biologiques de dépistage, le délai de rendu du résultat, les résultats du DNN, la prévalence des nouvelles maladies dépistées ici recommandées, la performance de l'examen (faux positifs, VPP, faux négatifs), etc.

La HAS recommande :

- de vérifier que la mise en place du nouveau dépistage génétique ne nuit pas aux dépistages biochimiques déjà en place pour d'autres maladies (augmentation des refus des parents ou difficultés logistiques supplémentaires) ;
- qu'une surveillance proactive sur les paramètres de réalisation de ce dépistage et de la prise en charge qui en découle soit instaurée pour rectifier rapidement les différents circuits si des écarts sur les délais sont constatés ;
- que le registre national SMA France, déjà en place, s'articule avec le programme de DNN pour en améliorer l'exhaustivité et la pertinence des critères relevés. Un chaînage du registre avec le SNDS est à envisager pour recueillir davantage de données sur la prise en charge et les coûts associés ;
- que tous les patients SMA symptomatiques, correspondant à de potentiels faux négatifs non repérés lors du DNN en raison d'une mutation ponctuelle du gène (environ 5 % des cas), soient inclus dans le registre national ;
- que des études cliniques de suivi soient conduites pour évaluer l'efficacité et la sécurité des traitements innovants sur le long terme, en fonction du nombre de copies de *SMN2* ;
- que la surveillance médicale des patients ayant quatre copies ou plus du gène *SMN2* soit définie et fasse l'objet d'un protocole permettant de standardiser les pratiques au niveau national (types d'examen, fréquence...) afin de garantir une prise en charge rapide en cas d'apparition de premiers signes cliniques ;
- que soit réévaluée la possibilité de traiter les cas de SMA ayant quatre copies ou plus du gène *SMN2* à la lumière des futures données cliniques disponibles sur la possibilité de les traiter dès la naissance.

Table des annexes

Annexe 1.	Questionnaire soumis au réseau d'agences internationales INAHTA	120
Annexe 2.	État des lieux du DNN de la SMA à travers le réseau INAHTA	123
Annexe 3.	Stratégie de recherche documentaire	124
Annexe 4.	Liste des organismes professionnels et associations de patients et d'usagers sollicités pour répondre à l'appel à candidatures en vue de la constitution du groupe de travail	145
Annexe 5.	Évaluation de l'efficacité des traitements chez les patients symptomatiques – études prises en compte dans les avis de la commission de la transparence	146
Annexe 6.	Méta-analyses publiées depuis 2020 sur l'efficacité du nusinersen chez les patients symptomatiques	149
Annexe 7.	Méta-analyses publiées depuis 2023 sur l'efficacité de l'onasemnogène abéparavec (OA) chez les patients symptomatiques	151
Annexe 8.	Méta-analyses publiées depuis 2021 sur l'efficacité du risdiplam chez les patients symptomatiques	153
Annexe 9.	Méta-analyses publiées sur l'efficacité du nusinersen et du risdiplam chez les patients symptomatiques	155
Annexe 10.	Évaluation de l'efficacité des traitements chez les patients présymptomatiques – études prises en compte dans les avis de la commission de la transparence	157
Annexe 11.	Données de qualité de vie chez les patients SMA en l'absence de DNN	160
Annexe 12.	Données de qualité de vie des patients SMA ayant reçu un traitement médicamenteux	167
Annexe 13.	Données de qualité de vie comparant les enfants SMA traités et non traités par thérapie spécifique SMA	172

Table des figures

Figure 1. Programmes de dépistage de la SMA en Europe et année de mise en place (jusqu'à mars 2024).....	15
Figure 2. Diagramme de sélection des études sur l'incidence de la SMA à l'international.....	30
Figure 3. Diagramme de sélection des études sur la performance de l'examen de DNN de la SMA	38
Figure 4. Diagramme de sélection des études sur l'âge d'apparition des premiers symptômes dans la SMA de type I	44
Figure 5. Diagramme de sélection des études rapportant des délais de rendu des cas SMA avec la mise en place d'un DNN	48
Figure 6. Diagramme de sélection des études sur l'efficacité des nouveaux traitements	56
Figure 7. Diagramme de sélection des études sur la qualité de vie des patients SMA	72
Figure 8. Diagramme de sélection des évaluations économiques du DNN de la SMA	76

Figure 9. Répartition des coûts du dépistage de la SMA dans le programme DEPISMA.....	82
Figure 10. Diagramme de sélection des études relatives aux enjeux éthiques du dépistage néonatal de la SMA	98

Table des tableaux

Tableau 1. PICOT pour l'évaluation du bénéfice clinique et du bénéfice individuel	18
Tableau 2. PICOT pour l'évaluation de la performance.....	20
Tableau 3. Nombre de copies du gène <i>SMN2</i> en fonction du type de SMA.....	25
Tableau 4. Classification des formes et histoire naturelle de la maladie en l'absence de traitement	26
Tableau 5. Répartition des patients du registre SMA France en fonction du type de SMA	28
Tableau 6. Répartition des patients du registre espagnol en fonction du type de SMA	28
Tableau 7. Répartition du nombre de copies du gène <i>SMN2</i> chez les patients SMA type I.....	29
Tableau 8. Incidences rapportées de la SMA à l'étranger	31
Tableau 9. Données descriptives sur le recrutement et le DNN de la SMA dans les régions pilotes	33
Tableau 10. Répartition du nombre de nouveaux cas nouvellement diagnostiqués par année. France métropolitaine exclusivement	34
Tableau 11. Avantages et inconvénients de la qPCR et de la MLPA dans le DNN de la SMA	37
Tableau 12. Études rapportant des données de performance de l'examen de dépistage néonatal de la SMA	39
Tableau 13. Données de performance de l'examen en France (au 22/01/2024)	42
Tableau 14. Âge d'apparition des symptômes et délais de diagnostic pour la forme la plus précoce de SMA (type I) en l'absence de DNN	45
Tableau 15. Données du registre sur l'âge d'apparition des symptômes et les délais de diagnostic pour la SMA de type I en l'absence de DNN	47
Tableau 16. Âge au prélèvement et délai de rendu de l'information pour la forme la plus précoce de SMA	48
Tableau 17. Données de temporalité de tous les patients de l'étude DEPISMA (au 31/10/2023).....	50
Tableau 18. Données de temporalité des nouveau-nés positifs de l'étude DEPISMA, de la confirmation du test positif à l'initiation du traitement (au 31/10/2023).....	50
Tableau 19. Traitements disponibles en France et prise en charge par l'Assurance maladie en fonction du type de SMA.....	55
Tableau 20. Données de suivi des patients SMA de l'étude DEPISMA	62
Tableau 21. Données du registre SMA France sur les patients diagnostiqués en 2023 et traités par thérapie génique.....	63
Tableau 22. Données de sécurité du registre SMA France sur les patients diagnostiqués en 2023 et traités par thérapie spécifique SMA.....	67

Tableau 23. Coûts annuels supportés par les parents d'un enfant atteint de SMA selon le type (\$CAD de 2020).....	77
Tableau 24. Caractéristiques des études de coût retenues.....	80
Tableau 25. Caractéristiques des évaluations médico-économiques retenues.....	88
Tableau 26. Délais observés dans l'étude pilote DEPISMA entre la naissance et la prise en charge thérapeutique des cas de SMA.....	93
Tableau 27. Mode de prise en charge des nouveau-nés dépistés ayant 4 copies du gène <i>SMN2</i> ..	102
Tableau 28. Stratégie de recherche dans les bases de données Embase, Emcare et Medline (Proquest)	124

Annexe 1. Questionnaire soumis au réseau d'agences internationales INAHTA

* Obligatoire

Identification of the responding organisation

1. Organisation name *

2. What is your position within the organisation? *

3. First name, last name *

4. Contact email address *

5. Is SMA screening recommended in your country?

☐ Yes

☐ No

6. If yes, why was the screening recommended? Can you provide us with the link to the recommendation please?

7. If SMA screening is not recommended yet, is an evaluation underway or a pilot study in progress ?

☐ Yes, evaluation underway

☐ Yes, pilot study in progress

☐ None

8. If a recommendation has been made, is the screening implemented in your country? If yes, when has it started?

9. Time to result, diagnosis and treatment

What is the mean time from birth to :

- the delivery of the SMA screening result to families?
- confirmed diagnosis?
- the initiation of treatment?

10. Screening test

What test is used for SMA screening (multiplex qPCR, MLPA...)?

11. If you have any performance data (sensitivity, specificity, false positives, false negatives, PPV, NPV), please share your data below.

12. Do you have any national data or reports on the NBS of SMA, that you would share with us or which we would not have had access to?

13. New therapies

Are the new treatments [Nusinersen, Onasemnogene abeparvovec (OA), Risdiplam] available in your country?

Please answer the following questions directly

14. Nusinersen available

☐ Yes

☐ No

15. Onasemnogene abeparvovec (OA) available

☐ Yes

☐ No

16. Risdiplam available

☐ Yes

☐ No

17. Are the new treatments (Nusinersen, OA, Risdiplam) reimbursed by a national health insurance?

Please answer the following questions directly

18. Nusinersen reimbursed ?

☐ Yes

☐ No

19. OA reimbursed ?

☐ Yes

☐ No

20. Risdiplam reimbursed ?

☐ Yes

☐ No

21. Do some patients receive combinatorial therapies starting with nusinersen and after OA or vice versa?

Please answer the following questions directly

22. Nusinersen followed by OA

☐ Yes

☐ No

23. Number of treated children in your country?

24. OA followed by Nusinersen?

☐ Yes

☐ No

25. Number of treated children in your country?

26. Other combinatorial therapies ? If so, precise which ones and the number of treated children

27. **Copy number issue**

More specifically, is a newborn **with 4 copies of the SMN2 gene** immediately treated with a gene therapy product or is he/she placed under medical surveillance?

☐ Immediately treated

☐ Under medical surveillance

28. **National registry**

Is there a follow-up system or a national registry for newborn screening that allows us to know the number of newborns screened and diagnosed in your country? What is the incidence of SMA in your country?

29. Do you have additional information that you may provide us with on this topic?

Ce contenu n'a pas été créé ni n'est approuvé par Microsoft. Les données que vous soumettez sont envoyées au propriétaire du formulaire.

 Microsoft Forms

Annexe 2. État des lieux du DNN de la SMA à travers le réseau INAHTA

	Allemagne	Autriche	Brésil	Canada	Espagne	Suède
DNN de la SMA						
Programme national	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui
Si oui, date de démarrage	01/04/2021	NR	-	Calendrier variable d'une juridiction à l'autre	-	30/08/2023
Étude pilote en cours	NR	Non	Non	Oui	Oui	Non
Prise en charge des patients SMA avec 4 copies du gène <i>SMN2</i>						
Prise en charge des 4 copies	NR	NR	-	NR Au Québec, les patients avec ≤ 4 copies du gène <i>SMN2</i> sont admissibles à un traitement en phase présymptomatique, mais aussi en phase symptomatique (40)	Sous surveillance médicale	Familles non informées

Annexe 3. Stratégie de recherche documentaire

Bases de données bibliographiques :

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau ci-dessous présente la stratégie de recherche dans les bases de données Embase, Emcare et Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Tableau 28. Stratégie de recherche dans les bases de données Embase, Emcare et Medline (Proquest)

Type d'étude/Sujet		Période de recherche	Nombre de références trouvées
	Termes utilisés		
PUBLICATIONS EN FRANÇAIS CONCERNANT LA SMA		Janv. 12 – Janv. 24	43
Étape 1	TI,AB(spinal PRE/1 muscular PRE/1 atroph[*3] OR spinal PRE/1 muscle PRE/1 atroph[*3] OR spine PRE/1 muscular PRE/1 atroph[*3] OR spine PRE/1 muscle PRE/1 atroph[*3] OR spinal PRE/1 amyotroph[*3] OR infantile PRE/1 muscular PRE/1 atroph[*3] OR juvenile PRE/1 muscular PRE/1 atroph[*3] OR myelopathic PRE/1 muscular PRE/1 atroph[*3] OR progressive PRE/1 muscular PRE/1 atroph[*3] OR bulbospinal PRE/1 neuronopath[*3] OR hereditary PRE/1 motor PRE/1 neuronopath[*3] OR scapuloperoneal PRE/1 muscular PRE/1 atroph[*3] OR scapuloperoneal PRE/1 syndrome OR atrophia PRE/1 musculorum PRE/1 spinalis PRE/1 pseudomyopathica OR Dubowitz PRE/1 disease OR Dubowitz PRE/1 syndrome OR Kugelberg PRE/1 disease OR Kugelberg PRE/1 syndrome OR Kugelberg PRE/1 Welander OR Werdnig PRE/1 Hoffmann) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Muscular Atrophy, Spinal OR Spinal Muscular Atrophies of Childhood) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(hereditary spinal muscular atrophy OR progressive muscular atrophy)		
AND			
Étape 2	LA(french)		
DÉPISTAGE NÉONATAL		Janv. 17 – Déc. 23	
Publications françaises ou au moins un auteur français			12
Étape 1			
AND			
Étape 3	TI,AB(screen[*3] AND (newborn[*1] OR new PRE/0 born[*1] OR newly PRE/0 born[*1] OR neonat[*2] OR neo PRE/0 nat[*2] OR infant[*1])) OR TI,AB(Guthrie PRE/0 test OR Guthrie PRE/0 paper OR Guthrie PRE/0 cardboard OR Guthrie PRE/0 card OR Guthrie PRE/0 blotter OR blotting PRE/0 paper OR dried PRE/0 blood PRE/0 spot[*1]) OR MESH.EXACT(Neonatal Screening OR Dried Blood Spot Testing) OR		

	(MESH.EXACT.EXPLODE(Infant, Newborn) AND MESH.EXACT(Paper OR Blood Specimen Collection)) OR EMB.EXACT(newborn screening OR dried blood spot testing) OR (EMB.EXACT(newborn) AND EMB.EXACT(paper OR blood sampling))		
AND			
Étape 4	TI,AB(francais[*1] OR France OR french[*1]) OR MESH.EXACT.EXPLODE(France) OR EMB.EXACT.EXPLODE(France) OR pub(francais[*1] OR french) OR ADR(francais[*1] OR France OR french[*1]) OR AF(francais[*1] OR France OR french) OR ALOC(francais[*1] OR France OR french) OR CNT(francais[*1] OR France OR french) OR CTLOC(francais[*1] OR France OR french) OR LOW(francais[*1] OR France OR french) OR OLOC(francais[*1] OR France OR french) OR RG(francais[*1] OR France OR french)		
Performances des tests			42
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 5	TI(ability OR able OR accuracy OR accurate OR reliability OR reliable OR reproducibility OR reproducible OR sensibility OR sensible OR sensitive OR sensitivity OR specific OR specificity OR useful OR usefulness OR utility) OR TI,AB(diagnosis PRE/0 performance OR false PRE/0 negative OR false PRE/0 positive OR predictive PRE/0 value) OR DTYPE(Evaluation Study) OR MESH.EXACT.EXPLODE(False Negative Reactions) OR MESH.EXACT.EXPLODE(False Positive Reactions) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Observer Variation) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Predictive Value of Tests) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Reference Standards) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Reproducibility of Results) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Sensitivity and Specificity) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Outcome Assessment, Health Care) OR MESH.EXACT(Treatment Outcome) OR MESH.EXACT(Disease-Free Survival) OR MESH.EXACT(Progression-Free Survival) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Diagnostic Errors) OR EMB.EXACT(evaluation study) OR MJEMB.EXACT(false negative result) OR MJEMB.EXACT(false positive result) OR MJEMB.EXACT(observer variation) OR MJEMB.EXACT(predictive value) OR MJEMB.EXACT(clinical laboratory standard) OR MJEMB.EXACT(standard) OR MJEMB.EXACT(reproducibility) OR MJEMB.EXACT(sensitivity and specificity) OR MJEMB.EXACT(outcome assessment) OR MJEMB.EXACT(clinical effectiveness) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(diagnostic error)		
Recommandations/Conférences de consensus			10
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 6	TI(consensus OR guidance) OR guideline[*1] OR guide OR (position PRE/0 paper) OR recommendation[*1] OR statement[*1]) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline) OR DTYPE(Government Publication)		
Méta-analyses/Revue systématique			5

Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 7	TI(meta PRE/0 analys[*3] OR metaanalys[*3] OR systematic[*4] PRE/1 overview[*3] OR systematic[*4] PRE/1 research[*3] OR systematic[*4] PRE/1 review[*3] OR systematic[*4] PRE/1 search[*3]) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR pub(cochrane database syst rev) OR pub(Health Technol Assess)		
Essais contrôlés randomisés			2
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 8	TI,AB(random[*7] OR single PRE/1 blind OR double PRE/1 blind) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Random Allocation) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Single-Blind Method) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Double-Blind Method) OR DTYPE(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT.EXPLODE(randomized controlled trial)		
Autres essais cliniques			25
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 9	TI(versus) OR TI,AB(clinical PRE/0 trial[*1] OR multicenter PRE/0 stud[*3] OR multicentre PRE/0 stud[*3] OR cross PRE/1 over PRE/0 stud[*3] OR comparative PRE/0 stud[*3]) OR DTYPE(Clinical Trial) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(Comparative Study) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Cross-Over Studies) OR EMB.EXACT(controlled clinical trial) OR EMB.EXACT(multicenter study) OR EMB.EXACT(clinical trial) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT.EXPLODE(comparative study)		
Études observationnelles			31
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 10	TI(cohort[*2] OR follow PRE/1 up PRE/0 stud[*3] OR followup PRE/0 stud[*3] OR longitudinal PRE/0 stud[*3] OR prospective PRE/0 stud[*3] OR retrospective PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(Cohort Studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(Longitudinal Studies) OR MESH.EXACT(Observational Study) OR MESH.EXACT(Prospective Studies) OR MESH.EXACT(Retrospective Studies) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR EMB.EXACT(observational study) OR EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(retrospective study)		
Revue de la littérature			32
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 11	TI(review) OR DTYPE(Review) OR EMB.EXACT(review)		

Autres publications			62
Étape 1 AND Étape 3			
NOT			
Étape 12	Étape 4 OR Étape 5 OR Étape 6 OR Étape 7 OR Étape 8 OR Étape 9 OR Étape 10 OR Étape 11		
DÉPISTAGE NÉONATAL – AUTRES PAYS EUROPÉENS		sans limite – Janv. 24	
Autriche			11
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 13	TI,AB(Austria OR austrian OR Österreich OR österreichisch) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Austria) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Austria) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Austrian) OR pub(Austria OR austrian OR Österreich OR österreichisch) OR AF(Austria OR austrian OR Österreich OR österreichisch) OR ALOC(Austria OR austrian OR Österreich OR österreichisch) OR CNT(Austria OR austrian OR Österreich OR österreichisch) OR CTLOC(Austria OR austrian OR Österreich OR österreichisch) OR LOW(Austria OR austrian OR Österreich OR österreichisch) OR OLOC(Austria OR austrian OR Österreich OR österreichisch) OR RG(Austria OR austrian OR Österreich OR österreichisch)		
Belgique			45
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 14	TI,AB(Belgium OR belgian OR Belgique OR belge OR België OR belgisch) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Belgium) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Belgium) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Belgian) OR pub(Belgium OR belgian OR Belgique OR belge OR België OR belgisch) OR AF(Belgium OR belgian OR Belgique OR belge OR België OR belgisch) OR ALOC(Belgium OR belgian OR Belgique OR belge OR België OR belgisch) OR CNT(Belgium OR belgian OR Belgique OR belge OR België OR belgisch) OR CTLOC(Belgium OR belgian OR Belgique OR belge OR België OR belgisch) OR LOW(Belgium OR belgian OR Belgique OR belgisch OR België OR belgisch) OR OLOC(Belgium OR belgian OR Belgique OR belge OR België OR belgisch) OR RG(Belgium OR belgian OR Belgique OR belge OR België OR belgisch)		
Danemark			12
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 15	TI,AB(Denmark OR Danish OR Danmark OR Dansk) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Denmark) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Denmark) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Danish citizen) OR pub(Denmark OR Danish OR Danmark OR Dansk) OR AF(Denmark OR Danish OR Danmark OR Dansk) OR ALOC(Denmark OR Danish OR Danmark OR Dansk) OR CNT(Denmark OR Danish OR Danmark OR Dansk) OR CTLOC(Denmark OR Danish OR Danmark OR Dansk) OR LOW(Denmark OR Danish OR Danmark OR Dansk) OR		

	OLOC(Denmark OR Danish OR Danmark OR Dansk) OR RG(Denmark OR Danish OR Danmark OR Dansk)		
Espagne			24
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 16	TI,AB(Spain OR Spanish OR España OR Español) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Spain) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Spain) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Spaniard) OR pub(Spain OR Spanish OR España OR Español) OR AF(Spain OR Spanish OR España OR Español) OR ALOC(Spain OR Spanish OR España OR Español) OR CNT(Spain OR Spanish OR España OR Español) OR CTLOC(Spain OR Spanish OR España OR Español) OR LOW(Spain OR Spanish OR España OR Español) OR OLOC(Spain OR Spanish OR España OR Español) OR RG(Spain) OR RG(Spanish OR España OR Español)		
Finlande			6
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 17	TI,AB(Finland OR Finnish OR Suomi OR Suomalainen) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Finland) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Finland) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Finn (citizen)) OR pub(Finland OR Finnish OR Suomi OR Suomalainen) OR AF(Finland OR Finnish OR Suomi OR Suomalainen) OR ALOC(Finland OR Finnish OR Suomi OR Suomalainen) OR CNT(Finland OR Finnish OR Suomi OR Suomalainen) OR CTLOC(Finland OR Finnish OR Suomi OR Suomalainen) OR LOW(Finland OR Finnish OR Suomi OR Suomalainen) OR OLOC(Finland OR Finnish OR Suomi OR Suomalainen) OR RG(Finland OR Finnish OR Suomi OR Suomalainen)		
Grèce			4
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 18	TI,AB(Greece OR Greek OR Ελλάδα OR Ελληνική) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Greece) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Greece) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Greek (citizen)) OR pub(Greece OR Greek OR Ελλάδα OR Ελληνική) OR AF(Greece OR Greek OR Ελλάδα OR Ελληνική) OR ALOC(Greece OR Greek OR Ελλάδα OR Ελληνική) OR CNT(Greece OR Greek OR Ελλάδα OR Ελληνική) OR CTLOC(Greece OR Greek OR Ελλάδα OR Ελληνική) OR LOW(Greece OR Greek OR Ελλάδα OR Ελληνική) OR OLOC(Greece OR Greek OR Ελλάδα OR Ελληνική) OR RG(Greece OR Greek OR Ελλάδα OR Ελληνική)		
Irlande			8
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 19	TI,AB(ish OR Ireland) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Ireland) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Ireland) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Irish (citizen)) OR pub(ish OR Ireland) OR AF(ish OR Ireland) OR ALOC(ish OR Ireland) OR CNT(ish OR Ireland) OR CTLOC(ish OR Ireland) OR LOW(ish OR Ireland) OR OLOC(ish OR Ireland) OR RG(ish OR Ireland)		

Italie			46
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 20	TI,AB(Italy OR Italian OR Italia OR Italiano OR Italiana) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Italy) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Italy) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Italian (citizen)) OR pub(Italy OR Italian OR Italia OR Italiano OR Italiana) OR AF(Italy OR Italian OR Italia OR Italiano OR Italiana) OR ALOC(Italy OR Italian OR Italia OR Italiano OR Italiana) OR CNT(Italy OR Italian OR Italia OR Italiano OR Italiana) OR CTLOC(Italy OR Italian OR Italia OR Italiano OR Italiana) OR LOW(Italy OR Italian OR Italia OR Italiano OR Italiana) OR OLOC(Italy OR Italian OR Italia OR Italiano OR Italiana) OR RG(Italy OR Italian OR Italia OR Italiano OR Italiana)		
Norvège			4
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 21	TI,AB(Norway OR Norwegian OR Norge OR Norsk) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Norway) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Norway) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Norwegian (citizen)) OR pub(Norway OR Norwegian OR Norge OR Norsk) OR AF(Norway OR Norwegian OR Norge OR Norsk) OR ALOC(Norway OR Norwegian OR Norge OR Norsk) OR CNT(Norway OR Norwegian OR Norge OR Norsk) OR CTLOC(Norway OR Norwegian OR Norge OR Norsk) OR LOW(Norway OR Norwegian OR Norge OR Norsk) OR OLOC(Norway OR Norwegian OR Norge OR Norsk) OR RG(Norway OR Norwegian OR Norge OR Norsk)		
Pays-Bas			16
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 22	TI,AB(Netherlands OR Dutch OR Nederland OR Nederlander) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Netherlands) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Netherlands) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Dutchman) OR pub(Netherlands OR Dutch OR Nederland OR Nederlander) OR AF(Netherlands OR Dutch OR Nederland OR Nederlander) OR ALOC(Netherlands OR Dutch OR Nederland OR Nederlander) OR CNT(Netherlands OR Dutch OR Nederland OR Nederlander) OR CTLOC(Netherlands OR Dutch OR Nederland OR Nederlander) OR LOW(Netherlands OR Dutch OR Nederland OR Nederlander) OR OLOC(Netherlands OR Dutch OR Nederland OR Nederlander) OR RG(Netherlands OR Dutch OR Nederland OR Nederlander)		
Portugal			5
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 23	TI,AB(Portugal OR Portuguese OR Português OR Portuguesa) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Portugal) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Portugal) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Portuguese (citizen)) OR pub(Portugal OR Portuguese OR Português OR Portuguesa) OR AF(Portugal OR Portuguese OR Português OR Portuguesa) OR ALOC(Portugal OR Portuguese OR Português OR Portuguesa) OR CNT(Portugal OR Portuguese OR Português OR Portuguesa) OR CTLOC(Portugal OR Portuguese OR		

	Português OR Portuguesa) OR LOW(Portugal OR Portuguese OR Português OR Portuguesa) OR OLOC(Portugal OR Portuguese OR Português OR Portuguesa) OR RG(Portugal OR Portuguese OR Português OR Portuguesa)		
Royaume-Uni			77
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 24	TI,AB(Great PRE/0 Britain OR british OR United PRE/0 Kingdom OR England OR english OR Wales OR welsh OR Scotland OR scottish) OR MESH.EXACT.EXPLODE(United Kingdom) OR EMB.EXACT.EXPLODE(United Kingdom) OR EMB.EXACT.EXPLODE(British citizen) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Welshman) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Scotsman) OR pub(Great PRE/0 Britain OR british OR United PRE/0 Kingdom OR England OR english OR Wales OR welsh OR Scotland OR scottish) OR AF(Great PRE/0 Britain OR british OR United PRE/0 Kingdom OR England OR english OR Wales OR welsh OR Scotland OR scottish) OR ALOC(Great PRE/0 Britain OR british OR United PRE/0 Kingdom OR England OR english OR Wales OR welsh OR Scotland OR scottish) OR CNT(Great PRE/0 Britain OR british OR United PRE/0 Kingdom OR England OR english OR Wales OR welsh OR Scotland OR scottish) OR CTLOC(Great PRE/0 Britain OR british OR United PRE/0 Kingdom OR England OR english OR Wales OR welsh OR Scotland OR scottish) OR LOW(Great PRE/0 Britain OR british OR United PRE/0 Kingdom OR England OR english OR Wales OR welsh OR Scotland OR scottish) OR OLOC(Great PRE/0 Britain OR british OR United PRE/0 Kingdom OR England OR english OR Wales OR welsh OR Scotland OR scottish) OR RG(Great PRE/0 Britain OR british OR United PRE/0 Kingdom OR England OR english OR Wales OR welsh OR Scotland OR scottish)		
Suède			7
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 25	TI,AB(Sweden OR Swedish OR Sverige OR Svenska) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Sweden) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Sweden) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Swedish citizen) OR pub(Sweden OR Swedish OR Sverige OR Svenska) OR AF(Sweden OR Swedish OR Sverige OR Svenska) OR ALOC(Sweden OR Swedish OR Sverige OR Svenska) OR CNT(Sweden OR Swedish OR Sverige OR Svenska) OR CTLOC(Sweden OR Swedish OR Sverige OR Svenska) OR LOW(Sweden OR Swedish OR Sverige OR Svenska) OR OLOC(Sweden OR Swedish OR Sverige OR Svenska) OR RG(Sweden OR Swedish OR Sverige OR Svenska)		
Suisse			17
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 26	TI,AB(Switzerland OR Swiss OR Svizzera OR svizzero OR Schweiz OR Schweizer) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Switzerland) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Switzerland) OR EMB.EXACT.EXPLODE(Swiss) OR pub(Switzerland OR Swiss OR Svizzera OR svizzero OR Schweiz OR Schweizer) OR AF(Switzerland OR Swiss OR Svizzera OR svizzero OR		

	Schweiz OR Schweizer) OR ALOC(Switzerland OR Swiss OR Svizzera OR svizzero OR Schweiz OR Schweizer) OR CNT(Switzerland OR Swiss OR Svizzera OR svizzero OR Schweiz OR Schweizer) OR CTLOC(Switzerland OR Swiss OR Svizzera OR svizzero OR Schweiz OR Schweizer) OR LOW(Switzerland OR Swiss OR Svizzera OR svizzero OR Schweiz OR Schweizer OR Switzerland) OR OLOC(Swiss OR Svizzera OR svizzero OR Schweiz OR Schweizer) OR RG(Switzerland OR Swiss OR Svizzera OR svizzero OR Schweiz OR Schweizer)		
RETARD DIAGNOSTIQUE		Janv. 17 – Nov. 23	64
Étape 1			
AND			
Étape 27	TI,AB(delay[*2] NEAR/1 diagnos[*4] OR late[*2] NEAR/1 diagnos[*4] OR delay[*2] NEAR/1 recogni[*5] OR late[*2] NEAR/1 recogni[*5] OR delay[*2] NEAR/1 assess[*5] OR late[*2] NEAR/1 assess[*5] OR delay[*2] NEAR/1 detect[*4] OR late[*2] NEAR/1 detect[*4] OR diagnostic PRE/1 time PRE/1 window[*1] OR diagnostic PRE/1 odyssey[*1] OR diagnostic PRE/1 journey[*1]) OR MESH.EXACT(Delayed Diagnosis) OR EMB.EXACT(delayed diagnosis)		
ÂGE D'APPARITION DES SYMPTÔMES		Janv. 17 – Nov. 23	163
Étape 1			
AND			
Étape 28	TI,AB(age PRE/2 diagnosis OR age PRE/1 first PRE/1 symptom[*1] OR symptom[*1] PRE/1 onset OR age[*1] PRE/1 onset) OR MJMESH.EXACT(Age of Onset) OR MJEMB.EXACT(onset age)		
GRAVITÉ DE LA MALADIE		Janv. 17 – Mars 23	132
Étape 1			
AND			
Étape 29	TI(severity OR seriousness OR acuity OR natural PRE/0 history OR prognosis OR (survival NOT (survival PRE/0 motor PRE/0 neuron)) OR lifespan OR life PRE/0 expectancy OR longevity OR mortality OR complication[*1]) OR MJMESH.EXACT(Longevity OR Prognosis OR Survival Rate OR Time Factors) OR MJMESH.EXACT.EXPLODE(Disease Progression OR Life Expectancy OR Mortality OR Patient Acuity) OR MJMESH.EXACT(Pathologic Processes OR Survival Analysis OR Survival) OR MJEMB.EXACT(longevity OR patient acuity OR prognosis OR survival prediction OR survival rate OR time factor) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(life expectancy OR mortality OR survival time) OR MJEMB.EXACT(complication OR long term survival OR overall survival OR short term survival OR survival OR disease exacerbation)		
OR			
Étape 30	MJMESH.EXACT(Muscular Atrophy, Spinal -- mortality OR Spinal Muscular Atrophies of Childhood -- mortality) OR MJMESH.EXACT.EXPLODE(Muscular Atrophy, Spinal -- complications OR Spinal Muscular Atrophies of Childhood -- complications) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(hereditary spinal muscular atrophy -- complication OR progressive muscular atrophy -- complication)		

QUALITÉ DE VIE		Janv. 17 – Janv. 24	103
Étape 1			
AND			
Étape 31	<p>TI(Quality PRE/1 Life OR QoL OR Sickness PRE/0 Impact PRE/0 Profile OR daily PRE/0 living OR daily PRE/0 life OR disability OR disabled OR psychology OR psychologic OR psychological OR mental PRE/0 health OR satisfaction OR well PRE/0 being OR social OR socioeconomic OR environment OR loneliness OR employment OR unemployment OR job OR jobs OR occupation OR occupations OR productivity OR productivities OR absenteeism) OR MJMESH.EXACT.EXPLODE(Quality of Life OR Disability Evaluation OR Life Style) OR MJMESH.EXACT(Sickness Impact Profile OR Activities of Daily Living) OR MJMESH.EXACT(Muscular Atrophy, Spinal -- psychology OR Spinal Muscular Atrophies of Childhood -- psychology) OR MJMESH.EXACT(Occupational Therapy) OR MJMESH.EXACT.EXPLODE(Patient Satisfaction OR Personal Satisfaction OR Socioeconomic Factors) OR MJMESH.EXACT(Absenteeism) OR MJMESH.EXACT.EXPLODE(Employment) OR MJMESH.EXACT(Job Application) OR MJMESH.EXACT.EXPLODE(Efficiency) OR MJMESH.EXACT(Work Capacity Evaluation) OR MJMESH.EXACT.EXPLODE(Occupations OR Rehabilitation, Vocational) OR MJMESH.EXACT(Social Adjustment) OR MJMESH.EXACT.EXPLODE(Social Behavior OR Social Networking OR Social Support OR Interpersonal Relations) OR MJEMB.EXACT(daily life activity OR disability assessment) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(lifestyle) OR MJEMB.EXACT(psychological aspect) OR MJEMB.EXACT(occupational therapy) OR MJEMB.EXACT(patient satisfaction) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(satisfaction) OR MJEMB.EXACT(life satisfaction) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(wellbeing) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(socioeconomics OR absenteeism OR employment) OR MJEMB.EXACT(job finding OR productivity OR work capacity OR work disability) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(occupation) OR MJEMB.EXACT(vocational rehabilitation) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(social adaptation) OR MJEMB.EXACT(social aspect) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(social behavior) OR MJEMB.EXACT(social disability) OR MJEMB.EXACT(social life) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(social network OR social support OR human relation)</p>		
TRAITEMENT		Janv. 17 – Nov. 23	
Publications françaises ou au moins un auteur français			61
Étape 1			
AND			
Étape 32	<p>TI,AB(anti PRE/1 sense PRE/1 oligonucleotide[*1] OR antisense PRE/1 oligonucleotide[*1] OR TI,AB(nusinersen OR Spinraza) OR TI,AB(onasemnogene PRE/0 abeparvovec OR Zolgensma) OR TI,AB(risdiplam OR Evrysdi) OR TI,AB(gene PRE/0 therap[*3] OR genetic[*2] PRE/0 therap[*3] OR DNA PRE/0 therap[*3] OR RNA PRE/0 therap[*3] OR replacement PRE/0 therap[*3] OR gene PRE/0 treatment[*1] OR genetic[*2] PRE/0 treatment[*1] OR DNA PRE/0 treatment[*1] OR RNA PRE/0 treatment[*1] OR replacement PRE/0 treatment[*1]) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Oligonucleotides, Antisense) OR</p>		

	SUBST(Oligonucleotides OR nusinersen OR onasemnogene abeparvovec OR evrysdi) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Genetic Therapy) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(antisense oligonucleotide) OR MJEMB.EXACT(nusinersen OR onasemnogene abeparvovec OR risdip- lam) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(gene therapy)		
OR			
Étape 33	MESH.EXACT.EXPLODE(Muscular Atrophy, Spinal -- drug therapy OR Spinal Muscular Atrophies of Childhood -- drug therapy) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(hereditary spinal muscular atrophy -- drug therapy OR progressive muscular atrophy -- drug therapy)		
AND			
Étape 4			
Recommandations/Conférences de consensus			23
((Étape 1 AND Étape 32) OR Étape 33) AND Étape 6			
Méta-analyses/Revue systématique			30
((Étape 1 AND Étape 32) OR Étape 33) AND Étape 7			
Essais contrôlés randomisés			32
((Étape 1 AND Étape 32) OR Étape 33) AND Étape 8			
Autres essais cliniques			146
((Étape 1 AND Étape 32) OR Étape 33) AND Étape 9			
Études observationnelles			142
((Étape 1 AND Étape 32) OR Étape 33) AND Étape 10			
Efficacité			97
((Étape 1 AND Étape 32) OR Étape 33)			
AND			
Étape 34	TI(efficient OR efficiency OR efficacy OR effectiveness OR effectiveness OR impact OR effect OR effects OR consequence OR consequences OR utility OR useful OR usefulness OR outcome OR resistance OR response OR responses OR respond OR responds OR responding OR responder OR responders OR respondent OR respondents) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Treatment Outcome) OR MESH.EXACT(Prognosis OR Survival Rate) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Survival Analysis OR Patient Outcome Assessment) OR MESH.EXACT(Outcome Assessment, Health Care OR Health Impact Assessment) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Program Evaluation) OR MJEMB.EXACT(treatment outcome OR outcome assessment OR outcomes research OR lack of drug effect OR treatment failure OR drug efficacy OR prognosis OR survival rate OR survival analysis)		
Innocuité			63
((Étape 1 AND Étape 32) OR Étape 33)			
AND			
Étape 35	TI(complain[*3] OR complication[*1] OR contra PRE/1 indicat[*4] OR contraindicat[*4] OR damage[*1] OR harm[*1] OR iatrogen[*2] OR injur[*3] OR innocuity OR precaution[*1] OR risk[*1] OR safe[*2] OR secur[*3] OR tolerability OR tolerance OR toxic[*3] OR unsafe OR unsafe[*2] OR		

	warning[*1]) OR TI,AB(adverse PRE/0 effect[*1] OR adverse PRE/0 event[*1] OR side PRE/0 effect[*1] OR undesirable PRE/0 event[*1]) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Risk Assessment OR Iatrogenic Disease) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(risk assessment OR iatrogenic disease) OR MESH.EXACT(Product Surveillance, Postmarketing OR Medical Device Recalls) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(postmarketing surveillance OR product recall) OR MESH.EXACT(Prescription Drug Monitoring Programs OR Adverse Drug Reaction Reporting Systems OR Pharmacovigilance) OR MJEMB.EXACT(prescription drug monitoring program) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(pharmacovigilance) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Oligonucleotides, Antisense -- adverse effects OR Genetic Therapy -- adverse effects) OR EMB.EXACT.EXPLODE(antisense oligonucleotide -- side effect) OR EMB.EXACT(nusinersen -- side effect OR onasemnogene abeparvovec -- side effect OR risdiplam -- side effect) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(gene therapy -- side effect)		
DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES		Janv. 17 – Janv. 24	152
Étape 1			
AND			
Étape 36	TI(epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR prevalence OR incidence) OR TI(register OR registry OR registries OR survey[*1] OR database[*1]) OR MJMESH.EXACT(Prevalence OR Incidence OR Epidemiology) OR MESH.EXACT(Registries OR Health Surveys) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Health Care Surveys OR Population Surveillance OR Databases, Factual) OR MESH.EXACT(Data Collection) OR MJEMB.EXACT(prevalence OR incidence OR epidemiology OR health survey OR population surveillance) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(register OR health care survey OR factual database)		
OR			
Étape 37	MJMESH.EXACT.EXPLODE(Muscular Atrophy, Spinal -- epidemiology OR Spinal Muscular Atrophies of Childhood -- epidemiology) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(hereditary spinal muscular atrophy -- epidemiology OR progressive muscular atrophy -- epidemiology)		
ÉTHIQUE			
Dépistage		Sans limite – Fév. 24	37
Étape 1 AND Étape 3			
AND			
Étape 38	(ethic OR ethics OR ethical OR bioethic OR bioethics OR bioethical OR moral OR morality OR deontologic OR deontological OR deontology OR philosophic OR philosophics OR philosophical OR philosophy) OR MESH.EXACT(Philosophy OR Virtues OR Moral Development OR Metaphysics OR Conscience OR Morals) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Ethics OR Philosophy, Nursing OR Philosophy, Medical) OR MJEMB.EXACT(virtue ethics OR bioethics OR institutional ethics OR moral hazard OR research ethics OR ethical theory OR ethics) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(deontology medical ethics OR applied ethics)		
Publications sur l'éthique hors dépistage		Sans limite – Fév. 24	99

(Étape 1 NOT Étape 3) AND Étape 38			
DONNÉES ÉCONOMIQUES		Janv. 17 – Déc. 23	106
Étape 1			
AND			
Étape 39	<p>TI(cost[*1]) OR TI,AB(burden PRE/1 disease OR health PRE/0 care PRE/0 cost[*1] OR healthcare PRE/0 cost[*1] OR societal PRE/0 cost[*1] OR resource NEAR/1 allocation OR resource NEAR/1 use OR reimbursement OR cost PRE/1 benefit[*1] OR cost PRE/1 effectiveness OR cost PRE/1 effectiveness OR cost[*1] PRE/1 illness OR cost PRE/1 utilit[*3] OR efficiency OR efficient OR costing OR price[*1] OR pricing OR expensive OR inexpensive OR expenditure[*1] OR spend[*1] OR spending OR spent OR budget[*1] OR econom[*4] OR financ[*3] OR funding OR fiscal OR pharmacoeconomic[*2] OR pharmaco PRE/1 economic[*2] OR Markov OR Quality PRE/1 Adjusted PRE/1 Life PRE/1 Year[*1] OR QALY OR disability PRE/1 Adjusted PRE/1 Life PRE/1 Year[*1] OR DALY) OR MESH.EXACT(Economics OR Costs and Cost Analysis OR Cost-Effectiveness Analysis OR Cost-Benefit Analysis OR Cost Allocation OR Economics, Nursing OR Economics, Hospital OR Economics, Pharmaceutical OR Economics, Medical OR Financial Management OR Financial Management, Hospital OR Health Care Sector OR Health Planning Support OR Insurance, Health, Reimbursement OR Insurance Benefits OR Insurance, Health OR Insurance Claim Reporting OR Insurance Claim Review OR Insurance Carriers OR Managed Care Programs OR Social Security OR Medical Indigency OR Efficiency, Organizational OR Quality-Adjusted Life Years OR Disability-Adjusted Life Years OR Models, Statistical OR Markov Chains) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Cost Control OR Health Expenditures OR Health Care Costs OR Cost of Illness OR Cost Sharing OR Budgets OR Resource Allocation OR Fees and Charges OR Financing, Government OR Insurance Coverage OR Financing, Personal OR Purchasing, Hospital OR Socioeconomic Factors OR Models, Economic) OR MJEMB.EXACT(economics OR cost OR cost effectiveness analysis OR cost control OR societal cost OR health economics OR resource allocation OR social security OR organizational efficiency OR quality adjusted life year OR disability-adjusted life year OR econometric model OR statistical model) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE(health care cost OR cost benefit analysis OR health care cost OR pharmacoeconomics OR health insurance OR fee OR health care cost OR economic evaluation OR financial management OR socioeconomics OR economic model OR Markov chain)</p>		
OR			
Étape 40	<p>MESH.EXACT(Muscular Atrophy, Spinal -- economics OR Spinal Muscular Atrophies of Childhood -- economics) OR EMB.EXACT.EXPLODE(hereditary spinal muscular atrophy -- pharmacoeconomics OR progressive muscular atrophy -- pharmacoeconomics)</p>		

Sites internet consultés :

Académie nationale de médecine

<https://www.academie-medecine.fr/>

Agence de la biomédecine

<https://www.agence-biomedecine.fr/>

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

<http://ansm.sante.fr/>

Assemblée nationale. Commission des affaires sociales

<http://www2.assemblee-nationale.fr/15/commissions-permanentes/commission-des-affaires-sociales>

Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF)

<http://www.eaclf.org/>

Assurance maladie

<https://www.ameli.fr/medecin/plan-du-site>

Banque nationale de données maladies rares (BNDMR)

<https://www.bndmr.fr/>

Catalogue et index des sites médicaux de langue française (CISMeF)

<https://www.cismef.org/cismef/>

Centre national de coordination du dépistage néonatal (CNCND)

<https://depistage-neonatal.fr/>

Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)

<https://cngof.fr/>

Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES)

<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/>

Epi-Phare

<https://www.epi-phare.fr/>

Filière de santé maladies rares FILNEMUS. Filière neuromusculaire

<https://www.filnemus.fr/>

Haut Conseil de la santé publique (HCSP)

<http://www.hcsp.fr>

Haute Autorité de santé (HAS)

<https://www.has-sante.fr>

Inspection générale des affaires sociales (IGAS)

<http://www.igas.gouv.fr/>

Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES)

<http://www.irdes.fr/>

Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

<https://www.inserm.fr/>

Institut pour la recherche en santé publique (IRESP)

<https://iresp.net/>

Ministère de la Santé

<http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/>

Myobase. Portail documentaire sur les maladies neuromusculaires

<https://www.myobase.org/>

Orphanet

<https://www.orpha.net/fr>

Portail Épidémiologie France

<https://epidemiologie-france.aviesan.fr/>

Santé publique France

<http://www.santepubliquefrance.fr/>

Sénat. Commission des affaires sociales

<http://www.senat.fr/commission/soc/index.html>

Société française de néonatalogie

<https://www.societe-francaise-neonatalogie.com/>

Société française de pédiatrie

<http://www.sfpediatrie.com>

Vidal Recos

<https://evidal.vidal.fr/recos/vidalRecos.html>

European Academy of Paediatrics

<https://www.eapaediatrics.eu/>

European Alliance of Neuromuscular Disorders Associations (EAMDA)

<http://www.eamda.eu/>

European Commission. Directorate-General for Health and Food Safety

https://ec.europa.eu/info/departments/health-and-food-safety_fr

European Commission. Expert Panel on effective ways of investing in health

https://ec.europa.eu/health/expert-panel-effective-ways-investing-health/overview_fr

European Commission. Joint Research Centre (JRC)

https://commission.europa.eu/about-european-commission/departments-and-executive-agencies/joint-research-centre_fr

European Cytogeneticists Association

<https://www.e-c-a.eu/en/default.asp>

European Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI)

<http://www.efcni.org/index.php?id=791>

European Medicines Agency (EMA)

<http://www.ema.europa.eu>

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)

<http://www.emcdda.europa.eu/>

European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)

<http://www.eunetha.eu/outputs>

European Observatory on Health Systems and Policies

<https://eurohealthobservatory.who.int/publications/studies>

European Paediatric Association

<http://www.epa-unepsa.org/>

European Platform on Rare Disease Registration (EU RD Platform)

https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/_en

European Reference Network for Rare Neurological Diseases (ERN RND)

<https://www.ern-rnd.eu/>

European Reference Network for Rare Neuromuscular Diseases (ERN EURO NMD)

<https://ern-euro-nmd.eu/>

European Society of Human Genetics

<https://www.eshg.org/index.php?id=home>

European Standards of Care for Newborn Health

<https://newborn-health-standards.org/>

European Union. Publications Office

<https://publications.europa.eu/en/more-search-options>

EURORDIS Rare diseases Europe

<https://www.eurordis.org/>

Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology

<https://nfog.org/>

SMA Europe

<https://www.sma-europe.eu/>

Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA)

<https://aihta.at/page/homepage/en>

Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)

<http://kce.fgov.be/>

Dépistage néonatal suisse

<https://www.neoscreening.ch/fr/>

Office fédéral de la santé publique (OFSP)

<https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home.html>

Swiss Medical Board

<https://www.swissmedicalboard.ch/>

Swiss Pediatric Society

<https://www.paediatricschweiz.ch/fr/>

AWMF, network of Scientific Medical Societies in Germany

<https://www.awmf.org/>

Federal Institute for Drugs and Medical Devices (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM)

<https://www.dimdi.de/dynamic/en/homepage/>

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

<https://www.iqwig.de/en/>

Danish Health Authority

<https://www.sst.dk/en>

Danish Medicines Agency (Laegemiddelstyrelsen)

<https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/>

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)

<http://www.aetsa.org/produccion-cientifica/>

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

<http://aquas.gencat.cat/ca/publicacions/>

Asociación Española de Pediatría

<https://www.aeped.es/>

Basque Office for Health Technology Assessment (Osteba)

<https://www.euskadi.eus/information/publications/web01-a3ikeost/en/>

GuíaSalud

<https://portal.guiasalud.es/>

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

<https://www.iacs.es/decisiones-basadas-en-la-evidencia/>

Instituto de Salud Carlos III Madrid

<http://publicaciones.isciii.es/>

Ministerio de sanidad

<https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/>

Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

<https://redets.sanidad.gob.es/>

Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS)

<https://sescs.es/>

Unidade de Asesoramento Científico-técnico (AVALIA-T) Xunta de galicia

<https://avalia-t.sergas.gal/>

Duodecim

<https://www.kaypahoito.fi/en/>

Finnish Coordinating Center for Health Technology Assessment (FinCCHTA)

<https://oys.fi/fincchta/en/fincchta/>

Finnish National Institute for Health and Welfare

<https://www.thl.fi/en/web/thlfi-en/topics>

Finnish Paediatric Society

<https://www.lastenlaakariyhdistys.fi/>

Health Information and Quality Authority (HIQA)

<http://www.hiqa.ie/>

Irish Paediatric Association

<https://www.irishpaediatricassociation.ie/>

Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (age.na.s)

<https://www.agenas.it/aree-tematiche/hta-health-technology-assessment/attivita-hta/report-hta>

Fondazione GIMBE

<https://www.gimbe.org/pagine/288/it/pubblicazioni>

Ministero della Salute

<https://www.salute.gov.it/>

Osservatorio Nazionale delle Buone Pratiche sulla sicurezza della sanità

<https://www.buonepracticesicurezzaasanita.it/>

Sistema Nazionale Linee Guida

<https://snlg.iss.it/>

Società Italiana di Pediatria

<https://sip.it/>

Conseil scientifique Luxembourg

<https://conseil-scientifique.public.lu>

Netherlands National Health Care Institute

<https://english.zorginstituutnederland.nl/>

The Health Council of the Netherlands

<https://www.healthcouncil.nl/>

Norwegian Institute of Public Health

<https://www.fhi.no/en/publ/>

Norwegian Pediatric Association

<https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-barnelegeforening/>

Public Health Agency of Sweden / folkhalsomyndigheten

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/the-public-health-agency-of-sweden/>

Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU)

<http://www.sbu.se/en/Home/>

Swedish Paediatric Society / Svenska Barnläkarföreningen

<https://www.barnlakarforeningen.se/>

BMJ Best Practice

<http://bestpractice.bmj.com/>

British Association of Perinatal Medicine

<https://www.bapm.org/>

British Society for Genetic Medicine

<https://bsgm.org.uk/>

Centre for Reviews and Dissemination

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

GOV.UK

<https://www.gov.uk/government/publications>

Health Technology Wales

<https://healthtechnology.wales/reports-guidance/>

Healthcare Improvement Scotland

https://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/standards_and_guidelines.aspx

Healthcare Improvement Scotland / Scottish Health Technologies Group

<https://shtg.scot/our-advice/>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

<http://www.nice.org.uk/>

National Institute for Health and Care Research (NIHR)

<http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/>

NHS England

<https://www.england.nhs.uk/>

Office of Health Economics (OHE)

<https://www.ohe.org/>

Public Health Genomics – PHG foundation

<https://www.phgfoundation.org/>

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)

<https://www.rcog.org.uk/>

Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH)

<http://www.rcpch.ac.uk/>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

<http://www.sign.ac.uk/>

The Health Foundation

<http://www.health.org.uk/>

The King's Fund

<https://www.kingsfund.org.uk/>

UK National Screening Committee (UK NSC)

<https://www.gov.uk/government/organisations/uk-national-screening-committee>

Agence de la santé publique du Canada

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique.html>

Alberta Medical Association

<https://actt.albertadoctors.org/cpgs/>

British Columbia Perinatal Health Program

<https://www.psbchealthhub.ca/>

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

<http://www.cadth.ca/>

Canadian College of Medical Geneticists

<https://www.ccmg-ccgm.org/>

Canadian Institute for Health Information (CIHI)

<https://www.cihi.ca/en/access-data-and-reports>

Canadian Medical Association

<https://www.cma.ca/>

Canadian Organization for Rare Disorders

<https://www.raredisorders.ca/>

Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)

<https://canadiantaskforce.ca/>

Centre for Effective Practice (CEP)

<https://effectivepractice.org/ourwork/>

Government of Alberta. Health

<https://www.alberta.ca/health-wellness>

Guidelines and Protocols Advisory Committee British Columbia

<https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines>

Health Evidence

<http://www.healthevidence.org>

Health Quality Ontario (HQO)

<https://www.hqontario.ca/Accueil>

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

<https://www.inspq.qc.ca/publications>

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

<http://www.inesss.qc.ca/index.php>

Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES)

<https://www.ices.on.ca/>

Institute of Health Economics (IHE)

<http://www.ihe.ca/>

Le portail canadien des pratiques exemplaires

<http://cbpp-pcpe.phac-aspc.gc.ca/fr>

McGill University Health Centre / Technology Assessment Unit

<https://muhc.ca/tau>

Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

<https://www.msss.gouv.qc.ca/>

Santé Canada

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>

Santé publique Ontario

<https://www.publichealthontario.ca/>

Société canadienne de pédiatrie

<https://www.cps.ca>

Société des obstétriciens et gynécologues du Canada

<https://www.sogc.org/fr>

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)

<https://www.ahrq.gov/research/findings/ta/index.html>

American Academy of Neurology (AAN)

<https://www.aan.com/>

American Academy of Pediatrics (AAP)

<https://www.aap.org/>

American College of Medical Genetics and Genomics

<https://www.acmg.net>

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)

<https://www.acog.org/>

Blue Cross Blue Shield Association

<https://www.bcbs.com/the-health-of-america>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

<http://www.cdc.gov/>

Health Resources & Services Administration (HRSA) / Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children

<https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders>

Institute for Clinical and Economic Review (ICER)

<https://icer-review.org/topics/>

Institute for Healthcare Improvement (IHI)

<http://www.ihi.org/>

Kaiser Permanente

<https://wa-provider.kaiserpermanente.org/provider-manual/patient-care/clinical-guidelines>

Michigan Quality Improvement Consortium

<https://www.improve.health/services/quality-improvement/qi-current-initiatives/michigan-quality-improvement-consortium/>

National Institutes of Health (NIH)

<https://www.nih.gov/health-information>

National Library of Medicine (NLM). MedlinePlus

<https://medlineplus.gov/>

National Library of Medicine (NLM). National Center for Biotechnology Information (NCBI). Bookshelf

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>

National Library of Medicine (NLM). National Center for Biotechnology Information (NCBI). Technology Assessment Texts (HSTAT)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK16710/>

National Perinatal Association

<http://www.nationalperinatal.org/>

Society for Maternal-Fetal Medicine

<https://www.smfm.org/>

The Commonwealth Fund

<http://www.commonwealthfund.org/publications>

U.S. Department of Health & Human Services

<https://www.hhs.gov/>

U.S. Preventive Services Task Force

<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>

University of Michigan. Medicine. Clinical Care Guidelines

<http://www.uofmhealth.org/provider/clinical-care-guidelines>

Adelaide Health Technology Assessment (AHTA)

<http://www.adelaide.edu.au/ahta/pubs/>

Australian government. Department of Health and Aged Care

<https://www.health.gov.au/>

Australian Paediatric Society

<https://auspaediatrics.org.au/>

Government of South Australia. SA Health

<https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/Public+Content/SA+Health+Internet/Clinical+Resources>

Government of South Australia. South Australian Policy Advisory Committee on Technology (SAPACT)

<https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/public+content/sa+health+internet/about+us/about+sa+health/reporting+and+advisory+groups/health+technology+advisory+committees/south+australian+policy+advisory+committee+on+technology+sapact>

Human Genetics Society of Australasia

<https://www.hgsa.org.au/>

Medical Services Advisory Committee (MSAC)

<http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/application-page>

MonashHealth. Center for Clinical Effectiveness

<https://monashhealth.org/health-professionals/cce/>

National Health and Medical Research Council (NHMRC)

<https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications>

New Zealand Ministry of Health

<http://www.health.govt.nz/publications>

New Zealand National Screening Unit

<https://www.nsu.govt.nz/>

Paediatric Society of New Zealand

<http://www.paediatrics.org.nz/>

Perinatal Society of Australia and New Zealand

<http://www.psanz.com.au/>

Queensland Clinical Guidelines

<https://www.health.qld.gov.au/qcg>

Royal Australasian College of Surgeons

<https://www.surgeons.org/Resources/reports-guidelines-publications>

Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG)

<https://ranzcog.edu.au>

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA)

<https://www.neca.re.kr/eng/lay1/program/S120T140C141/report/list.do>

Ministry of Health Malaysia. Publications

<https://www.moh.gov.my/>

Singapore government. Agency for Care Effectiveness

<https://www.ace-hta.gov.sg/home>

Singapore Ministry of Health

<https://www.moh.gov.sg/hpp/all-healthcare-professionals/guidelines>

Cochrane Library

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/reviews/topics>

Guidelines International Network

<http://www.g-i-n.net/>

International Federation of Gynecology and Obstetrics

<https://www.figo.org/>

International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). International HTA database

<https://database.inahta.org/>

International Society for Neonatal Screening

<https://www.isns-neoscreening.org/>

TREAT-NMD Neuromuscular Network

<https://www.treat-nmd.org/>

Trip Database

<https://www.tripdatabase.com/>

World Association of Perinatal Medicine

<https://worldperinatal.org/>

World Health Organization. Health Evidence Network (HEN)

[https://www.who.int/europe/groups/health-evidence-network-\(hen\)](https://www.who.int/europe/groups/health-evidence-network-(hen))

World Health Organization. Regional Office for Europe

<https://www.who.int/europe/home>

Annexe 4. Liste des organismes professionnels et associations de patients et d'usagers sollicités pour répondre à l'appel à candidatures en vue de la constitution du groupe de travail

- Collège de la masso-kinésithérapie (CMK)
- Société française du dépistage néonatal (SFDN)
- Conseil national professionnel de génétique clinique, chromosomique et moléculaire
- Conseil national professionnel de médecine physique et de réadaptation (CNPMPR)
- Conseil national professionnel de pédiatrie (CNPP)
- Conseil national professionnel de maïeutique (sages-femmes) (CNPM)
- Ensemble contre l'amyotrophie spinale de type 1 (ECLAS)
- Famille SMA France (FSMA)
- Association française contre les myopathies (AFM-téléthon)
- Alliance maladies rares (AMR)
- Solidarité handicap autour des maladies rares (SOLHAND)

Annexe 5. Évaluation de l'efficacité des traitements chez les patients symptomatiques – études prises en compte dans les avis de la commission de la transparence

Produit et année du dernier avis de la CT	Nom de l'étude	Design de l'étude	Groupe contrôle (GC)	Nombre de patients inclus	Âge à l'inclusion (prise du traitement)	Type de SMA	Résultats principaux (et durée de suivi)	Résultats sur critères de jugement secondaires hiérarchisés (avec gestion du risque alpha)
SPINRAZA (nusinersen) 2020 (133)	ENDEAR (CS3B)	Randomisée, en double aveugle	Placebo (injection factice)	122 Groupe traité (GT) : 81 Groupe contrôle (GC) : 41	< 6 mois	Symptomatique, de type 1 ayant débuté avant l'âge de 6 mois	Développement moteur <ul style="list-style-type: none"> Fonction motrice (HINE-2) à 183 j : supériorité nusinersen (GT 41 % vs GC 0 % ; $p < 0,0001$) Survie sans ventilation <ul style="list-style-type: none"> HR = 0,53 ; IC 95 % [0,316 ; 0,890] ; $p = 0,0046$ (médiane de suivi : 280 j pour GT ; 187 j pour GC) 	Développement moteur <ul style="list-style-type: none"> CHOP-INTEND : 68,53 % (IC 95 % [51,27 ; 81,99] ; $p < 0,0001$) Survie <ul style="list-style-type: none"> Décès : 62,8 % (HR = 0,372 ; IC 95 % [0,1787 ; 0,7745] ; $p = 0,0041$)
	CHERISH (CS4)	Randomisée, en double aveugle	Placebo (injection factice)	126 GT : 84 GC : 42	> 6 mois	Symptomatique, de type 2 ayant débuté après l'âge de 6 mois	Développement moteur <ul style="list-style-type: none"> Fonction motrice à 15 mois (HFMSE) : + 5,9 points dans GT (IC 95 % [3,7 ; 8,1] ; $p < 0,0001$) vs - 1,9 point dans GC 	Développement moteur <ul style="list-style-type: none"> Amélioration de 3 points du score HFMSE (suivi 15 mois) : différence de 30,5 % pour GT (IC 95 % [12,74 ; 48,31] ; $p = 0,0006$)

Produit et année du dernier avis de la CT	Nom de l'étude	Design de l'étude	Groupe contrôle (GC)	Nombre de patients inclus	Âge à l'inclusion (prise du traitement)	Type de SMA	Résultats principaux (et durée de suivi)	Résultats sur critères de jugement secondaires hiérarchisés (avec gestion du risque alpha)
ZOLGENSMA (onasemnogène abéparovéc)	STRIVE US (AVXS-101-CL-303),	Phase III, non comparative (mais avec comparaison externe versus cohorte historique PNCr prévue au protocole), multicentrique, ouverte, réalisée aux États-Unis	Cohorte historique PNCr ²⁵	22	< 6 mois (âge médian : 3,5 mois)	Symptomatique de type 1, avec 2 copies <i>SMN2</i>	Développement moteur <ul style="list-style-type: none"> Position assise indépendante ≥ 30 s (âge 18 mois) : GT 59,1 % ; IC 97,5 % [33,6 ; 81,4] ; p < 0,0001 Survie sans ventilation <ul style="list-style-type: none"> À l'âge de 14 mois : GT 90,9 % vs GC 25 % ; p < 0,0001 	Développement moteur <ul style="list-style-type: none"> Maintien de la capacité à se développer (âge 18 mois) : GT 40,9 % ; IC 97,5 % [18,6 ; 66,4]) vs GC 0 % ; p < 0,0001 Survie sans ventilation <ul style="list-style-type: none"> Indépendant de l'assistance respiratoire (âge 18 mois) : GT 81,8 % vs GC 0 % ; p < 0,0001
	STRIVE EU (AVXS-101-CL-302),	Phase III, non comparative (comparaison externe), ouverte, multicentrique, réalisée en Europe	Cohorte historique PNCr	33	< 6 mois	Symptomatique de type 1, avec 1 à 2 copies <i>SMN2</i>	<ul style="list-style-type: none"> Développement moteur Position assise indépendante pendant ≥ 10 secondes (WHO GRSM) (âge 18 mois) : GT 43,8 % ; IC 97,5 % [26,4 ; 100,0] vs GC 0 % ; p < 0,0001 	<ul style="list-style-type: none"> Survie sans ventilation Survie sans ventilation permanente (suivi 14 mois) : GT 96,9 % vs GC 25 % ; p < 0,0001
EVRYSDI	FIREFISH	Phase II/III, non comparative, non randomisée,	Valeur théorique d'histoire naturelle	41	1 à 7 mois	Symptomatique, de type 1, avec 2 copies <i>SMN2</i>	<ul style="list-style-type: none"> Développement moteur Position assise indépendante ≥ 5 sec (BSID-III) (suivi 12 mois) : GT 29,3 % (n = 12/41) 	<ul style="list-style-type: none"> Développement moteur Supériorité du traitement sur les critères de fonction motrice suivants :

²⁵ *Pediatric Neuromuscular Clinical Research* : cohorte prospective de 34 enfants atteints de SMA de type I inclus entre 2005 et 2009 aux États-Unis permettant d'étudier l'évolution naturelle de la SMA de type I et qui a permis de définir les critères d'évaluation pertinents.

Produit et année du dernier avis de la CT	Nom de l'étude	Design de l'étude	Groupe contrôle (GC)	Nombre de patients inclus	Âge à l'inclusion (prise du traitement)	Type de SMA	Résultats principaux (et durée de suivi)	Résultats sur critères de jugement secondaires hiérarchisés (avec gestion du risque alpha)
(risdiplam) 2021 (138)		multicentrique, menée en ouvert	de la maladie				; IC 90 % [17,8 ; 43,1] vs GC 5 % ; p < 0,0001	<ul style="list-style-type: none"> – CHOP-INTEND ≥ 40 ; – HINE-2 à 12 mois ; – Position assise indépendante ≥ 30 sec (BSID-III modifiée) à 24 mois
	SUNFISH	Phase II/III, comparative versus placebo, multicentrique, en double aveugle	Placebo	180 GT : 120 GC : 60	2 à 25 ans (âge médian : 9 ans)	Symptomatique, de type 2 et 3	<ul style="list-style-type: none"> – Développement moteur – Variation moyenne du score MFM32 total (suivi 12 mois) : + 1,55 point IC 95 % [0,30 ; 2,81] ; p = 0,0156 dans le GT 	<ul style="list-style-type: none"> – Développement moteur – Variation score total MFM ≥ 3 points au suivi à 12 mois : 38,3 % vs 23,7 % ; OR = 2,35 ; IC 95 % [1,01 ; 5,44] ; p = 0,0469 – Variation moyenne du score RULM total : 1,61 point vs 0,02 point ; Δ = 1,59 ; IC 95 % [0,55 ; 2,62] ; p = 0,0469) en faveur du traitement

CT : commission de la transparence ; GT : groupe traité ; GC : groupe contrôle.

MFM (mesure de fonction motrice) : échelle mesurant les capacités fonctionnelles motrices chez une personne atteinte d'une maladie neuromusculaire. Elle comporte 32 items, cotés avec une échelle de 4 points et répartis en 3 domaines : station debout et transferts, motricité axiale et proximale, motricité distale.

CHOP INTEND (*Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders*) : échelle qui évalue la capacité des enfants atteints de SMA à exécuter certains mouvements. Elle contient 16 items, notés pour la plupart de 0 à 4, 0 correspondant à l'absence de réponse ou de capacité à effectuer le mouvement et 4 correspondant à la capacité d'effectuer totalement la tâche. Le score total possible est de 64.

HINE-2 (*Hammersmith Infant Neurological Examination-section 2*) : échelle évaluant les étapes du développement moteur (tenue de tête ; tenue assise ; préhension volontaire ; mobilité des membres inférieurs ; retournement, ramper, position debout et marche). Elle contient 8 items. Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes.

HFMSE (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*) : échelle évaluant les capacités fonctionnelles motrices globales. Elle est composée de 33 items cotés de 0 à 2 (exemple : lever la tête en station allongée sur le dos, descendre quatre marches d'escalier). Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes.

RULM (*Revised Upper Limb Module*) : échelle évaluant les capacités fonctionnelles des membres supérieurs. Elle contient 20 items cotés de 0 à 2 (exemple : soulever un poids de 500 g en antéflexion d'épaule, déchirer un morceau de papier). Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes.

WHO-MRGS (WHO Multicentre Growth Reference Study) : références de croissance pour les nourrissons et les jeunes enfants, élaborées par l'OMS. Elles incluent 6 items : (1) s'asseoir sans soutien, (2) ramper à quatre pattes, (3) se tenir debout avec de l'aide, (4) marcher avec aide, (5) se tenir debout seul, et (6) marcher seul (48).

BSID-III (*Bayley Scales of Infant and Toddler Development – 3e édition*) : comprend trois échelles : motrice (fine et globale) qui comprend 138 items, cognitive composée de 91 items, langage (expression et compréhension) comprenant 97 items, et deux échelles (comportementale et socio-affective) complétées par les parents.

Annexe 6. Méta-analyses publiées depuis 2020 sur l'efficacité du nusinersen chez les patients symptomatiques

1er auteur, année	Objectif	Méthode	Résultats	Commentaires méthodologiques
Abbas, 2022 (139)	Évaluer l'efficacité et la sécurité du nusinersen chez des patients SMA	<p>Stratégie de recherche documentaire Bases : Medline, Scopus, Web of science et Cochrane + recherche manuelle Période de recherche : jusqu'en juillet 2021 Langues : anglais Nbre de lecteurs pour sélection : 2</p> <p>Critères de sélection Population : enfants SMA confirmés Intervention : nusinersen Études : études contrôlées randomisées</p> <p>Critères de jugement Principal : réponse sur les étapes du développement moteur, reposant sur le score HINE-2 Secondaire : sécurité du nusinersen, fondée sur l'incidence des événements indésirables</p> <p>Méta-analyse Analyse du risque de biais dans les études et de l'hétérogénéité</p>	<p>Caractéristiques des études retenues 3 études contrôlées randomisées en double aveugle (n = 274) dont 178 patients SMA et 96 patients contrôles Qualité : 1 étude de qualité bonne à satisfaisante selon les paramètres considérés et 2 études avec risques forts de biais sur la dissimulation de l'allocation et l'aveugle des participants et du personnel Âge à l'apparition des symptômes : [5,3-33,6 mois] Âge au diagnostic : [10,6-56,8 mois] Âge au traitement : NR</p> <p>Développement moteur Réponse HINE-2 groupe nusinersen : RD = 0,51 (IC 95 % [0,39 ; 0,62], I² = 0 %, p < 0,00001) par rapport au groupe contrôle Amélioration HINE-2 groupe nusinersen : RD = 0,26 (IC 95 % [0,12 ; 0,40], I² = 37 %, p < 0,0003) par rapport au groupe contrôle</p> <p>Événements indésirables (EI) Diminution des EI sévères dans le groupe nusinersen : RR = 0,72 (IC 95 % [0,57 ; 0,92], I² = 0 %, p < 0,007) par rapport au groupe contrôle</p>	<p>Nombre d'études limité (n = 3)</p> <p>N = 2 études pour l'évaluation du critère de jugement principal</p>
Zhong, 2023 (140)	Évaluer les événements indésirables chez les enfants traités avec le nusinersen	<p>Stratégie de recherche documentaire Bases : Medline, Embase, Web of science et Cochrane + recherche manuelle Période de recherche : jusqu'en décembre 2022 Langues : anglais Nbre de lecteurs pour sélection : 2</p> <p>Critères de sélection Population : enfants SMA confirmés Intervention : nusinersen Études : études de cohorte, études cas-témoin, séries de cas</p> <p>Critères de jugement Principal : sécurité du nusinersen, fondée sur l'incidence des événements indésirables</p> <p>Méta-analyse</p>	<p>Caractéristiques des études retenues 15 études (n = 967) dont 4 études contrôlées randomisées (ECR) et 11 séries de cas Qualité : les 4 ECR sont de qualité bonne à satisfaisante selon les paramètres considérés Âge d'apparition des symptômes : NR Âge au diagnostic : NR Âge au traitement : NR</p> <p>Événements indésirables (EI) Taux global d'EI : 83,51 % (IC 95 % [73,55 ; 93,46]) Taux d'EI graves : 33,04 % (IC 95 % [18,15 ; 49,91]) Taux d'EI liés au nusinersen : 0,57 % (IC 95 % [0 ; 3,97]) Taux d'incidence d'EI significativement inférieur dans le groupe nusinersen par rapport au groupe contrôle (OR = 0,27, IC 95 % [0,08 ; 0,95], I² = 0 %, p = 0,042) Taux d'incidence d'EI grave significativement inférieur dans le groupe nusinersen par rapport au groupe contrôle (OR = 0,47, IC 95 % [0,32 ; 0,69], I² = 13 %, p < 0,01)</p>	<p>La majorité des études retenues sont de faible qualité méthodologique (11 séries de cas)</p> <p>Plusieurs séries de cas à faible effectif (n < 30)</p> <p>Forte hétérogénéité des études</p> <p>Durées de suivi courtes</p>



Analyse du risque de biais dans les études et de l'hétérogénéité

Taux d'incidence d'EI fatal significativement inférieur dans le groupe nusinersen par rapport au groupe contrôle (OR = 0,37, IC 95 % [0,23 ; 0,59], $I^2 = 0$ %, $p < 0,01$)
Les principaux EI sont les suivants :
Fièvre : 40,07 % (IC 95 % [25,14 ; 56,02])
Infection du tractus respiratoire supérieur : 39,94 % (IC 95 % [29,43 ; 50,94])
Pneumonie : 26,62 % (IC 95 % [17,99 ; 36,25])
Douleur : 22,75 % (IC 95 % [15,25 ; 31,25])

RD : différence de risque (*Risk Difference*) ; RR : risque relatif (*Risk Ratio*) ; OR : Odds Ratio

HINE-2 (*Hammersmith Infant Neurological Examination-section 2*) : échelle évaluant les étapes du développement moteur (tenue de tête ; tenue assise ; préhension volontaire ; mobilité des membres inférieurs ; retournement, ramper, position debout et marche). Elle contient 8 items. Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes.

Annexe 7. Méta-analyses publiées depuis 2023 sur l'efficacité de l'onasemnogène abéparvovec (OA) chez les patients symptomatiques

1er auteur, année	Objectif	Méthode	Résultats	Commentaires méthodologiques
Yang D, 2023 (142)	Évaluer l'efficacité et la sécurité de l'OA chez des patients SMA	<p>Stratégie de recherche documentaire Bases : Medline, Embase, Web of science et Cochrane + recherche manuelle Période de recherche : début le 29/03/2022 Langues : NR Nbre de lecteurs pour sélection : 2</p> <p>Critères de sélection Population : enfants SMA confirmés Intervention : OA Études : études contrôlées randomisées, études cas-témoin, études de cohortes, séries de cas, études comparatives pré et post-traitement sur la même population</p> <p>Critères de jugement Principal : efficacité de l'OA chez les patients SMA, fondée sur le taux de maintien CHOP-INTEND ≥ 40 points et le franchissement d'une étape du développement moteur Secondaire : sécurité de l'OA, fondée sur l'incidence des événements indésirables chez les patients SMA</p> <p>Méta-analyse Analyse du risque de biais dans les études et de l'hétérogénéité</p>	<p>Caractéristiques des études retenues 10 études (n = 222 patients analysés) dont 7 études de cohortes (n = 184) et 3 séries de cas (n = 38) Qualité : 5 études de cohortes de bonne qualité et 2 de qualité satisfaisante / 1 série de cas de bonne qualité et 2 de qualité satisfaisante Âge au diagnostic : [0-21 mois] Âge au traitement : [0,5-59 mois] CHOP INTEND basal : NR</p> <p>Développement moteur Taux CHOP INTEND ≥ 40 points : 86,9 % (IC 95 % [69,4 ; 98,2], $I^2 = 62,1$ %, p = 0,072) à long terme (> 6 mois)</p> <p>Franchissement d'étape motrice (5 études) Taux de franchissement d'au moins un palier : 85,5 % (IC 95 % [75,4 ; 93,5], $I^2 = 0$ %, p = 0,000) à long terme (> 6 mois)</p> <p>Événements indésirables (EI) Pyrexie : 60,7 % des cas (IC 95 % [50,8 ; 70,3], $I^2 = 31,9$ %) Vomissements : 28,5 % (IC 95 % [16,7 ; 41,7], $I^2 = 32,9$ %) Thrombocytopénie : Âge < 8 mois : 5 % (IC 95 % [0,3 ; 13,2], $I^2 = 0$ %) Âge > 8 mois : 79,3 % (IC 95 % [65,8 ; 90,5], $I^2 = 44,0$ %) Transaminases élevées : Âge < 8 mois : 28,5 % (IC 95 % [18,1 ; 40,0], $I^2 = 0$ %) Âge > 8 mois : 71,7 % (IC 95 % [62,5 ; 90,5], $I^2 = 80,1$ %)</p>	<p>Aucune étude contrôlée retenue (sans traitement)</p> <p>Études de faible qualité méthodologique : séries de cas et études de cohortes avec faibles effectifs et hétérogénéité dans les types de SMA</p>
Pascual-Morena, 2023 (141)	Déterminer l'effet de l'OA sur la fonction motrice et sur les principales étapes du développement moteur chez les patients SMA type I	<p>Stratégie de recherche documentaire Bases : Medline, Web of science, Scopus et Cochrane + recherche manuelle Période de recherche : jusqu'en août 2022 Langues : NR Nbre de lecteurs pour sélection : 2</p> <p>Critères de sélection Population : enfants SMA confirmés de type I Intervention : OA Études : études contrôlées randomisées, études comparatives pré et post-traitement sur</p>	<p>Caractéristiques des études retenues 11 études (n = 129) dont 4 études cliniques (une de phase I et 3 de phase III) retenues dans la méta-analyse (n = 81) Qualité : 9 études sont jugées de bonne qualité et 2 de qualité satisfaisante Âge au diagnostic : NR Âge au traitement : [0,7-4,1 mois] CHOP INTEND basal : [28,2-46,1]</p> <p>Développement moteur À 6 mois, le taux de patients ayant un CHOP INTEND > 40, > 50 et > 58-60 est de 0,87 [0,74-1,01], 0,51 [0,38-</p>	<p>Aucune étude contrôlée retenue (sans traitement)</p> <p>Nombre d'études limité (n = 4) et faible effectif de patients par étude (n = 12 à n = 33)</p> <p>N = 3 études pour l'évaluation du critère de jugement principal</p>

	<p>la même population, études observationnelles prospectives et rétrospectives</p> <p>Critères de jugement Principal : fonction motrice, reposant sur des différences de score CHOP-INTEND pré et post-traitement > 40, > 50 et > 58/60 Secondaire : taux de patients franchissant une étape majeure du développement (capacité à ramper, alimentation orale, contrôle de la tête, marche...) et sécurité de l'OA, fondée sur l'incidence des événements indésirables chez les patients SMA</p> <p>Méta-analyse Analyse du risque de biais dans les études et de l'hétérogénéité</p>	<p>0,64] et 0,12 [0,04-0,21], respectivement. Le CHOP INTEND augmente en moyenne de 14,14 points (IC 95 % [12,42-15,86], $I^2 = 0\%$, $p = \text{NS}$). Tous les patients traités en présymptomatique atteignent un score > 58/60.</p> <p>Franchissement d'étape motrice La proportion de patients ayant franchi une étape majeure du développement est rapportée comme suit : Capacité à ramper/se tenir debout seul : 0,04 [-0,01-0,09] Alimentation orale : 0,74 [0,58-0,91] Contrôle de la tête 0,85 [0,76-0,93] Habilité à s'asseoir seul plus de 30 secondes : 0,60 [0,45-0,76] Sans ventilation permanente : 0,96 [0,90-1,01] Marche indépendante : 0,20 [0,02-0,39]</p> <p>Événements indésirables (EI) Taux d'EI : 0,57 [0,37-0,77] Taux d'EI graves liés au traitement : 0,16 [0,06-0,26]</p>	<p>Plusieurs patients ont reçu du nusinersen avant l'OA</p> <p>Seuls les patients avec 2 copies SMN2 ont été considérés comme ayant une SMA de type I or il n'est pas exclu qu'il y en ait parmi les patients avec 3 copies SMN2</p> <p>Durées de suivi courtes (6 mois)</p>
--	---	--	--

CHOP INTEND (*Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders*) : échelle qui évalue la capacité des enfants atteints de SMA à exécuter certains mouvements. Elle contient 16 items, notés pour la plupart de 0 à 4, 0 correspondant à l'absence de réponse ou de capacité à effectuer le mouvement et 4 correspondant à la capacité d'effectuer totalement la tâche. Le score total possible est de 64.

Annexe 8. Méta-analyses publiées depuis 2021 sur l'efficacité du risdiplam chez les patients symptomatiques

1er auteur, année	Objectif	Méthode	Résultats	Commentaires méthodologiques
Pascual-Morena, 2023 (222)	Évaluer l'efficacité et la sécurité du risdiplam chez des patients SMA	<p>Stratégie de recherche documentaire</p> <p>Bases : Medline, Scopus, Web of science et Cochrane + recherche manuelle</p> <p>Période de recherche : jusqu'en mars 2023</p> <p>Langues : NR</p> <p>Nbre de lecteurs pour sélection : 2</p> <p>Critères de sélection</p> <p>Population : enfants SMA confirmés</p> <p>Intervention : risdiplam seul ou en combinaison avec du nusinersen ou de l'OA</p> <p>Études : études pré et post-traitement sur la même population</p> <p>Critères de jugement</p> <p>Fonction motrice dans la SMA de type I :</p> <p>Proportion de patients ayant un score CHOP-INTEND post-traitement ≥ 40</p> <p>Proportion de patients ayant un score CHOP-INTEND post-traitement avec une augmentation ≥ 4 points</p> <p>Proportion de patients franchissant une étape de développement</p> <p>Fonction motrice dans la SMA de type II et III :</p> <p>Score MFM32</p> <p>Score RULM</p>	<p>Caractéristiques des études retenues</p> <p>11 études pré et post-traitement (n = 641) dont 7 incluses dans la méta-analyse. Les études portent sur des patients SMA type I (n = 3), type II (n = 2), type I et II (n = 1), type II et III (n = 3), les 3 types (n = 1) ou en phase présymptomatique (n = 1)</p> <p>Qualité : 10 études sont jugées de bonne qualité et une de qualité satisfaisante</p> <p>Âge à l'apparition des symptômes : NR</p> <p>Âge au diagnostic : NR</p> <p>Âge au traitement : [26,5 jours-34,5 ans]</p> <p>Développement moteur</p> <p>Fonction motrice dans la SMA de type I :</p> <p>Proportion de patients ayant un score CHOP-INTEND post-traitement ≥ 40 : 0,57 (IC 95 % [0,44 ; 0,70], $I^2 = 0$ %)</p> <p>Proportion de patients capables de s'alimenter oralement, de contrôler leur tête et de rester assis pendant plus de 5 secondes étaient de 0,85 (IC 95 % [0,76, 0,94]), 0,53 (IC 95 % [0,41, 0,66]) et 0,32 (IC 95 % [0,20, 0,44]) respectivement.</p> <p>Fonction motrice dans la SMA de type II et III :</p> <p>Le risdiplam a eu un effet de 2,13 points (IC 95 % [1,24, 3,02]), $I^2 = 0$ % dans la MFM32 et 2,67 points (IC 95 % [2,05, 3,28], $I^2 = 0$ %) dans le RULM après 24 mois de traitement, respectivement.</p> <p>Pour l'HFMSE, pas d'effet significatif à 24 mois</p>	<p>Aucune étude contrôlée retenue (sans traitement)</p> <p>Critères de jugement non hiérarchisés</p> <p>Critères de jugement liés au développement moteur évalués à partir de 3 études au maximum, en fonction du critère</p> <p>N = 3 études incluent des patients qui ont reçu un autre traitement avant le risdiplam</p> <p>Hétérogénéité des études et des patients qui ont des formes différentes de SMA</p> <p>Nombre de données limité empêchant l'évaluation des EI graves</p>

	Score HFMSE	
	Sécurité fondée sur la proportion de patients ayant des évènements indésirables (EI) liés au traitement	Évènements indésirables (EI)
	Méta-analyse	Taux global d'EI : 0,16 % (IC 95 % [0,12 ; 0,21]) et 0,19 (IC 95 % [0,13 ; 0,24]) à 12 et 24 mois, respectivement
	Analyse du risque de biais dans les études et de l'hétérogénéité	Taux d'EI graves : NR par manque de données

MFM (mesure de fonction motrice) : échelle mesurant les capacités fonctionnelles motrices chez une personne atteinte d'une maladie neuromusculaire. Elle comporte 32 items, cotés avec une échelle de 4 points et répartis en 3 domaines : station debout et transferts, motricité axiale et proximale, motricité distale.

CHOP INTEND (*Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders*) : échelle qui évalue la capacité des enfants atteints de SMA à exécuter certains mouvements. Elle contient 16 items, notés pour la plupart de 0 à 4, 0 correspondant à l'absence de réponse ou de capacité à effectuer le mouvement et 4 correspondant à la capacité d'effectuer totalement la tâche. Le score total possible est de 64.

HINE-2 (*Hammersmith Infant Neurological Examination-section 2*) : échelle évaluant les étapes du développement moteur (tenue de tête ; tenue assise ; préhension volontaire ; mobilité des membres inférieurs ; retournement, ramper, position debout et marche). Elle contient 8 items. Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes.

HFMSE (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*) : échelle évaluant les capacités fonctionnelles motrices globales. Elle est composée de 33 items cotés de 0 à 2 (exemple : lever la tête en station allongée sur le dos, descendre quatre marches d'escalier). Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes.

RULM (*Revised Upper Limb Module*) : échelle évaluant les capacités fonctionnelles des membres supérieurs. Elle contient 20 items cotés de 0 à 2 (exemple : soulever un poids de 500 g en antéflexion d'épaule, déchirer un morceau de papier). Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes.

Annexe 9. Méta-analyses publiées sur l'efficacité du nusinersen et du risdiplam chez les patients symptomatiques

1er auteur, année	Objectif	Méthode	Résultats	Commentaires méthodologiques
Qiao, 2023 (223)	Évaluer l'efficacité et la sécurité du nusinersen et du risdiplam chez des patients SMA	<p>Stratégie de recherche documentaire</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bases : Medline, Scopus, Web of science et Cochrane – Période de recherche : jusqu'en juillet 2023 – Langues : NR – Nbre de lecteurs pour sélection : 2 <p>Critères de sélection</p> <ul style="list-style-type: none"> – Population : enfants SMA confirmés – Intervention : nusinersen ou risdiplam – Études : études contrôlées randomisées <p>Critères de jugement</p> <ul style="list-style-type: none"> – Fonction motrice, fondée principalement sur : <ul style="list-style-type: none"> – Score MFM32 – Score RULM – Score HFMSE – HINE-2 – Sécurité fondée sur les événements indésirables (EI) <p>Méta-analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> – Analyse du risque de biais dans les études et de l'hétérogénéité <p>Biais de publication</p> <ul style="list-style-type: none"> – Funnel plot 	<p>Caractéristiques des études retenues</p> <ul style="list-style-type: none"> – 6 études contrôlées randomisées en double aveugle (n = 728) dont 178 patients traités avec nusinersen et 275 patients traités avec risdiplam et 226 patients placebo – Les études portent sur des patients SMA type I (n = 1), type II et III (n = 4), type II à IV (n = 1) et type III et IV (n = 1) – Qualité : l'ensemble des études sont de qualité bonne à satisfaisante selon les paramètres considérés – Âge à l'apparition des symptômes : NR – Âge au diagnostic : NR (âge moyen dans les études : [163 jours ; 18,5 ans]) – Âge au traitement : NR <p>Développement moteur</p> <p>Nusinersen</p> <ul style="list-style-type: none"> – HFMSE : augmentation significative par rapport au groupe placebo, DMP = 4,90 (IC 95 % [3,17 ; 6,63], I² = 0 %, p < 0,00001) – RULM : augmentation significative par rapport au groupe placebo, DMP = 3,70 (IC 95 % [3,30 ; 4,10], I² = 0 %, p < 0,00001) – HINE-2 : amélioration significative par rapport au groupe placebo, DMP = 5,21 (IC 95 % [4,83 ; 5,60], I² = 0 %, p < 0,00001) <p>Risdiplam</p> <ul style="list-style-type: none"> – HFMSE : augmentation significative par rapport au groupe placebo, DMP = 0,87 (IC 95 % [0,05 ; 1,68], I² = 0 %, p = 0,04) 	<ul style="list-style-type: none"> – Critères de jugement non hiérarchisés – Critères de jugement liés au développement moteur évalués à partir d'une ou 2 études – Hétérogénéité des études et des patients (d'âge très variable) qui ont des formes différentes de SMA – Durées de suivi courtes (15 mois maximum selon l'étude)

- MFM32 : augmentation significative par rapport au groupe placebo, DMP = 1,48 (IC 95 % [0,58 ; 2,38], $I^2 = 0\%$, $p = 0,001$)
- RULM : augmentation significative par rapport au groupe placebo, DMP = 1,29 (IC 95 % [0,57 ; 2,01], $I^2 = 0\%$, $p = 0,0005$)

Évènements indésirables (EI)

- EI et EI graves : pas de différence significative entre des groupes nusinersen et risdiplam par rapport au groupe placebo

DMP : différence moyenne pondérée (weighted average difference, WMD).

MFM32 (mesure de fonction motrice) : échelle mesurant les capacités fonctionnelles motrices chez une personne atteinte d'une maladie neuromusculaire. Elle comporte 32 items, cotés avec une échelle de 4 points et répartis en 3 domaines : station debout et transferts, motricité axiale et proximale, motricité distale.

HINE-2 (*Hammersmith Infant Neurological Examination-section 2*) : échelle évaluant les étapes du développement moteur (tenue de tête ; tenue assise ; préhension volontaire ; mobilité des membres inférieurs ; retournement, ramper, position debout et marche). Elle contient 8 items. Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes.

HFMSE (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*) : échelle évaluant les capacités fonctionnelles motrices globales. Elle est composée de 33 items cotés de 0 à 2 (exemple : lever la tête en station allongée sur le dos, descendre quatre marches d'escalier). Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes.

RULM (*Revised Upper Limb Module*) : échelle évaluant les capacités fonctionnelles des membres supérieurs. Elle contient 20 items cotés de 0 à 2 (exemple : soulever un poids de 500 g en antéflexion d'épaule, déchirer un morceau de papier). Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes.

Annexe 10. Évaluation de l'efficacité des traitements chez les patients présymptomatiques – études prises en compte dans les avis de la commission de la transparence

Produit et année du dernier avis de la CT	Nom de l'étude	Design de l'étude	Groupe contrôle	Nombre de patients inclus	Âge à l'inclusion	Type de SMA	Résultats
SPINRAZA (nusinersen) 2020 (133, 148)	NURTURE	Phase 2, non comparative, multicentrique, en ouvert	NA	25 (données intermédiaires)	≥ 6 semaines	Présymptomatiques, avec 2 ou 3 copies SMN2	<p>EXPLORATOIRES :</p> <p>Survie</p> <p>Survie sans assistance respiratoire : 21/25 (durée médiane de suivi : 26 mois)</p> <p>En parallèle, des données ont été collectées chez 23 frères et/ou sœurs, correspondant à 19 liens fraternels avec des enfants inclus dans l'étude NURTURE. Au total, 8/23 frères et sœurs non traités au stade présymptomatique étaient décédés avec six enfants décédés avant l'âge de 18 mois, un à l'âge de 84 mois et un à un âge non connu.</p> <p>Conclusion de la CT : considérant que 14 enfants parmi les frères et sœurs non inclus dans NURTURE avaient une SMA de type 1 (ayant débuté avant l'âge de 6 mois) et que l'histoire naturelle de la maladie implique une espérance de vie souvent limitée à 2 ans chez ces patients, sans acquisition de la station assise, il est notable de constater dans l'analyse de suivi en date du 29 mars 2019 issue de l'étude NURTURE que chez 25 patients avec 2 à 3 copies du gène SMN2 et un âge médian de 34,8 mois (min : 25,7 – max : 45,4) : i) tous les patients étaient vivants ; ii) tous ont atteint la capacité de s'asseoir sans support ; iii) à l'âge de 24 mois, 72 % (18/25) des enfants n'ont eu aucun symptôme de SMA.</p> <p>Il persiste néanmoins des incertitudes sur la quantité d'effet et la comparabilité principalement liées à l'absence d'analyse comparative robuste versus la fratrie ou un appariement qui aurait permis de mieux estimer la quantité d'effet ; et sur l'évolution de ces patients, avec une progression qui apparaît plus favorable qu'en l'absence de traitement, mais sans guérison de la maladie.</p>

Produit et année du dernier avis de la CT	Nom de l'étude	Design de l'étude	Groupe contrôle	Nombre de patients inclus	Âge à l'inclusion	Type de SMA	Résultats
ZOLGENSMA (onasemnogène abéparvovec) 2020 (224)	SPRINT (AVXS-101-CL-304)	Phase III, ouverte, non randomisée, avec comparaison externe prévue au protocole, multicentrique, internationale	Cohorte historique PNCR	30 Cohorte 1 : 14 Cohorte 2 : 15 + 1 avec 4 copies <i>SMN2</i>		Présymptomatiques Cohorte 1 : 2 copies <i>SMN2</i> Cohorte 2 : 3 copies du gène <i>SMN2</i>	<p>Cohorte 1 :</p> <p>Co-critères de jugement principaux :</p> <p>Développement moteur</p> <p>Position assise indépendante jusqu'à l'âge de 18 mois : 100 % (IC 97,5 % = [78,8 ; 100] ; $p < 0,0001$)</p> <p>Survie sans ventilation</p> <p>Survie sans ventilation permanente à 14 mois : 73,9 % (IC 95 % = [44,67 ; 91,61], $p < 0,0001$)</p> <p>Critère de jugement secondaire :</p> <p>Fonctions nutritionnelles</p> <p>Maintien du poids sans recours à une assistance nutritionnelle mécanique non orale à la visite des 18 mois : 92,9 % (IC 97,5 % = [66,1 ; 99,8] ; $p < 0,0001$)</p> <p>Cohorte 2 : Développement moteur</p> <p>Critère de jugement principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Station debout indépendante jusqu'à l'âge de 24 mois : 76,5 % (IC 95 % = [50,95 ; 92,21], $p < 0,0001$) – Critère de jugement secondaire : – Marche indépendante jusqu'à l'âge de 24 mois : 72,3 % (IC 95 % = [44,90 ; 90,11], $p < 0,0001$)
EVRYSDI (risdiplam) 2021 (138)	RAINBOWFISH	Phase II, non comparative , multicentrique		Recrutement en cours	< 6 semaines (âge médian 26,5 jours pour les 18	Présymptomatiques Résultats intermédiaires chez patients avec 2 copies <i>SMN2</i>	<p>Absence de donnée lors de l'évaluation par la CT en 2021. Résultats finaux attendus pour fin 2026.</p> <p>Critère de jugement principal : position assise indépendante ≥ 5 sec (BSID-III)</p>

Produit et année du dernier avis de la CT	Nom de l'étude	Design de l'étude	Groupe contrôle	Nombre de patients inclus	Âge à l'inclusion	Type de SMA	Résultats
					premiers patients inclus) (225)	et une amplitude des potentiels d'action musculaires $\geq 1,5$ mV au moment de l'inclusion	<p>Critères de jugement secondaires : développement de la maladie clinique, survie, ventilation permanente, fonctions motrices, croissance, statut nutritionnel.</p> <p>EXPLORATOIRES : Survie sans ventilation et fonctions nutritionnelles</p> <p>Résultats intermédiaires publiés fin 2021 (cut-off : 1er juillet 2021) :</p> <p>Tous les nourrissons traités pendant ≥ 12 mois ($n = 7$) étaient en vie sans ventilation permanente, conservaient leurs capacités de déglutition et d'alimentation et n'avaient pas eu besoin d'être hospitalisés.</p>

CT : commission de la transparence

Annexe 11. Données de qualité de vie chez les patients SMA en l'absence de DNN

1er auteur, année, pays	Objectif	Méthode	Résultats	Commentaires méthodologiques												
Aksaraliksunti (164), 2022 Thaïlande	Évaluer la qualité de vie liée à la santé des enfants SMA	<p>Méthodologie</p> <ul style="list-style-type: none">— Étude prospective, descriptive, transversale— Monocentrique— Période : 2015-2018— Questionnaire de qualité de vie en version thaïlandaise, rempli par les parents (proxy) et leur enfant âgé de 5 à 18 ans ou lu aux jeunes enfants et aux personnes incapables de lire mais capables de communiquer <p>Critères de sélection</p> <ul style="list-style-type: none">— Enfants âgés de 2 à 18 ans— Confirmation génétique de SMA <p>Critère de jugement</p> <ul style="list-style-type: none">— Qualité de vie fondée sur le score PedsQL	<p>Caractéristiques des patients</p> <p>N = 42 enfants âgés en moyenne de 9,8 ± 5,0 ans [2,3-18]</p> <p>SMA type I (n = 4), SMA type II (n = 28), SMA type III (n = 10)</p> <p>Âge moy aux 1ers symptômes : NR</p> <p>Âge moy au diagnostic : NR</p> <p>Données de qualité de vie</p> <p>Enfant-PedsQLMoy : 57,3 ± 13,6 [10,8-77,1], n = 31</p> <p>Parents (proxy)-PedsQLMoy : 54,3 [9,7-78,2]</p> <p>Score total moyen des enfants SMA significativement plus bas que celui des enfants sains (57,3 contre 78,7, p < 0,001)</p>	<p>Faible effectif de patients</p> <p>Hétérogénéité des types de SMA</p>												
Zamani (163), 2022, Iran	Analyser la qualité de vie liée à la santé des patients SMA en fonction du type, des caractéristiques démographiques et cliniques, et la comparer à celle d'un groupe témoin sain apparié	<p>Méthodologie</p> <ul style="list-style-type: none">— Étude cas-témoin, monocentrique— Période : NR— Questionnaires de qualité de vie remplis par les parents (proxy) et leur enfant à la maison <p>Critères de sélection</p> <ul style="list-style-type: none">— Patients ayant une confirmation génétique de SMA— Âgés de 8 à 18 ans	<p>Caractéristiques des patients</p> <p>N = 66 patients</p> <table><tr><th></th><th>SMA</th><th>Non malades</th></tr><tr><td>Effectif</td><td>N = 66</td><td>N = 264</td></tr><tr><td>SMA type II</td><td>N = 34, âge moy : 11,3 ± 3,5</td><td>-</td></tr><tr><td>SMA type III</td><td>N = 32, âge moy : 15,5 ± 3,4</td><td>-</td></tr></table> <p>Données de qualité de vie</p>		SMA	Non malades	Effectif	N = 66	N = 264	SMA type II	N = 34, âge moy : 11,3 ± 3,5	-	SMA type III	N = 32, âge moy : 15,5 ± 3,4	-	<p>Étude comparative</p> <p>Pas de données sur la SMA type I</p>
	SMA	Non malades														
Effectif	N = 66	N = 264														
SMA type II	N = 34, âge moy : 11,3 ± 3,5	-														
SMA type III	N = 32, âge moy : 15,5 ± 3,4	-														

1er auteur, année, pays	Objectif	Méthode	Résultats	Commentaires méthodologiques																														
		<ul style="list-style-type: none"> Personnes en bonne santé appariées selon l'âge, le sexe et la situation socio-économique <p>Critère de jugement</p> <ul style="list-style-type: none"> Qualité de vie reposant sur le questionnaire KIDSCREEN-27 	<p>Qualité de vie liée à la santé des enfants non malades significativement plus élevée que celle des enfants SMA dans les cinq sous-dimensions</p> <table> <tr> <th>Bien-être de l'enfant</th><th>de</th><th>Patients SMA (± écart-type)</th><th>Non malades (± écart-type)</th><th>p-value</th></tr> <tr> <td>Bien-être physique</td><td>phy-sique</td><td>12,6 ± 2,2</td><td>19,6 ± 3,9</td><td>p < 0,001</td></tr> <tr> <td>Bien-être psychologique</td><td></td><td>19,6 ± 2,9</td><td>25,6 ± 5,7</td><td>p < 0,001</td></tr> <tr> <td>Relation parentale</td><td>paren-tale</td><td>24,8 ± 4,9</td><td>26,9 ± 5,6</td><td>p = 0,005</td></tr> <tr> <td>Soutien social et pairs</td><td></td><td>12,5 ± 3,8</td><td>14,5 ± 3,3</td><td>p < 0,001</td></tr> <tr> <td>Environnement social</td><td></td><td>14,1 ± 3,9</td><td>15,4 ± 3,1</td><td>p = 0,004</td></tr> </table> <p>Pas de différence significative entre la qualité de vie des enfants SMA type II et ceux SMA type III</p> <p>Aucune différence significative entre le point de vue des enfants et celui des parents</p>	Bien-être de l'enfant	de	Patients SMA (± écart-type)	Non malades (± écart-type)	p-value	Bien-être physique	phy-sique	12,6 ± 2,2	19,6 ± 3,9	p < 0,001	Bien-être psychologique		19,6 ± 2,9	25,6 ± 5,7	p < 0,001	Relation parentale	paren-tale	24,8 ± 4,9	26,9 ± 5,6	p = 0,005	Soutien social et pairs		12,5 ± 3,8	14,5 ± 3,3	p < 0,001	Environnement social		14,1 ± 3,9	15,4 ± 3,1	p = 0,004	
Bien-être de l'enfant	de	Patients SMA (± écart-type)	Non malades (± écart-type)	p-value																														
Bien-être physique	phy-sique	12,6 ± 2,2	19,6 ± 3,9	p < 0,001																														
Bien-être psychologique		19,6 ± 2,9	25,6 ± 5,7	p < 0,001																														
Relation parentale	paren-tale	24,8 ± 4,9	26,9 ± 5,6	p = 0,005																														
Soutien social et pairs		12,5 ± 3,8	14,5 ± 3,3	p < 0,001																														
Environnement social		14,1 ± 3,9	15,4 ± 3,1	p = 0,004																														
Yao (168), 2021 Chine	Évaluer la qualité de vie des enfants SMA et de leurs aidants et identifier les facteurs liés à la qualité de vie	<p>Méthodologie</p> <ul style="list-style-type: none"> Enquête par questionnaire auprès des aidants Monocentrique Période : 16-28 mars 2020 Questionnaire de qualité de vie rempli par les parents ou grands-parents (proxy) <p>Critères de sélection</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfants âgés de 0 à 18 ans Confirmation génétique de SMA 	<p>Caractéristiques des patients</p> <p>n = 101 aidants d'enfants SMA dont n = 87 ayant répondu au questionnaire PedsQL NMM</p> <p>Âge médian des enfants : 8 ans [2-18]</p> <p>SMA type I : n = 26 âgés en moyenne de 5,28 ans [0,50-16,17] ; SMA type II : n = 56 âgés en moyenne de 6,90 ans [0,92-16,00] ; SMA type III : n = 19 âgés en moyenne de 9,35 ans [2,08-13,67]</p> <p>Antériorité de la maladie :</p> <p>SMA type I : 4,86 ans [0,33-15,58] SMA type II : 6,12 ans [0,17-15,50]</p>	<p>Critères de jugement non hiérarchisés</p> <p>Hétérogénéité des patients, ce qui réduit l'effectif par groupe</p> <p>Monocentrique</p>																														

1er auteur, année, pays	Objectif	Méthode	Résultats	Commentaires méthodologiques																														
		<p>Critère de jugement retenu dans l'analyse</p> <ul style="list-style-type: none">Qualité de vie fondée sur le score PedsQL NMM	<p>SMA type III : 5,9 ans [1,00-13,67]</p> <p>Données de qualité de vie</p> <table><thead><tr><th></th><th>SMA type I</th><th>SMA type II</th><th>SMA type III</th></tr></thead><tbody><tr><td>Effectif</td><td>N = 16</td><td>N = 52</td><td>N = 19</td></tr><tr><td>Score PedsQL NMM moy</td><td>43,63 ± 13,08</td><td>48,79 ± 13,04</td><td>64,89 ± 19,75</td></tr></tbody></table> <p>Score total moyen significativement plus élevé chez les patients SMA type III que chez les patients SMA type II (64,89 vs 48,79, p < 0,001) et type I (64,89 vs 43,63, p < 0,001)</p>		SMA type I	SMA type II	SMA type III	Effectif	N = 16	N = 52	N = 19	Score PedsQL NMM moy	43,63 ± 13,08	48,79 ± 13,04	64,89 ± 19,75																			
	SMA type I	SMA type II	SMA type III																															
Effectif	N = 16	N = 52	N = 19																															
Score PedsQL NMM moy	43,63 ± 13,08	48,79 ± 13,04	64,89 ± 19,75																															
Belter (165), 2020 États-Unis	<p>Recueillir des données de qualité de vie des patients SMA à l'aide des indicateurs de résultats rapportés par les patients (PROMs)</p>	<p>Méthodologie</p> <ul style="list-style-type: none">Enquête prospective, transversalePériode : mars 2019Questionnaires de qualité de vie remplis par les parents jusqu'à 18 ans (questionnaire HUI non renseigné pour les enfants de moins de 5 ans) <p>Critères de sélection</p> <ul style="list-style-type: none">Patients ayant une confirmation génétique de SMA <p>Critère de jugement retenu dans l'analyse</p> <ul style="list-style-type: none">Qualité de vie fondée sur le score HUIScore PROMIS Fatigue SF (Patient Reported Outcomes Measurement Information System Fatigue Short Form)	<p>Caractéristiques des patients</p> <table><thead><tr><th></th><th>Total</th><th>Type I</th><th>Type II</th><th>Type III</th></tr></thead><tbody><tr><td>SMA (n)</td><td>478</td><td>121</td><td>225</td><td>132</td></tr><tr><td>Âge moy aux 1ers symptômes (mois)</td><td>15,1 ± 31,3</td><td>2,6 ± 2,4</td><td>10,7 ± 5,8</td><td>33,9 ± 54,1</td></tr><tr><td>Délai moy de diagnostic (mois)</td><td>26,9 ± 67,9</td><td>2,1 ± 2,3</td><td>11,9 ± 30,3</td><td>74,4 ± 108,5</td></tr><tr><td>Âge moy au diagnostic (mois)</td><td>43,1 ± 83,2</td><td>4,0 ± 4,4</td><td>24,6 ± 39,5</td><td>110,4 ± 126,2</td></tr><tr><td>Âge moy au moment de l'enquête (années)</td><td>17,1 ± 16,8</td><td>4,1 ± 5,9</td><td>17,2 ± 14,3</td><td>28,6 ± 18,8</td></tr></tbody></table>		Total	Type I	Type II	Type III	SMA (n)	478	121	225	132	Âge moy aux 1ers symptômes (mois)	15,1 ± 31,3	2,6 ± 2,4	10,7 ± 5,8	33,9 ± 54,1	Délai moy de diagnostic (mois)	26,9 ± 67,9	2,1 ± 2,3	11,9 ± 30,3	74,4 ± 108,5	Âge moy au diagnostic (mois)	43,1 ± 83,2	4,0 ± 4,4	24,6 ± 39,5	110,4 ± 126,2	Âge moy au moment de l'enquête (années)	17,1 ± 16,8	4,1 ± 5,9	17,2 ± 14,3	28,6 ± 18,8	<p>Questionnaires proxy</p> <p>Pas de données chez l'enfant de moins de 5 ans</p> <p>De nombreux patients sont adultes (âge moyen de la population d'étude : 17 ans)</p>
	Total	Type I	Type II	Type III																														
SMA (n)	478	121	225	132																														
Âge moy aux 1ers symptômes (mois)	15,1 ± 31,3	2,6 ± 2,4	10,7 ± 5,8	33,9 ± 54,1																														
Délai moy de diagnostic (mois)	26,9 ± 67,9	2,1 ± 2,3	11,9 ± 30,3	74,4 ± 108,5																														
Âge moy au diagnostic (mois)	43,1 ± 83,2	4,0 ± 4,4	24,6 ± 39,5	110,4 ± 126,2																														
Âge moy au moment de l'enquête (années)	17,1 ± 16,8	4,1 ± 5,9	17,2 ± 14,3	28,6 ± 18,8																														

1er auteur, année, pays	Objectif	Méthode	Résultats	Commentaires méthodologiques												
			<p>Données de qualité de vie</p> <p>Score HUI moy : NR [0,05-0,64]. Pas de différence statistiquement significative dans les scores d'utilité entre les différents types de SMA</p> <p>Score PROMIS Fatigue SF : SMA type I : 59 (n = 24) ; SMA type II : 55 (n = 83) ; SMA type III : 58 (n = 36) -> scores supérieurs traduisant une fatigue plus élevée par rapport à la moyenne de la population générale de 50 ; pas de différence en fonction du type de SMA ou de l'état fonctionnel</p>													
Chambers (185), 2020 Australie	Quantifier l'impact économique et sur la qualité de vie des ménages avec un enfant SMA	<p>Méthodologie</p> <ul style="list-style-type: none">– Étude prospective, transversale– Multicentrique (4 centres)– Période : 2016-2017– Questionnaires de qualité de vie remplis avec l'assistance d'un chargé de recherche <p>Critères de sélection</p> <ul style="list-style-type: none">– Patients ayant une confirmation génétique de SMA– Âgés de 0 à 21 ans– Connaissances suffisantes de l'anglais <p>Critère de jugement retenu dans l'analyse</p> <ul style="list-style-type: none">– Qualité de vie fondée sur le score EQ-5D-Y	<p>Caractéristiques des patients</p> <ul style="list-style-type: none">– N = 40 enfants âgés en moyenne de 9,38 ans [1-22]– Âge moy (mois) au diagnostic : 12,38 mois [1-48]– Ventilation non invasive : n = 16/40 <table><tr><th></th><th>SMA</th></tr><tr><td>SMA type I</td><td>N = 4 Âge moy : 2,7 ans [1-5]</td></tr><tr><td>SMA type II</td><td>N = 26, dont n = 8 traités Âge moy : 11,72 ans [3-36]</td></tr><tr><td>SMA type III</td><td>N = 10, dont n = 1 traité Âge moy : 18,61 ans [1-48]</td></tr></table> <p>Données de qualité de vie EQ-5D-Y (score VASmoy) : 66,24 ± 3,5 au total, dont SMA type I : 59,25 ± 14,5 ; SMA type II : 67,46 ± 4,1 ; SMA type III : 66,11 ± 7,6</p>		SMA	SMA type I	N = 4 Âge moy : 2,7 ans [1-5]	SMA type II	N = 26, dont n = 8 traités Âge moy : 11,72 ans [3-36]	SMA type III	N = 10, dont n = 1 traité Âge moy : 18,61 ans [1-48]	<p>Taux de réponse faible (40/100 questionnaires envoyés)</p> <p>Faible effectif</p> <p>Hétérogénéité des formes avec peu de patients (n = 4 pour la SMA type I)</p> <p>Données descriptives, pas de comparaison des scores selon le type de SMA</p>				
	SMA															
SMA type I	N = 4 Âge moy : 2,7 ans [1-5]															
SMA type II	N = 26, dont n = 8 traités Âge moy : 11,72 ans [3-36]															
SMA type III	N = 10, dont n = 1 traité Âge moy : 18,61 ans [1-48]															
Peña-Longobardo (169), 2020, Europe	Estimer l'impact économique et la qualité de vie liée à la santé des patients SMA	<p>Méthodologie</p> <ul style="list-style-type: none">– Étude transversale– Multicentrique : France, Allemagne, Royaume-Uni– Période : juillet-novembre 2015	<p>Caractéristiques des patients</p> <table><tr><th></th><th>Allemagne</th><th>France</th><th>Royaume-Uni</th></tr><tr><td>Effectif</td><td>N = 25</td><td>N = 27</td><td>N = 34</td></tr><tr><td>SMA type I</td><td>11</td><td>5</td><td>7</td></tr></table>		Allemagne	France	Royaume-Uni	Effectif	N = 25	N = 27	N = 34	SMA type I	11	5	7	<p>Critères de jugement non hiérarchisés</p> <p>Analyse descriptive</p> <p>Faibles effectifs de patients</p>
	Allemagne	France	Royaume-Uni													
Effectif	N = 25	N = 27	N = 34													
SMA type I	11	5	7													

1er auteur, année, pays	Objectif	Méthode	Résultats				Commentaires méthodologiques
		<ul style="list-style-type: none">Questionnaires de qualité de vie remplis par les parents (proxy) et leur enfant Critères de sélection <ul style="list-style-type: none">Patients ayant une confirmation génétique de SMA Critère de jugement retenu dans l'analyse <ul style="list-style-type: none">Qualité de vie fondée sur le score EQ-5D-3L [VAS/100]	SMA type II	12	13	20	Collecte des informations sur les patients faite par l'intermédiaire d'organisations de patients (biais d'information)
			SMA type III	2	9	7	
			Âge moyen (ans)	9,52 ± 6,19	6,19 ± 6,13	5,55 ± 4,79	
			Données de qualité de vie				
				Allemagne	France	Royaume-Uni	
			Effectif	N = 25	N = 27	N = 34	
			Score « tarif social »	0,532 ± 0,335	0,116 ± 0,285	0,167 ± 0,277	
			Score VAS (moy)	69,76 ± 13,42	59,15 ± 29,84	75,44 ± 19,36	
			La dimension avec le plus mauvais résultat est celle des soins personnels, pour laquelle 44 % (n = 12) des enfants en France, 41,18 % (n = 14) au Royaume-Uni et 32 % (n = 8) en Allemagne ont déclaré qu'ils étaient incapables de se laver ou de s'habiller seuls.				
			Vega (167), 2020 Chili (article en espagnol)	Caractériser la qualité de vie d'enfants et d'adolescents SMA	Méthodologie <ul style="list-style-type: none">Étude observationnelle, transversaleMonocentriquePériode : 2016-2017Questionnaire de qualité de vie rempli par les parents (proxy) Critères de sélection <ul style="list-style-type: none">Enfants âgés de 2 à 18 ansConfirmation génétique de SMA	Caractéristiques des patients <ul style="list-style-type: none">N = 38 famillesÂge médian des enfants : 8 ans [2-18]SMA type I : n = 17 ; SMA type II : n = 17 ; SMA type III : n = 4 Données de qualité de vie <ul style="list-style-type: none">PedsQLmoy : 51,92 ± 16,98 [16-89], n = 38Le score total de qualité de vie ne varie pas significativement en fonction de l'âge, du type de SMA, de l'origine géographique ou du besoin d'assistance respiratoire	

1er auteur, année, pays	Objectif	Méthode	Résultats	Commentaires méthodologiques
		Critère de jugement – Qualité de vie fondée sur le score PedsQL		Seuls les parents volontaires ont participé à l'étude donc biais de sélection potentiel
López-Bastida (166), 2017 Espagne	Déterminer la charge économique et la qualité de vie liée à la santé des patients SMA et de leurs soignants	Méthodologie – Étude rétrospective, transversale – Période : juillet-novembre 2015 – Questionnaires de qualité de vie remplis par les aidants Critères de sélection – Enfants/adolescents ayant une confirmation génétique de SMA et leur aidant principal Critère de jugement retenu dans l'analyse – Qualité de vie fondée sur le score EQ-5D-3 proxy	Caractéristiques des patients – N = 81 patients et n = 81 aidants – Âge moy des enfants : $7,22 \pm 5,47$ ans – Âge moy aux 1ers symptômes : $4,32 \pm 2,50$ ans – SMA type I : n = 8 ; SMA type II : n = 60 ; SMA type III : n = 13 Données de qualité de vie – EQ-5D VAS : $54,09 \pm 26,30$ – EQ-5D VAS type II : $53,03 \pm 25,03$ – EQ-5D "tarif social" moy : 0,16 vs 0,987 en population générale chez les jeunes Espagnols de 16 à 20 ans ou 0,94 en population pédiatrique diabétique de type I	Questionnaires remplis par les aidants (proxy) Étude rétrospective Données de qualité de vie descriptives

* GCS : Generic Core Scale ; HUI : Health Utilities Index ; NMM : neuromuscular model ; Qdv : qualité de vie ; VAS (Visual Analogue Scale) : échelle visuelle analogue.

PedsQL (*Pediatric Quality of Life Inventory*) : échelle évaluant la qualité de vie des enfants et comprenant quatre dimensions : la santé physique, le fonctionnement émotionnel, le fonctionnement social et le fonctionnement scolaire. Les réponses vont de 0 à 5 points (0 = jamais un problème, 5 = toujours un problème). Le score est ensuite adapté sur 100 et inversé de telle sorte qu'un score élevé implique une meilleure qualité de vie.

EQ-5D (EuroQol-5D) : échelle de qualité de vie comprenant cinq dimensions : la mobilité, l'autonomie, les activités courantes, la douleur/gêne et l'anxiété/la dépression, évaluées comme suit : aucun problème, problèmes légers, problèmes modérés, problèmes graves et beaucoup de problèmes. Utilisation d'une échelle visuelle analogue (VAS) allant jusqu'à 100.

HUI (*Health Utilities Index*) : échelle traduisant l'état de santé d'un individu (auto-questionnaire) sur les quatre dernières semaines. Les valeurs des réponses aux questions sont transcrites en un index unique allant de 0 à 1 où 0 représente la mort et 1 une santé parfaite.

KIDSCREEN-27 : échelle de qualité de vie générique utilisée chez l'enfant de 8 à 17 ans et comprenant 27 items répartis en cinq dimensions : bien-être physique, bien-être psychologique, autonomie et relations avec les parents, autres patients (pairs) et soutien social, environnement scolaire. Chaque élément a été noté sur une échelle de Likert en 5 points allant de 1 « pas du tout » à 5 « beaucoup ». Le score total est calculé en additionnant toutes les réponses (de 0 à 100 au total). Plus le score est élevé, meilleurs sont la qualité de vie et le soutien social.

KINDL : échelle de qualité de vie générique utilisée chez l'enfant de 5 à 7 ans et comprenant 24 items répartis en six dimensions de quatre items chacune : bien-être physique, bien-être émotionnel, estime de soi, famille, amis, école. Chaque élément a été noté sur une échelle de Likert en 5 points allant de 1 « jamais » à 5 « tout le temps », ou de manière inversée (1 « tout le temps » à 5 « jamais ») selon les items (de 0 à 100 au total). Plus le score est élevé, meilleur est l'état de santé.

PROMIS Fatigue SF : outil mesurant l'impact de la fatigue chez le patient. Questionnaire rempli dans l'étude par le parent et fondé sur la fatigabilité (déclin des performances motrices) et la fatigue perçue par le patient (fatigue ou manque d'énergie). Un score élevé est associé à une fatigue plus importante.

Annexe 12. Données de qualité de vie des patients SMA ayant reçu un traitement médicamenteux

1er auteur, année, pays	Objectif	Méthode	Résultats	Commentaires méthodologiques
Landfeldt, 2024 (174) Allemagne	Estimer la qualité de vie liée à la santé des enfants atteints SMA, par auto-questionnaire	<p>Méthodologie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Étude fondée sur le registre national allemand TREAT-NMD des patients SMA – Période : juin à septembre 2021 – Remplissage du questionnaire à l'aide d'un aidant pour la partie sur les caractéristiques cliniques et démographiques et sans aide pour les scores de qualité de vie <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients ayant une confirmation génétique de SMA – Âge ≥ 5 ans – Résidant en Allemagne <p>Critère de jugement</p> <ul style="list-style-type: none"> – Qualité de vie reposant sur les questionnaires suivants : KIDSCREEN-27**, KINDL, PedsQL 3.0 NMM, EQ-5D-5L, HUI 	<p>Caractéristiques des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> – N = 17 enfants âgés en moyenne de $9,9 \pm 4,3$ ans [5-16] – SMA type I (n = 3), SMA type II (n = 8), SMA type III (n = 6) – Âge moy aux 1ers symptômes : 1,12 ans [0-3] – Âge moy au diagnostic : 1,65 ans [0-6] – N = 15 traités, dont 73 % avec nusinersen et 27 % avec risdiplam <p>Données de qualité de vie :</p> <p>KIDSCREEN-27 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – N = 10 enfants d'âge moy $12,8 \pm 3,12$ ans [8-16] – N = 8 traités (63 % nusinersen ; 38 % risdiplam) – KIDSCREEN-27moy : $58,43 \pm 15,44$ [40,24-83,81] <p>KINDL :</p> <ul style="list-style-type: none"> – N = 7 enfants d'âge moy $5,71 \pm 0,95$ ans [5-7] – N = 7 traités (86 % nusinersen ; 14 % risdiplam) – KINDLmoy total : $72,02 \pm 12,16$ [45,83-76,73] – KINDLmoy type I : $76,57 \pm 2,21$ [75,00-78,13], type II : $76,73 \pm 6,28$ [70,83-83,33], type III : $60,42 \pm 20,63$ [45,83-75,00] <p>PedsQL 3.0 NMMmoy : $73,88 \pm 19,52$ [29-99]</p> <p>EQ-5D-5L :</p> <ul style="list-style-type: none"> – N = 7 enfants d'âge moy $15 \pm 1,40$ ans [12-16] – N = 6 traités (67 % nusinersen ; 33 % risdiplam) – Moy : $0,54 \pm 0,31$ [0,30-1] – Moy VAS : type I = $90 \pm \text{NR}$ [NR] ; type II = $69,75 \pm 22,81$ [40-90] ; type III = 90 ± 0 [90-90] <p>HUI :</p> <ul style="list-style-type: none"> – N = 10 d'âge moy $12,8 \pm 3,12$ ans [8-16] – N = 8 traités (63 % nusinersen ; 38 % risdiplam) – Moy : $0,44 \pm 0,4$ [- 0,02-1] 	<p>Effectif réduit (n = 17 enfants)</p> <p>Hétérogénéité des patients (différents types de SMA)</p>

1er auteur, année, pays	Objectif	Méthode	Résultats	Commentaires méthodologiques
Landfeldt, 2023 (172) Suède	Estimer l'évolution dans le temps de la qualité de vie des enfants SMA traités par nusinersen ou risdiplam en Suède	<p>Méthodologie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Étude prospective fondée sur le registre national suédois – Période : septembre 2020 - avril 2022 – Remplissage du questionnaire par les parents (proxy) à l'inclusion puis à 6, 12 et 18 mois de suivi <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients ayant une confirmation génétique de SMA – Âge < 18 ans <p>Critères de jugement retenus dans l'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> – Qualité de vie reposant sur les questionnaires suivants : PedsQL 4.0 (PedsQL GCS) – Concordance entre les scores VAS des patients et des parents à l'aide des coefficients de corrélation de Spearman ρ 	<p>Caractéristiques des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> – N = 33 parents d'enfants SMA inclus sur 70 au total (39 % de taux de réponse), dont n = 27 avec un suivi à 18 mois – Type I : n = 7, 26 % des enfants (âge moy : 3,79 ans), type II : n = 9, 33 % (âge moy : 10,02 ans) et type III : n = 11, 41 % (âge moy : 11,89 ans) – Tous les patients recevaient du nusinersen, sauf un patient passé au risdiplam avant la fin du suivi – Nombre de doses reçues à l'inclusion dans l'étude : 10 doses en moyenne [5-20] <p>Données de qualité de vie :</p> <p>PedsQL GCS :</p> <ul style="list-style-type: none"> – À l'inclusion, score total moyen entre 52,68 et 59,19, pour tous les types de SMA – À 18 mois, score total moyen entre 49,64 et 60,99, pour tous les types de SMA – N = 15 (56 %) patients avaient un score total plus élevé à la fin du suivi et n = 12 (44 %) avaient un score identique ou inférieur <p>Pour l'ensemble des types de SMA, la variation annuelle moyenne du score total a été estimée entre - 2,03 et 4,11 [- 10,58 à 4,11]</p> <p>Concordance entre les scores VAS des patients et des parents :</p> <p>Coefficient de corrélation de Spearman entre les scores VAS des patients et des parents à l'inclusion : 0,55 (p = 0,003) et à 18 mois : 0,76 (p < 0,001)</p> <p>Entre l'inclusion et la fin du suivi, 38 % des parents ont rapporté une augmentation du score VAS et 63 % un score identique ou inférieur</p>	<p>Effectif réduit (n = 27 patients)</p> <p>Hétérogénéité des patients (SMA type II et III)</p> <p>Critères de jugement non hiérarchisés</p> <p>Questionnaire rempli par les parents (biais d'information)</p>
Lee 2023 (173), Corée	Évaluer l'impact du nusinersen sur la qualité de vie liée à la santé des patients SMA à	<p>Méthodologie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Étude bicentrique 	<p>Caractéristiques des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> – N = 24 patients et leurs aidants – SMA type II : n = 19 ; SMA type III : n = 5 	Effectif réduit (n = 24 patients)

1er auteur, année, pays	Objectif	Méthode	Résultats	Commentaires méthodologiques
	début tardif et sur la charge de travail des soignants	<ul style="list-style-type: none"> Évaluation des critères lors de la 4e dose de charge puis tous les 4 mois jusqu'à l'administration de la 6e dose <p>Période : NR</p> <p>Remplissage du questionnaire avec l'aide d'un aidant pour la partie sur les caractéristiques cliniques et démographiques et sans aide pour les scores de qualité de vie</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients ayant une confirmation génétique de SMA Symptômes après l'âge de 6 mois Traités par nusinersen <p>Critères de jugement retenus dans l'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Qualité de vie reposant sur les questionnaires suivants : PedsQL 4.0 (PedsQL GCS et PedsQL NMM)^a 	<ul style="list-style-type: none"> Âge de la population d'étude : NR Âge moy (mois) aux 1ers symptômes : $12,0 \pm 5,3$, med : 11,0 [4-24] Âge moy (mois) au diagnostic : $27,9 \pm 25$, med : 21,5 [6-132] Âge moy (mois) à l'initiation du traitement : $140,4 \pm 71,7$, med : 148,8 [6,8-269,4] <p>Données de qualité de vie :</p> <p>PedsQL GCS (n = 21) :</p> <p>Pas de changement significatif dans le score auto-déclaré total ; amélioration significative des sous-domaines relatifs au fonctionnement social (p = 0,014) et à la santé psychosociale (p < 0,001)</p> <p>Amélioration significative du score proxy total (p = 0,003) et des sous-scores de santé psychosociale (p = 0,023) et de fonctionnement émotionnel (p = 0,025), social (p = 0,003) et scolaire (p = 0,004)</p> <p>PedsQL NMM (n = 21) :</p> <p>Pas de changement pour les sous-scores auto-déclarés et proxy relatifs à la maladie neuromusculaire et à la santé physique</p> <p>Amélioration significative des sous-scores de communication auto-déclarés (p = 0,01) et proxy (p = 0,007), ainsi que des sous-scores proxy sur les ressources familiales (p = 0,001)</p>	<p>Hétérogénéité des patients (SMA type II et III)</p> <p>Critères de jugement non hiérarchisés</p> <p>Période de recrutement non renseignée</p> <p>Données exploratoires d'interprétation délicate</p>
Weaver (171) 2021 États-Unis	Explorer les changements précoces dans la qualité de vie liée à la santé des patients SMA et du soignant familial et l'impact sur la famille pendant la période d'utilisation du nusinersen	<p>Méthodologie</p> <ul style="list-style-type: none"> Étude prospective, avec recueil rétrospectif du stade de traitement par nusinersen Monocentrique Période : novembre 2016 - septembre 2019 Remplissage du questionnaire par les enfants et les parents (proxy) <p>Critères d'inclusion</p>	<p>Caractéristiques des patients</p> <p>N = 35 patients et leurs aidants</p> <p>SMA type I : n = 15 d'âge moy $2,7 \text{ ans} \pm 2,1$; SMA type II : n = 14 d'âge moy $11,2 \pm 5,9$; SMA type III : n = 6 d'âge moy $10,2 \pm 2,7$</p> <p>Âge aux 1ers symptômes : NR</p> <p>Âge au diagnostic : NR</p> <p>Cohorte 1 (sans traitement) : n = 5 ; cohorte 2 (traitement non débuté au moment du questionnaire) : n = 8 ; cohorte 3 (phase de charge du nusinersen) : n = 11 ; cohorte 4 (phase de maintenance du nusinersen) : n = 11</p>	<p>Étude monocentrique</p> <p>Faible effectif de patients</p> <p>Hétérogénéité des patients (3 types de SMA, réduisant l'effectif par groupe)</p> <p>Les auteurs soulignent que l'étude n'a pas vérifié si les</p>

1er auteur, année, pays	Objectif	Méthode	Résultats	Commentaires méthodologiques
		<ul style="list-style-type: none"> – Patients ayant une confirmation génétique de SMA – Âge < 18 ans <p>Critère de jugement retenu dans l'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> – Qualité de vie reposant sur le questionnaire suivant : PedsQL 4.0 (PedsQL NMM) 	<p>Tous les patients des cohortes 2 à 4 en phase de maintenance à l'issue de l'étude</p> <p>Données de qualité de vie :</p> <p>PedsQL (n = 16 enfants et n = 30 aidants) : aucune différence significative entre les enquêtes initiales et finales concernant l'auto-évaluation de la qualité de vie des enfants et les données proxy des aidants</p> <p>Cohorte 4 (temps d'exposition au nusinersen plus long) : amélioration significative de la communication ($43,3 \pm 19,6$ à $54,2 \pm 25$, $p = 0,041$)</p>	<p>enfants avaient oublié des doses de nusinersen</p> <p>La publication ne renseigne pas le profil d'effets indésirables des enfants</p>
Landfeldt (170), 2019 Monde	Faire une revue de la littérature sur la qualité de vie des patients SMA	<p>Méthodologie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Stratégie de recherche documentaire – Revue systématique – Bases : Embase, Web of Science, PubMed – Période de recherche : janvier 2000-juillet 2018 – Langue : anglais – Nbre de lecteurs pour sélection : 2 <p>Critères de sélection</p> <ul style="list-style-type: none"> – Population : qualité de vie des patients SMA – Études : études de plus de 5 patients, autres que revues et éditoriaux <p>Critères d'évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> – Localisation géographique de l'étude – Types de SMA concernés – Outils de mesure de la qualité de vie utilisés – Données de qualité de vie 	<p>Caractéristiques des études retenues</p> <ul style="list-style-type: none"> – 15 études (n = 751 patients analysés) – Âge : NR dans plusieurs études. Âge compris entre 0 et 73 ans en fonction des articles renseignant la donnée <p>Localisation géographique</p> <p>11 pays sur 3 continents (Europe, Amérique du Nord et Amérique du Sud). 9 études sur 15 : États-Unis</p> <p>Types de SMA concernés</p> <p>1/15 étude : SMA type I et 2 sur 15 : SMA de type III 10/15 études : différents types de SMA 2/15 études : NR</p> <p>Principaux outils de mesure de la qualité de vie</p> <p>6/15 études : PedsQL GCS 6/15 études : PedsQL NMM 3/15 études : SF-36</p> <p>10/15 : patients + proxy 3/15 : patients 2/15 : proxy</p> <p>Données de la qualité de vie (patients/proxy/les 2)</p> <p>PedsQL GCSmoy : score variant de [55-65] selon les études PedsQL NMMmoy : score variant de [58-72] selon les études 34 pour SMA type I ; 56 pour SMA type II ; 69 pour SMA type III SF-36 : 1 étude rapporte un score moyen de "douleur corporelle" : 72 SMA type II et 77 SMA type III</p>	<p>Publication ancienne, ne tenant pas compte de l'impact des thérapies géniques</p> <p>Données de qualité de vie descriptives</p>

1er auteur, année, pays	Objectif	Méthode	Résultats	Commentaires méthodologiques
		– Impact des traitements sur la qualité de vie	Impact des traitements sur la qualité de vie 4/15 études rapportent l'impact des traitements : pas de différence significative sur la qualité de vie	

PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) : échelle évaluant la qualité de vie des enfants et comprenant quatre dimensions : la santé physique, le fonctionnement émotionnel, le fonctionnement social et le fonctionnement scolaire. Les réponses vont de 0 à 5 points (0 = jamais un problème, 5 = toujours un problème). Le score est ensuite adapté sur 100 et inversé de telle sorte qu'un score élevé implique une meilleure qualité de vie.

Annexe 13. Données de qualité de vie comparant les enfants SMA traités et non traités par thérapie spécifique SMA

1er auteur, année, pays	Objectif	Méthode	Résultats	Commentaires méthodologiques																												
Dangouloff, 2023 (177), Europe (226)	Comparer les coûts financiers pour la société et la qualité de vie des patients SMA non traités et des patients SMA traités identifiés par diagnostic ou dépistage	<p>Méthodologie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Étude utilisant les données de 2 études prospectives en cours – Multicentrique : France, Belgique, Allemagne – Période : 2016-2021 – Questionnaires de qualité de vie remplis par les parents et les enfants, s'ils étaient âgés de plus de 6 ans l'année précédente <p>Critère de sélection</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients ayant une confirmation génétique de SMA <p>Critères de jugement retenus dans l'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> – Qualité de vie fondée notamment sur : – PedsQL/100 [PedsQL GCS et PedsQL NMM] – EQ-5D [VAS/100] – HUI [HUI 2 et HUI 3] 	<p>Caractéristiques des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> – N = 149 patients dont – N = 93 symptomatiques non traités, d'âge médian 10 ans [2-59] – N = 42 patients symptomatiques traités d'âge médian 6 ans et 3 mois [9-58] dont n = 38 traités via nusinersen, n = 13 traités via risdiplam et n = 5 traités via thérapie génique – N = 14 patients diagnostiqués précocement et traités, d'âge médian 1 an et 7 mois [5 mois-2 ans] dont n = 10 dépistés par DNN et 4 en raison du diagnostic de la fratrie – Âge au diagnostic : 18 jours [0-150] – Suivi jusqu'à 2 ans <p>Données de qualité de vie</p> <table> <tr> <th></th><th></th><th>Diagnostiqués précocement et traités, n</th><th>Symptomatiques traités, n</th><th>Symptomatiques non traités, n</th></tr> <tr> <td rowspan="2">PedsQL</td><td>GCS</td><td>93 (n = 4)</td><td>51 (n = 36)</td><td>54 (n = 91)</td></tr> <tr> <td>NMM</td><td>86 (n = 4)</td><td>62 (n = 36)</td><td>66 (n = 90)</td></tr> <tr> <td>EQ-5D</td><td>VAS</td><td>79 (n = 1)</td><td>73 (n = 25)</td><td>75 (n = 12)</td></tr> <tr> <td rowspan="2">HUI</td><td>HUI2</td><td>1 (n = 3)</td><td>0,52 (n = 35)</td><td>0,54 (n = 91)</td></tr> <tr> <td>HUI3</td><td>1 (n = 3)</td><td>0,26 (n = 35)</td><td>0,28 (n = 91)</td></tr> </table>			Diagnostiqués précocement et traités, n	Symptomatiques traités, n	Symptomatiques non traités, n	PedsQL	GCS	93 (n = 4)	51 (n = 36)	54 (n = 91)	NMM	86 (n = 4)	62 (n = 36)	66 (n = 90)	EQ-5D	VAS	79 (n = 1)	73 (n = 25)	75 (n = 12)	HUI	HUI2	1 (n = 3)	0,52 (n = 35)	0,54 (n = 91)	HUI3	1 (n = 3)	0,26 (n = 35)	0,28 (n = 91)	<p>Critères de jugement non hiérarchisés</p> <p>Analyse descriptive</p> <p>Critères de jugement relatifs à la Qdv fondés sur un effectif trop faible dans le groupe asymptomatique traité pour conclure (PedsQL, n = 4 ; EQ-5D, n = 1 ; HUI, n = 3)</p> <p>Hétérogénéité de la collecte des informations (famille ou enfant selon l'âge de ce dernier)</p> <p>La publication rapporte que les patients non identifiés par des symptômes n'étaient pas tous présymptomatiques au moment de l'instauration du traitement</p>
		Diagnostiqués précocement et traités, n	Symptomatiques traités, n	Symptomatiques non traités, n																												
PedsQL	GCS	93 (n = 4)	51 (n = 36)	54 (n = 91)																												
	NMM	86 (n = 4)	62 (n = 36)	66 (n = 90)																												
EQ-5D	VAS	79 (n = 1)	73 (n = 25)	75 (n = 12)																												
HUI	HUI2	1 (n = 3)	0,52 (n = 35)	0,54 (n = 91)																												
	HUI3	1 (n = 3)	0,26 (n = 35)	0,28 (n = 91)																												

			<p>Pas de différence entre le groupe de patients symptomatiques traités et celui de patients non traités (p = NS).</p> <p>Les groupes symptomatiques traités et non traités ont des valeurs très similaires (0,52 et 0,54 pour le HUI2 et 0,26 et 0,28 pour le HUI3 respectivement).</p>																												
AlRuthia, 2021 (175) Arabie saoudite	Comparer les caractéristiques et la qualité de vie liée à la santé des patients SMA traités par nusinersen avec ceux traités soins conventionnels	<p>Méthodologie</p> <ul style="list-style-type: none">– Étude transversale– Période : mai – août 2020– Remplissage du questionnaire par le patient ou l'aidant (proxy) au téléphone <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none">– Patients ayant une confirmation génétique de SMA– Traités par nusinersen <p>Critère de jugement</p> <ul style="list-style-type: none">– Qualité de vie reposant sur le questionnaire suivant : EQ-5D-3L^a	<p>Caractéristiques des patients</p> <ul style="list-style-type: none">– N = 36 patients dont n = 11 traités par nusinersen pendant au moins 12 mois, et n = 25 traités de manière conventionnelle <table><thead><tr><th>Caractéristiques</th><th>Nusinersen (n = 11)</th><th>Traitement standard (n = 25)</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="3">Type de SMA</td></tr><tr><td>Type I</td><td>6</td><td>3</td></tr><tr><td>Type II</td><td>5</td><td>14</td></tr><tr><td>Type III</td><td>0</td><td>8</td></tr><tr><td colspan="3">Âge au diagnostic</td></tr><tr><td>0-2 ans</td><td>8</td><td>13</td></tr><tr><td>2-4 ans</td><td>2</td><td>7</td></tr><tr><td>> 4 ans</td><td>1</td><td>5</td></tr></tbody></table> <p>Données de qualité de vie</p> <ul style="list-style-type: none">– Score EQ-5D-3L : pas de différence significative entre le groupe traité par nusinersen et le groupe traité par traitement conventionnel, quelle que soit la dimension du score, après ajustement par type de SMA	Caractéristiques	Nusinersen (n = 11)	Traitement standard (n = 25)	Type de SMA			Type I	6	3	Type II	5	14	Type III	0	8	Âge au diagnostic			0-2 ans	8	13	2-4 ans	2	7	> 4 ans	1	5	<p>Effectif réduit (n = 36 patients)</p> <p>Hétérogénéité des patients (SMA type I, II et III)</p> <p>Âge à l'initiation du traitement nusinersen et délai entre l'apparition des 1ers symptômes et l'initiation du traitement non renseignés</p> <p>Pas d'information sur l'état des symptômes au démarrage du traitement</p>
Caractéristiques	Nusinersen (n = 11)	Traitement standard (n = 25)																													
Type de SMA																															
Type I	6	3																													
Type II	5	14																													
Type III	0	8																													
Âge au diagnostic																															
0-2 ans	8	13																													
2-4 ans	2	7																													
> 4 ans	1	5																													
Weaver (176), 2020 États-Unis	Rapporter la qualité de vie et l'expérience familiale des enfants SMA en tenant compte de la concordance avec le patient et l'aidant	<p>Méthodologie</p> <ul style="list-style-type: none">– Étude prospective, transversale– Monocentrique– Période : novembre 2016-septembre 2018– Questionnaires de qualité de vie remplis par les parents (proxy) et leur enfant	<p>Caractéristiques des patients</p> <ul style="list-style-type: none">– N = 58 patients et leur famille <table><thead><tr><th></th><th>Effectif, âge</th></tr></thead><tbody><tr><td>SMA type I</td><td>N = 26, dont n = 13 traités Âge_{moy} : 6,1 ans [0,25-15]</td></tr></tbody></table>		Effectif, âge	SMA type I	N = 26, dont n = 13 traités Âge _{moy} : 6,1 ans [0,25-15]	<p>Étude monocentrique</p> <p>Faibles effectifs</p> <p>Hétérogénéité des formes de SMA</p>																							
	Effectif, âge																														
SMA type I	N = 26, dont n = 13 traités Âge _{moy} : 6,1 ans [0,25-15]																														

Critère de sélection

- Patients ayant une confirmation génétique de SMA

Critère de jugement retenu dans l'analyse

- Qualité de vie fondée sur le score PedsQL NMM

SMA type II	N = 23, dont n = 8 traités Âge _{moy} : 10,6 ans [2-20]
-------------	--

SMA type III	N = 9, dont n = 1 traité Âge _{moy} : 9,9 ans [3-14]
--------------	---

Données de qualité de vie

- Enfants (n = 28 > 5 ans, capables de répondre)

	Score PedsQL total
SMA type I	N = 7, 49,6 ± 12,8
SMA type II	N = 15, 63,0 ± 18,4
SMA type III	N = 6, 66,0 ± 19,1

Pas de différence significative dans les scores totaux entre les types de SMA.

Parents (n = 44)

	Score PedsQL total
SMA type I	N = 19, 44,2 ± 14,2
SMA type II	N = 18, 61,2 ± 16,1
SMA type III	N = 7, 58,9 ± 16,6

La qualité de vie est jugée meilleure dans la SMA de type II par rapport à la SMA de type I (p = 0,007).

La dimension liée à la communication est améliorée selon les auto-questionnaires des enfants dans la SMA de type II par rapport au type I. Elle est également améliorée dans les questionnaires proxy dans la SMA de type II par rapport au type I, dans la SMA de type II par rapport au type I et dans la SMA de type III par rapport au type I.

Impact de la prise en charge thérapeutique



Assistance respiratoire : qualité de vie plus élevée pour les enfants sans ventilation à pression positive sur le score total PedsQL par auto-évaluation (68,2 vs 55,9, $p = 0,97$) et selon les parents (61,8 vs 50,5, $p = 0,029$).

Sonde de gastrostomie : qualité de vie plus élevée pour les enfants sans sonde sur le score total PedsQL par auto-évaluation (68,2 vs 48, $p = 0,41$) et selon les parents (61,3 vs 41,6, $p = 0,001$) ;

nusinersen : pas de différence significative entre les enfants traités et ceux non traités.

Références bibliographiques

1. Vill K, Tacke M, König A, Baumann M, Baumgartner M, Steinbach M, et al. 5qSMA: standardised retrospective natural history assessment in 268 patients with four copies of SMN2. J Neurol 2024.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00415-024-12188-5>
2. Blaschek A, Kölbel H, Schwartz O, Köhler C, Gläser D, Eggermann K, et al. Newborn screening for SMA - Can a wait-and-see strategy be responsibly justified in patients with four SMN2 copies? J Neuromuscul Dis 2022;9(5):597-605.
<https://dx.doi.org/10.3233/jnd-221510>
3. Haute Autorité de santé. La HAS propose l'extension du dépistage néonatal au déficit immunitaire combiné sévère (DICS) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3315037/fr/la-has-propose-l-extension-du-depistage-neonatal-au-deficit-immunitaire-combine-severe-dics
4. Genomic newborn screening: current concerns and challenges [editorial]. Lancet 2023;402(10398):265.
[https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01513-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01513-1)
5. Jiang S, Wang H, Gu Y. Genome sequencing for newborn screening—an effective approach for tackling rare diseases. JAMA Network Open 2023;6(9):e2331141-e.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.31141>
6. Décision n°1295/1999/CE du parlement européen et du Conseil du 29 avril 1999 portant adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares, dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique [En ligne]: JOCE; 1999.
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Decision_1295_-_1999.pdf
7. Arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale [En ligne]: Journal Officiel; 2018.
<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000036650121>
8. Arrêté du 12 novembre 2020 modifiant l'arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale [En ligne]: Journal Officiel; 2020.
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042521346>
9. Arrêté du 9 novembre 2022 modifiant l'arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale [En ligne]: Journal Officiel; 2022.
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046566271>
10. Haute Autorité de santé. Avis n°2022.0060/AC/SESPEV du 10 novembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la généralisation du dépistage de la drépanocytose en France métropolitaine Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/avis_n2022.0060_ac_sespev_du_10_novembre_2022_du_college_has_relatif_a_la_generalisation_du_depistage_de_la_drpanocytose_en.pdf
11. Haute Autorité de santé. Dépistage néonatal : réévaluation de l'opportunité d'intégrer cinq erreurs innées du métabolisme au programme de DNN. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/recommandation_depistage_neonatal_reevaluation_de_loppor_tunite_integrer_5_eim_au_programme_de_dnn_2024-02-13_11-49-14_144.pdf
12. Arrêté du 23 avril 2012 relatif à l'organisation du dépistage de la surdité permanente néonatale : Journal Officiel; 2012.
<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025794966/>
13. Centre national de coordination du dépistage néonatal. Programme national du dépistage néonatal. Rapport d'activité. Tours: CNCND; 2021.
<https://depistage-neonatal.fr/wp-content/uploads/2023/01/Rapport-Activite-2021.pdf>
14. Ministère des solidarités et de la santé, Maladies rares, Ministère de l'enseignement supérieur de la recherche et de l'innovation. Plan national maladies rares 2018-2022. Partager l'innovation, un diagnostic et un traitement pour chacun. Paris: FSMR; 2018.
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf
15. Ministère des solidarités et de la santé. Vers un quatrième plan national maladies rares (PNMR4) : pour des synergies accrues entre le soin et la recherche. Communiqué de presse publié le 02.03.23 [En ligne] 2023.
<https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/vers-un-quatrieme-plan-national-maladies-rares-pnmr4-pour-des-synergies-accrues>
16. Orphanet. L'amyotrophie spinale proximale. Encyclopédie Orphanet grand public. Paris: Orphanet; 2007.
<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/AmyotrophieSpinaleProximale-FRfrPub633v01.pdf>
17. Araujo A, Araujo M, Swoboda KJ. Vascular perfusion abnormalities in infants with spinal muscular atrophy. J Pediatr 2009;155(2):292-4.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.01.071>
18. Charles River Associates. A landscape assessment of newborn screening (NBS) in Europe. Boston: CRA; 2021.
<https://media.crai.com/wp-content/uploads/2021/11/19130322/CRA-LS-Insights-NBS-Policy.pdf>
19. Sarv S, Kahre T, Vaidla E, Pajusalu S, Muru K, Põder H, et al. The birth prevalence of spinal muscular atrophy: a population specific approach in Estonia. Front Genet 2021;12:796862.
<https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2021.796862>
20. Müller-Felber W, Blaschek A, Schwartz O, Gläser D, Nennstiel U, Brockow I, et al. Newborn screening SMA. From pilot project to nationwide screening in Germany. J Neuromuscul Dis 2023;10(1):55-65.
<https://dx.doi.org/10.3233/jnd-221577>

21. AFM-Téléthon, Hopitaux Universitaires de Strasbourg, Bordeaux CHUd. Lancement du projet depisma : la première étude pilote de dépistage néonatal génétique en France [En ligne]. Strasbourg: CHRU Strasbourg; 2022.
<https://www.chru-strasbourg.fr/lancement-du-projet-depisma-la-premiere-etude-pilote-de-depistage-neonatal-genetique-en-france-2/>
22. Dangouloff T, Vrščaj E, Servais L, Osredkar D. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: where we stand and where to go. *Neuromuscul Disord* 2021;31(6):574-82.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2021.03.007>
23. Comité consultatif de bioéthique de Belgique. Demande d'avis en date du 22 septembre 2021 du Ministre Wouter Beke, Ministre flamand du Bien-être, de la Santé publique de la Famille et de la Lutte contre la pauvreté au consentement libre et éclairé des parents lors de l'extension du dépistage néonatal afin de détecter l'amyotrophie spinale (SMA). Bruxelles: SPF; 2022.
https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fp_shealth_theme_file/fr_avis_par_lettre_ndeq12_-_screening_neonatal_versdef.pdf
24. Croatian Institute of Public Health. [Information du public sur le dépistage néonatal]. MAJ 2023. Zagreb: HZJZ; 2017.
<https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2023/03/Informacije-za-javnost-o-novorodenackom-probiru-2023.pdf>
25. Danish Paediatric Society. [Dépistage biochimique néonatal au Danemark]. Copenhagen: DPS; 2023.
https://www.paediatrici.dk/images/dokumenter/Retningslinjer_2023/Neonatal_Biokemisk_Screening_DPS_retningslinje.pdf
26. UK SMA Newborn Screening Alliance. Further expansions of SMA newborn screening programme across Europe [En ligne] 2021.
<https://smanewbornscreening.org.uk/2022/09/15/further-expansions-of-sma-newborn-screening-programme-across-europe/>
27. Gailite L, Sterna O, Konika M, Isakovs A, Isakova J, Micule I, et al. New-born screening for spinal muscular atrophy: results of a Latvian pilot study. *Int J Neonatal Screen* 2022;8(1).
<https://dx.doi.org/10.3390/ijns8010015>
28. Centre de génétique médicale. [Amyotrophie spinale (SRA)] [En ligne]. Vilnius: Hôpital universitaire; 2023.
<http://www.patikrinkmane.lt/spinaline-raumenu-atrofija-sra/>
29. UK National Screening Committee. Simple screening comparisons between countries mask complex differences [En ligne]. London: Gov.uk; 2023.
<https://nationalscreening.blog.gov.uk/2023/02/15/simple-screening-comparisons-between-countries-mask-complex-differences/>
30. Kotulska K, Jozwiak S, Jedrzejowska M, Gos M, Ogrodnik M, Wysocki J, et al. Newborn screening and gene therapy in SMA: challenges related to vaccinations. *Front Neurol* 2022;13.
<https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2022.890860>
31. Department of Paediatrics. First UK pilot study of newborn screening for spinal muscular atrophy (SMA) launched in Oxford [En ligne]. Oxford: University of Oxford; 2023.
<https://www.paediatrics.ox.ac.uk/news/first-uk-pilot-study-of-newborn-screening-for-spinal-muscular-atrophy-sma-launched-in-oxford>
32. Rozhlas a televízia Slovenska. [Les dépistages néonataux permettent de détecter des maladies génétiques. Cependant, il n'y a pas d'argent pour eux] [En ligne]. Bratislava: RTVS; 2023.
<https://spravy.rtvs.sk/2023/04/skriningy-novorodencov-mozu-odhalit-geneticke-ochorenia-nie-su-vsak-na-ne-peniaze/>
33. Ministère de la protection de la santé de l'Ukraine. [À propos de la fourniture d'un dépistage néonatal étendu en Ukraine]. MAJ 13/10/2022. Kiev: Ministère de la protection de la santé de l'Ukraine; 2021.
<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1403-21#Text>
34. Gouvernement du Grand-Duché de Luxembourg, Laboratoire national de santé, Infoline maladies rares. Neonatal screening brochure. Luxembourg: Le gouvernement du Grand-Duché de Luxembourg; 2024.
<https://sante.public.lu/dam-assets/fr/publications/d/depistage-neonatal/brochure-nouveaux-nes-en.pdf>
35. Swedish agency for health technology assessment and assessment of social services. Dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale (SMA). Preuves scientifiques : SBU; 2023.
<https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbu-bereder/nyfoddhetsscreening-for-spinal-muskelatrofi-sma/>
36. Dépistage néonatal en Suisse. Introduction du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale (AMS) dès le 1er mars. Zurich: Dépistage néonatal en Suisse; 2024.
<https://www.hebamme.ch/wp-content/uploads/2024/02/Infoschreiben-SMA-F.pdf>
37. UK National Screening Committee. SMA. antenatal and newborn screening programme [En ligne]. London: Gov.uk; 2018.
<https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/sma/>
38. UK National Screening Committee. Work starts on reviewing the case for screening for SMA. Posted by Mike Harris [Blog] [En ligne]. London: Gov.uk; 2022.
<https://nationalscreening.blog.gov.uk/2022/11/11/work-starts-on-reviewing-the-case-for-screening-for-sma/>
39. Health Resources and Services Administration. Recommended uniform screening panel core conditions. Rockville: HRSA; 2022.
<https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/rusp-august-2022.pdf>
40. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Lalancette-Hébert M, Létourneau I, Brabant J. Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale. Avis. Québec: INESSS; 2021.
<https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/evaluation-de-la-pertinence-du-depistage-neonatal-de-lamyotrophie-spinale.html>
41. Department of Health and Aged Care. Newborn bloodspot screening. What is screened in the program [En ligne]. Canberra: Australian Government; 2023.
<https://www.health.gov.au/our-work/newborn-bloodspot-screening/what-is-screened-in-the-program>
42. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Newborn screening for 5q-linked spinal muscular atrophy. Cologne: IQWiG; 2020.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556534/>

43. Head Council of the Netherlands. Neonatal screening for spinal muscular atrophy. Executive summary. The Hague: Head Council of the Netherlands; 2019.
<https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2019/07/23/neonatal-screening-for-spinal-muscular-atrophy>
44. Health Resources and Services Administration, Kemper A, Comeau A, Green N, Grosse S, Jones E, et al. Evidence-based review of newborn screening for spinal muscular atrophy (SMA): final report (v5.2). Rockville: HRSA; 2018.
<https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/reports-recommendations/sma-final-report.pdf>
45. Haute Autorité de santé. Dépistage néonatal. Critères d'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/guide_methodologique_depistage_neonatal.pdf
46. Haute Autorité de santé. Dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/note_de_cadrage_depistage_neonatal_amyotrophie_spinale_vf.pdf
47. Pons C, Barrière A, Bertrand G, Morard MD, Lilien C, Vuillerot C. SMA. Des échelles d'évaluation motrice pour le public francophone. Med Sci 2019;35 Hors série n° 2:24-8.
<https://dx.doi.org/10.1051/medsci/2019189>
48. World Health Organization. WHO multicentre growth reference study (MGRS). Child growth standards [En ligne]. Geneva: WHO; 2023.
<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/who-multicentre-growth-reference-study>
49. de Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martinez J. The WHO multicentre growth reference study: planning, study design, and methodology. Food Nutr Bull 2004;25(1 Suppl):S15-26.
<https://dx.doi.org/10.1177/15648265040251s103>
50. Lacombe D, Calmels N, Andre C, Reboul M-P, Biancalana V, Bitoun A, et al. Dépistage génétique néonatal : à propos du programme pilote sur l'amyotrophie spinale (DEPISMA). Bull Acad Natl Med 2024;208(1):86-94.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.banm.2023.09.019>
51. Lemoine M, Gomez M, Grimaldi L, Urtizborea JA, Quijano-Roy S. Le registre national SMA France : des résultats déjà encourageants. Med Sci 2021;37 Hors série n° 1:25-9.
<https://dx.doi.org/10.1051/medsci/2021187>
52. Filnemus. Amyotrophie spinale infantile. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Marseille: Filnemus; 2020.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/amyotrophie_spinale_infantile_-_pnnds.pdf
53. Zappa G, LoMauro A, Baranello G, Cavallo E, Corti P, Mastella C, et al. Intellectual abilities, language comprehension, speech, and motor function in children with spinal muscular atrophy type 1. J Neurodev Disord 2021;13(1):9.
<https://dx.doi.org/10.1186/s11689-021-09355-4>
54. Réveillère C. Niveau intellectuel et capacités langagières des enfants atteints d'amyotrophie spinale de type 1. Med Sci 2021;37 Hors série n° 1:46-77.
<https://dx.doi.org/10.1051/medsci/2021194>
55. Melki J, Lefebvre S, Burglen L, Burlet P, Clermont O, Millasseau P, et al. De novo and inherited deletions of the 5q13 region in spinal muscular atrophies. Science 1994;264(5164):1474-7.
<https://dx.doi.org/10.1126/science.7910982>
56. Tan J, Zhang J, Sun R, Jiang Z, Wang Y, Ma D, et al. Evaluating the performance of four assays for carrier screening of spinal muscular atrophy. Clin Chim Acta 2023;548:117496.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2023.117496>
57. Day JW, Howell K, Place A, Long K, Rossello J, Kertesz N, et al. Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy. BMC Pediatr 2022;22(1):632.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12887-022-03671-x>
58. Nash LA, Burns JK, Chardon JW, Kothary R, Parks RJ. Spinal muscular atrophy: more than a disease of motor neurons? Curr Mol Med 2016;16(9):779-92.
<https://dx.doi.org/10.2174/1566524016666161128113338>
59. Alías L, Bernal S, Fuentes-Prior P, Barceló MJ, Also E, Martínez-Hernández R, et al. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. Hum Genet 2009;125(1):29-39.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00439-008-0598-1>
60. Cao Y, Qu Y, Bai J, Cheng M, Jin Y, Wang H, et al. Transmission characteristics of SMN from 227 spinal muscular atrophy core families in China. J Hum Genet 2020;65(5):469-73.
<https://dx.doi.org/10.1038/s10038-020-0730-1>
61. Orphanet. Amyotrophie spinale proximale [En ligne]. Paris: Orphanet; 2023.
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=70
62. Messina S, Sframeli M. New treatments in spinal muscular atrophy: positive results and new challenges. J Clin Med 2020;9(7).
<https://dx.doi.org/10.3390/jcm9072222>
63. Braun S. Thérapies géniques de l'amyotrophie spinale infantile. Un morceau d'histoire de la médecine. Med Sci 2020;36(2):141-6.
<https://dx.doi.org/10.1051/medsci/2020011>
64. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, 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. Neuromuscul Disord 2018;28(3):208-15.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003>
65. Wirth B, Garbes L, Riessland M. How genetic modifiers influence the phenotype of spinal muscular

atrophy and suggest future therapeutic approaches. *Curr Opin Genet Dev* 2013;23(3):330-8.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.gde.2013.03.003>

66. Oprea GE, Kröber S, McWhorter ML, Rossoll W, Müller S, Krawczak M, et al. Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Science* 2008;320(5875):524-7.
<https://dx.doi.org/10.1126/science.1155085>

67. Riessland M, Kaczmarek A, Schneider S, Swoboda KJ, Löhr H, Bradler C, et al. Neurocalcin delta suppression protects against spinal muscular atrophy in humans and across species by restoring impaired endocytosis. *Am J Hum Genet* 2017;100(2):297-315.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.005>

68. Janzen E, Mendoza-Ferreira N, Hosseinibarkooie S, Schneider S, Hupperich K, Tschanz T, et al. CHP1 reduction ameliorates spinal muscular atrophy pathology by restoring calcineurin activity and endocytosis. *Brain* 2018;141(8):2343-61.
<https://dx.doi.org/10.1093/brain/awy167>

69. Heesen L, Peitz M, Torres-Benito L, Hölker I, Hupperich K, Dobrindt K, et al. Plastin 3 is upregulated in iPSC-derived motoneurons from asymptomatic SMN1-deleted individuals. *Cell Mol Life Sci* 2016;73(10):2089-104.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00018-015-2084-y>

70. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, Turner BJ, Gillingwater TH, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017;81(3):355-68.
<https://dx.doi.org/10.1002/ana.24864>

71. Perdikari A, Klein A, Jacquier D. Amyotrophie spinale: une mise à jour. *Paediatrica* 2021;32(3).
<https://dx.doi.org/10.35190/f2021.3.2>

72. Coudert P. De nouvelles avancées dans le traitement des amyotrophies spinales proximales. *Actualités Pharmaceutiques* 2023;62(630):42-4.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2023.09.010>

73. Barzegar M, Shoaran M, Bonyadi M. Very severe spinal muscular atrophy (type 0): a report of three cases. *Iran J Child* 2010;4(2):51-3.

74. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6(1):71.
<https://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-71>

75. Cances C, Vlodavets D, Comi GP, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Saito K, et al. Natural history of Type 1 spinal muscular atrophy: a retrospective, global, multicenter study. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):300.
<https://dx.doi.org/10.1186/s13023-022-02455-x>

76. Barnérias C, Quijano S, Mayer M, Estournet B, Cuisset JM, Sukno S, et al. Amyotrophie spinale type 1 : enquête multicentrique des pratiques de soins et d'accompagnement palliatif sur deux périodes successives de 10 ans. *Arch Pediatr* 2014;21(4):347-54.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2014.01.017>

77. Chabanon A, Seferian AM, Daron A, Péréon Y, Cances C, Vuillerot C, et al. Prospective and longitudinal natural history study of patients with type 2 and 3 spinal

muscular atrophy: baseline data NatHis-SMA study. *PLoS ONE* 2018;13(7):e0201004.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0201004>

78. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Adults with spinal muscular atrophy: a large-scale natural history study shows gender effect on disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93(12):1253-61.
<https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2022-329320>

79. Orphanet. Amyotrophie spinale proximale de l'adulte. Encyclopédie Orphanet du handicap. Paris: Orphanet; 2019.
https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/AmyotrophieSpinaleProximaleAdulte_FR_fr_HAN_ORPHA83420.pdf

80. Cattinari MG, de Lemus M, Tizzano E. RegistrAME: the Spanish self-reported patient registry of spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2024;19(1):76.
<https://dx.doi.org/10.1186/s13023-024-03071-7>

81. Abiusi E, Vaisfeld A, Fiori S, Novelli A, Spartano S, Faggiano MV, et al. Experience of a 2-year spinal muscular atrophy NBS pilot study in Italy: towards specific guidelines and standard operating procedures for the molecular diagnosis. *J Med Genet* 2023;60(7):697-705.
<https://dx.doi.org/10.1136/jmg-2022-108873>

82. Boemer F, Caberg JH, Beckers P, Dideberg V, di Fiore S, Bours V, et al. Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium. *Sci Rep* 2021;11(1):19922.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-99496-2>

83. Kostera-Pruszczyk A, Napiórkowski Ł, Szymańska K, Jędrzejczak J, Roszkowski M, Słowiński J, et al. Spinal muscular atrophy: epidemiology and health burden in children — a Polish national healthcare database perspective before introduction of SMA-specific treatment. *Neurol Neurochir Pol* 2021;55(5):479-84.
<https://dx.doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0074>

84. Madrid Rodríguez A, Martínez Martínez PL, Ramos Fernández JM, Urda Cardona A, Martínez Antón J. Atrofia muscular espinal: revisión de nuestra casuística en los últimos 25 años. *An Pediatr* 2015;82(3):159-65.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.06.021>

85. Fonseca H, Ribeiro D, Guimarães F, Pinto C, Marcão A, Sousa C, et al. Pilot study on newborn screening for spinal muscular atrophy. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets* 2023;23:1.
<https://dx.doi.org/10.2174/1871530323666230914122955>

86. Mikhalchuk K, Shchagina O, Chukhrova A, Zabnenkova V, Chausova P, Ryadninskaya N, et al. Pilot program of newborn screening for 5q spinal muscular atrophy in the Russian Federation. *Int J Neonatal Screen* 2023;9(2):29.
<https://dx.doi.org/10.3390/ijns9020029>

87. Niri F, Nicholls J, Baptista Wyatt K, Walker C, Price T, Kelln R, et al. Alberta spinal muscular atrophy newborn screening-results from year 1 pilot project. *Int J Neonatal Screen* 2023;9(3).
<https://dx.doi.org/10.3390/ijns9030042>

88. Oliveira Netto AB, Brusius-Facchin AC, Lemos JF, Pasetto FB, Brasil CS, Trapp FB, et al. Neonatal screening

for spinal muscular atrophy: a pilot study in Brazil. *Genetics and Molecular Biology* 2023;46.

<https://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2023-0126>

89. Sonehara S, Bo R, Nambu Y, Iketani K, Lee T, Shimomura H, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy: a 2.5-year experience in Hyogo prefecture, Japan. *Genes* 2023;14(12).

<https://dx.doi.org/10.3390/genes14122211>

90. Kariyawasam DST, Russell JS, Wiley V, Alexander IE, Farrar MA. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genet Med* 2020;22(3):557-65.

<https://dx.doi.org/10.1038/s41436-019-0673-0>

91. Kay DM, Stevens CF, Parker A, Saavedra-Matiz CA, Sack V, Chung WK, et al. Implementation of population-based newborn screening reveals low incidence of spinal muscular atrophy. *Genet Med* 2020;22(8):1296-302.

<https://dx.doi.org/10.1038/s41436-020-0824-3>

92. Chien Y-H, Chiang S-C, Weng W-C, Lee N-C, Lin C-J, Hsieh W-S, et al. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Pediatr* 2017;190:124-9.e1.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.042>

93. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, McMacken G, König K, Kirschner J, et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J Neurol* 2017;264(7):1465-73.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00415-017-8549-1>

94. Tizzano EF, Zafeiriou D. Prenatal aspects in spinal muscular atrophy: from early detection to early presymptomatic intervention. *Eur J Paediatr Neurol* 2018;22(6):944-50.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.08.009>

95. Institut national de la statistique et des études économiques. Démographie - Naissances vivantes - France (inclus Mayotte à partir de 2014). Paru le : 28/09/2023 [En ligne]. Montrouge: INSEE; 2023.

<https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001641590>

96. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):124.

<https://dx.doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>

97. Urtizberea JA, Daidj F. Combien de patients atteints de SMA en France ? *Med Sci* 2018;34 Hors série n°2:32-4.

<https://dx.doi.org/10.1051/medsci/201834s209>

98. Association des praticiens de génétique moléculaire. Amyotrophies spinales proximales. Mise à jour 2018. Paris: ANPGM; 2009.

https://anpgm.fr/media/documents/anpgm_004-v2_ amyotrophie spinale proximale.pdf

99. Haute Autorité de santé. Dépistage : objectif et conditions. Article HAS - Mis en ligne le 19 mai 2016 [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2632453/fr/depistage-objectif-et-conditions

100. Académie nationale de médecine, Godeau P, Couturier D. 06-12 Le diagnostic en médecine : histoire,

mise en œuvre présente, perspectives. Séance du 20 juin 2006 [En ligne]. Paris: Académie nationale de médecine; 2006.

<https://www.academie-medecine.fr/06-12-le-diagnostic-en-medecine-histoire-mise-en-uvre-presente-perspectives/#~:text=A%20l%27issue%20de%20ce,en%20charge%20appropri%C3%A9e%20du%20malade%20>

101. Décret n° 2023-1426 du 30 décembre 2023 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne [En ligne]: Journal Officiel; 2023.

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000048737387>

102. Allamand V. L'intérêt d'inclure l'analyse SMA dans les panels NGS de maladies neuromusculaires. *Med Sci* 2020;36:51-2.

<https://dx.doi.org/10.1051/medsci/2020209>

103. Gérard B, Ginet N, Matthijs G, Evrard P, Baumann C, Da Silva F, et al. Genotype determination at the survival motor neuron locus in a normal population and SMA carriers using competitive PCR and primer extension. *Hum Mutat* 2000;16(3):253-63.

104. Arkblad EL, Darin N, Berg K, Kimber E, Brandberg G, Lindberg C, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification improves diagnostics in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2006;16(12):830-8.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2006.08.011>

105. Scarciolla O, Stuppia L, De Angelis MV, Murru S, Palka C, Giuliani R, et al. Spinal muscular atrophy genotyping by gene dosage using multiple ligation-dependent probe amplification. *Neurogenetics* 2006;7(4):269-76.

<https://dx.doi.org/10.1007/s10048-006-0051-3>

106. Angilletta I, Ferrante R, Giansante R, Lombardi L, Babore A, Dell'Elice A, et al. Spinal muscular atrophy: an evolving scenario through new perspectives in diagnosis and advances in therapies. *Int J Mol Sci* 2023;24(19).

<https://dx.doi.org/10.3390/ijms241914873>

107. Zhao S, Wang Y, Xin X, Fang Z, Fan L, Peng Z, et al. Next generation sequencing is a highly reliable method to analyze exon 7 deletion of survival motor neuron 1 (SMN1) gene. *Sci Rep* 2022;12(1):223.

<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-04325-1>

108. D'Silva AM, Kariyawasam DST, Best S, Wiley V, Farrar MA. Integrating newborn screening for spinal muscular atrophy into health care systems: an Australian pilot programme. *Dev Med Child Neurol* 2022;64(5):625-32.

<https://dx.doi.org/10.1111/dmcn.15117>

109. Elkins K, Wittenauer A, Hagar AF, Logan R, Sekul E, Xiang Y, et al. Georgia state spinal muscular atrophy newborn screening experience: screening assay performance and early clinical outcomes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2022;190(2):187-96.

<https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.32003>

110. Hale JE, Darras BT, Swoboda KJ, Estrella E, Chen JYH, Abbott MA, et al. Massachusetts' findings from statewide newborn screening for spinal muscular atrophy. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(2).

<https://dx.doi.org/10.3390/ijns7020026>

111. Vill K, Schwartz O, Blaschek A, Gläser D. Newborn screening for SMA - Results after two years of a large pilot project. Research Square 2020.
<https://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-53392/v1>
112. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat* 2000;15(3):228-37.
113. Xiao L, Chiang J, Castro-Codesal M, Kolski H, Bedi P, Al Amrani F, et al. Respiratory characteristics in children with spinal muscular atrophy type 1 receiving nusinersen. *Pediatr Pulmonol* 2023;58(1):161-70.
<https://dx.doi.org/10.1002/ppul.26173>
114. Panda PK, Ramachandran A, Verma PK, Sharawat IK. Behavioral problems in infants and young children with spinal muscular atrophy and their siblings: a cross-sectional study. *Eur J Paediatr Neurol* 2023;42:47-52.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.12.006>
115. Díaz CFB, Morosini M, Chloca F, Mesa L, Jáuregui A, Pirra L, et al. The difficult path to diagnosis of the patient with spinal muscular atrophy. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(2).
<https://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02542.eng>
116. Hu C, Li X, Shi Y, Zhu X, Zhao L, Li W, et al. Comprehensive profile and natural history of pediatric patients with spinal muscular atrophy: a large retrospective study from China. *Front Neurol* 2022;13.
<https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2022.1038012>
117. Ou S-F, Ho C-S, Lee W-T, Lin K-L, Jones CC, Jong Y-J. Natural history in spinal muscular atrophy type I in Taiwanese population: a longitudinal study. *Brain Dev* 2021;43(1):127-34.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2020.07.012>
118. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: final report of a phase 2, open-label, multicentre, dose-escalation study. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5(7):491-500.
[https://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00100-0](https://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00100-0)
119. de Holanda Mendonça R, Jorge Polido G, Ciro M, Jorge Fontoura Solla D, Conti Reed U, Zanoteli E. Clinical outcomes in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen. *J Neuromuscul Dis* 2021;8(2):217-24.
<https://dx.doi.org/10.3233/JND-200533>
120. Belter L, Jarecki J, Reyna SP, Cruz R, Jones CC, Schroth M, et al. The cure SMA membership surveys: highlights of key demographic and clinical characteristics of individuals with spinal muscular atrophy. *J Neuromuscul Dis* 2021;8(1):109-23.
<https://dx.doi.org/10.3233/JND-200563>
121. Cao Y, Cheng M, Qu Y, Bai J, Peng X, Ge X, et al. Factors associated with delayed diagnosis of spinal muscular atrophy in China and changes in diagnostic delay. *Neuromuscul Disord* 2021;31(6):519-27.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2021.03.002>
122. Pera MC, Coratti G, Berti B, D'Amico A, Sframeli M, Albamonte E, et al. Diagnostic journey in Spinal Muscular Atrophy: Is it still an odyssey? *PLoS ONE* 2020;15(3):e0230677.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0230677>
123. Aguerre V, De Castro F, Mozzoni J, Gravina LP, Araoz HV, Monges S. Natural history of type 1 spinal muscular atrophy in a series of Argentinian children. *J Neuromuscul Dis* 2020;7(4):453-8.
<https://dx.doi.org/10.3233/JND-200508>
124. Alvarez K, Suarez B, Palomino MA, Hervias C, Calcagno G, Martínez-Jalil M, et al. Observations from a nationwide vigilance program in medical care for spinal muscular atrophy patients in Chile. *Arq Neuropsiquiatr* 2019;77(7):470-7.
<https://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20190073>
125. Lin C-W, Kalb SJ, Yeh W-S. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Pediatr Neurol* 2015;53(4):293-300.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002>
126. Kanungo S, Patel DR, Neelakantan M, Ryali B. Newborn screening and changing face of inborn errors of metabolism in the United States. *Ann Transl Med* 2018;6(24):468.
<https://dx.doi.org/10.21037/atm.2018.11.68>
127. Haaker G, Fajak A. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *Appl Clin Genet* 2013;6(11):113-20.
<https://dx.doi.org/10.2147/tacg.S53615>
128. Veldhoen ES, Wijngaarde CA, Hulzebos EHJ, Wösten-van Asperen RM, Wadman RI, van Eijk RPA, et al. Natural history of respiratory muscle strength in spinal muscular atrophy: a prospective national cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):70.
<https://dx.doi.org/10.1186/s13023-022-02227-7>
129. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28(2):103-15.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>
130. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Douleurs liées aux soins, publié le 08/02/2024 [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2024.
<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/types-de-douleurs/douleurs-liees-aux-soins>
131. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Spinraza 12 mg, solution injectable. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. Mis à jour le 02/10/2023 [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2023.
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=65599882>
132. European Medicines Agency. Spinraza 12 mg solution injectable. Annexe 1. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: EMA; 2022.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220131154171/anx_154171_fr.pdf
133. Haute Autorité de santé. Spinraza (nusinersen) 12 mg, solution injectable. Nouvel examen. Avis de la Commission de la transparence du 22 juillet 2020. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18244_SPINRAZA_PIC_NE_AvisDef_CT18244.pdf

134. European Medicines Agency. Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2023.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>
135. European Medicines Agency. Zolgensma 2 × 10¹³ génomes du vecteur/mL solution pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: EMA; 2023.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_fr.pdf
136. Haute Autorité de santé. Zolgensma 2×10¹³ génomes du vecteur/mL, solution pour perfusion. Réévaluation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20080_ZOLGENSMA_PIC_REEV_AvisDef_CT20080.pdf
137. European Medicines Agency. Evrysdi 0,75 mg/mL poudre pour solution buvable. Amsterdam: EMA; 2023.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230816160248/anx_160248_fr.pdf
138. Haute Autorité de santé. Evrysdi (Risdiplam) 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable. Première évaluation. Avis de la Commission de la transparence du 8 septembre 2021. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19266_EVRYSDI_PIC_AVIS%20DEF_CT19266.pdf
139. Abbas KS, Eltaras MM, El-Shahat NA, Abdelazeem B, Shaqfeh M, Brašić JR. The safety and efficacy of nusinersen in the treatment of spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (Mex)* 2022;58(2).
<https://dx.doi.org/10.3390/medicina58020213>
140. Zhong Z-J, Zheng P-M, Dou H-H, Wang J-G. Adverse events in the treatment of spinal muscular atrophy in children and adolescents with nusinersen: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics* 2023;11.
<https://dx.doi.org/10.3389/fped.2023.1152318>
141. Pascual-Morena C, Cervero-Redondo I, Lucerón-Lucas-Torres M, Martínez-García I, Rodríguez-Gutiérrez E, Martínez-Vizcaíno V. Onasemnogene abeparvovec in type 1 spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Gene Ther* 2023;34(3-4):129-38.
<https://dx.doi.org/10.1089/hum.2022.161>
142. Yang D, Ruan Y, Chen Y. Safety and efficacy of gene therapy with onasemnogene abeparvovec in the treatment of spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health* 2023;59(3):431-8.
<https://dx.doi.org/10.1111/jpc.16340>
143. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med* 2022;28(7):1390-7.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-01867-3>
144. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med* 2022;28(7):1381-9.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-01866-4>
145. Shell RD, McGrattan KE, Hurst-Davis R, Young SD, Baranello G, Lavrov A, et al. Onasemnogene abeparvovec preserves bulbar function in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy: a post-hoc analysis of the SPR1NT trial. *Neuromuscul Disord* 2023;33(8):670-6.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2023.06.005>
146. Tokatly Latzer I, Sagi L, Lavi R, Aharoni S, Bistrizter J, Noyman I, et al. Real-life outcome after gene replacement therapy for spinal muscular atrophy: a multicenter experience. *Pediatr Neurol* 2023;144:60-8.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2023.04.007>
147. Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy - a systematic review. *Dan Med J* 2020;67(9):A02200100.
148. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu W-L, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim efficacy and safety results from the phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019;29(11):842-56.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>
149. Vill K, Kölbelt H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E, et al. One year of newborn screening for SMA - Results of a German pilot project. *J Neuromuscul Dis* 2019;6(4):503-15.
<https://dx.doi.org/10.3233/jnd-190428>
150. Crawford TO, Swoboda KJ, De Vivo DC, Bertini E, Hwu WL, Finkel RS, et al. Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study. *Muscle Nerve* 2023;68(2):157-70.
<https://dx.doi.org/10.1002/mus.27853>
151. Lee BH, Waldrop MA, Connolly AM, Ciafaloni E. Time is muscle: a recommendation for early treatment for preterm infants with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2021;64(2):153-5.
<https://dx.doi.org/10.1002/mus.27261>
152. Nigro E, Grunebaum E, Kamath B, Licht C, Malcolmson C, Jeewa A, et al. Case report: a case of spinal muscular atrophy in a preterm infant: risks and benefits of treatment. *Front Neurol* 2023;14.
<https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2023.1230889>
153. Barrois R, Barnerias C, Deladriere E, Leloup-Germa V, Tervil B, Audic F, et al. A new score combining compound muscle action potential (CMAP) amplitudes and motor score is predictive of motor outcome after AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) SMA therapy. *Neuromuscul Disord* 2023;33(4):309-14.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2023.02.004>
154. Costa-Roger M, Blasco-Pérez L, Cuscó I, Tizzano EF. The importance of digging into the genetics of SMN genes in the therapeutic scenario of spinal muscular atrophy. *Int J Mol Sci* 2021;22(16).
<https://dx.doi.org/10.3390/ijms22169029>
155. Mirea A, Shelby E-S, Axente M, Badina M, Padure L, Leanca M, et al. Combination therapy with nusinersen and Onasemnogene Abeparvovec-xioi in spinal muscular atrophy type I. *J Clin Med* 2021;10(23).
<https://dx.doi.org/10.3390/jcm10235540>
156. Harada Y, Rao VK, Arya K, Kuntz NL, DiDonato CJ, Napchan-Pomerantz G, et al. Combination molecular

therapies for type 1 spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2020;62(4):550-4.

<https://dx.doi.org/10.1002/mus.27034>

157. Oechsl K, Cartwright MS. Combination therapy with onasemnogene and risdiplam in spinal muscular atrophy type 1. *Muscle Nerve* 2021;64(4):487-90.

<https://dx.doi.org/10.1002/mus.27375>

158. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Biogen France. Spinraza (nusinersen) : information sur le risque d'hydrocéphalie communicante non reliée à une méningite ou à une hémorragie. Lettre aux professionnels de santé. Saint-Denis: ANSM; 2018.

<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/23/dhpc-180731-spinraza.pdf>

159. Goedeker NL, Gibbons JL, Varadhachary AS, Connolly AM, Zaidman CM. Laboratory monitoring of nusinersen safety. *Muscle Nerve* 2021;63(6):902-5.

<https://dx.doi.org/10.1002/mus.27217>

160. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 9 - 12 January 2023 [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2023.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-9-12-january-2023>

161. Chand D, Mohr F, McMillan H, Tukov FF, Montgomery K, Kleyn A, et al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Hepatol* 2021;74(3):560-6.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.001>

162. Haute Autorité de santé. Évaluation de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem. 1er volet : déficit en MCAD. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_1069254/fr/evaluation-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-1er-volet-deficit-en-mcad

163. Zamani G, Ashrafi MR, Ghabeli H, Akbari MG, Mohammadi M, Badv RS, et al. The quality of life in children with spinal muscular atrophy: a case-control study. *BMC Pediatr* 2022;22(1):708.

<https://dx.doi.org/10.1186/s12887-022-03751-y>

164. Aksaraliksunti M, Sanmaneechai O. Health-related quality of life in Thai children with spinal muscular atrophy. *Pediatrics and neonatology* 2022;63(3):291-7.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2022.01.002>

165. Belter L, Cruz R, Jarecki J. Quality of life data for individuals affected by spinal muscular atrophy: a baseline dataset from the Cure SMA Community Update Survey. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1).

<https://dx.doi.org/10.1186/s13023-020-01498-2>

166. López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Tizzano E, Sefton M, Oliva-Moreno J. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1).

<https://dx.doi.org/10.1186/s13023-017-0695-0>

167. Vega P, Glisser C, Castiglioni C, Amézquita MV, Quirola M, Barja S. Quality of life in children and

adolescents with spinal muscular atrophy. *Rev Chil Pediatr* 2020;91(4):512-20.

<https://dx.doi.org/10.32641/rchped.v91i4.1443>

168. Yao M, Ma Y, Qian R, Xia Y, Yuan C, Bai G, et al. Quality of life of children with spinal muscular atrophy and their caregivers from the perspective of caregivers: a Chinese cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1).

<https://dx.doi.org/10.1186/s13023-020-01638-8>

169. Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Oliva-Moreno J, Litzkendorf S, Durand-Zaleski I, Tizzano E, et al. The economic impact and health-related quality of life of spinal muscular atrophy: an analysis across Europe. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(16).

<https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17165640>

170. Landfeldt E, Edström J, Sejersen T, Tulinius M, Lochmüller H, Kirschner J. Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: a systematic review. *Eur J Paediatr Neurol* 2019;23(3):347-56.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.03.004>

171. Weaver MS, Yuroff A, Sund S, Hetzel S, Halanski MA. Quality of life outcomes according to differential nusinersen exposure in pediatric spinal muscular atrophy. *Children* 2021;8(7).

<https://dx.doi.org/10.3390/children8070604>

172. Landfeldt E, Udo C, Lövgren M, Sejersen T, Kreicbergs U. Health-related quality of life of children with spinal muscular atrophy in Sweden: a prospective cohort study in the era of disease-modifying therapy. *Eur J Paediatr Neurol* 2023;46:67-73.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2023.06.008>

173. Lee YJ, Kim AR, Lee J-M, Shim YK, Cho JS, Ryu HW, et al. Impact of nusinersen on the health-related quality of life and caregiver burden of patients with spinal muscular atrophy with symptom onset after age 6 months. *Muscle Nerve* 2023;68(4):404-13.

<https://dx.doi.org/10.1002/mus.27950>

174. Landfeldt E, Leibrock B, Hussong J, Thiele S, Abner S, Walter MC, et al. Self-reported health-related quality of life of children with spinal muscular atrophy: preliminary insights from a nationwide patient registry in Germany. *J Neuromuscul Dis* 2024;11(1):117-28.

<https://dx.doi.org/10.3233/JND-230071>

175. AlRuthia Y, Almuaythir GS, H Alrasheed H, Alsharif WR, Temsah M-H, Alsouhime F, et al. Proxy-reported quality of life and access to nusinersen among patients with spinal muscular atrophy in Saudi Arabia. *Patient Prefer Adherence* 2021;15:729-39.

<https://dx.doi.org/10.2147/PPA.S305849>

176. Weaver MS, Hanna R, Hetzel S, Patterson K, Yuroff A, Sund S, et al. A prospective, crossover survey study of child- and proxy-reported quality of life according to spinal muscular atrophy type and medical interventions. *J Child Neurol* 2020;35(5):322-30.

<https://dx.doi.org/10.1177/0883073819900463>

177. Dangouloff T, Hilgsmann M, Deconinck N, D'Amico A, Seferian AM, Boemer F, et al. Financial cost and quality of life of patients with spinal muscular atrophy identified by symptoms or newborn screening. *Dev Med Child Neurol* 2023;65(1):67-77.

<https://dx.doi.org/10.1111/dmcn.15286>

178. Haute Autorité de santé. Spinraza® (nusinersen) Biogen France SAS. Date de validation par la CEESP : 12 décembre 2017. Avis d'efficience. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/spinraza_12122017_avis_efficience.pdf
179. Haute Autorité de santé. Zolgensma (onasemnogene abeparvovec). Amyotrophie spinale. Validé par la CEESP le 15 décembre 2022. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/zolgensma_15122020_avis_economique.pdf
180. Haute Autorité de santé. Zolgensma (onasemnogene abeparvovec). Traitement de l'amyotrophie spinale chez des patients présymptomatiques avec une délétion biallélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2. Validé par la CEESP le 21 novembre 2023. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-01/zolgensma_21112023_avis_economique_pret_a_publier.pdf
181. Haute Autorité de santé. Evrysdi (risdiplam). Amyotrophie spinale (SMA). Validé par la CEESP le 14 septembre 2021. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/evrysdi_20072021_avis_economique.pdf
182. Landfeldt E, Pechmann A, McMillan HJ, Lochmüller H, Sejersen T. Costs of illness of spinal muscular atrophy: a systematic review. *Appl Health Econ Health Policy* 2021;19(4):501-20.
<https://dx.doi.org/10.1007/s40258-020-00624-2>
183. Dangouloff T, Botty C, Beaudart C, Servais L, Hiligsmann M. Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):47.
<https://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01695-7>
184. Chen G, Sharif B, Gerber B, Farris MS, Cowling T, Cabalteja C, et al. Epidemiology, healthcare resource utilization and healthcare costs for spinal muscular atrophy in Alberta, Canada. *J Med Econ* 2021;24(sup1):51-9.
<https://dx.doi.org/10.1080/13696998.2021.2013676>
185. Chambers GM, Settumba SN, Carey KA, Cairns A, Menezes MP, Ryan M, et al. Prenusinersen economic and health-related quality of life burden of spinal muscular atrophy. *Neurology* 2020;95(1):1-10.
<https://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000009715>
186. Toro W, Yang M, Georgieva M, Song W, Patel A, Jiang A, et al. Health care resource utilization and costs for patients with spinal muscular atrophy: findings from a retrospective US claims database analysis. *Adv Ther* 2023;40(10):4589-605.
<https://dx.doi.org/10.1007/s12325-023-02621-y>
187. Tetafort A, Couray-Targe S, Harmand S, Ansolabehere X, Maurel F, Hammes F. Assessing the real-world hospital economic burden of spinal muscular atrophy (SMA) in France [Poster]. *Value Health* 2017;20(9):A553.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.879>
188. Beziz D, Guye S, Marchal C, Belhassen M, Née M, De Pourville G, et al. Clinical and economic burden of spinal muscular atrophy in France [Poster]. *Value Health* 2022:S44.
189. Jalali A, Rothwell E, Botkin JR, Anderson RA, Butterfield RJ, Nelson RE. Cost-effectiveness of nusinersen and universal newborn screening for spinal muscular atrophy. *J Pediatr* 2020;227:274-80.e2.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.07.033>
190. Weidlich D, Servais L, Kausar I, Howells R, Bischof M. Cost-effectiveness of newborn screening for spinal muscular atrophy in England. *Neurol Ther* 2023;12(4):1205-20.
<https://dx.doi.org/10.1007/s40120-023-00489-2>
191. Boemer F, Caberg JH, Dideberg V, Dardenne D, Bours V, Hiligsmann M, et al. Newborn screening for SMA in southern Belgium. *Neuromuscul Disord* 2019;29(5):343-9.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2019.02.003>
192. Health Information and Quality Authority. Health technology assessment of the addition of spinal muscular atrophy (SMA) to the National Newborn Bloodspot Screening Programme. Dublin : HIQA; 2023.
<https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2023-11/Addition-of-SMA-to-NNBSP.pdf>
193. Paracha N, Hudson P, Mitchell S, Sutherland CS. Systematic literature review to assess economic evaluations in spinal muscular atrophy (SMA). *Pharmacoeconomics* 2022;40(1):69-89.
<https://dx.doi.org/10.1007/s40273-021-01095-6>
194. Dangouloff T, Thokala P, Stevenson MD, Deconinck N, D'Amico A, Daron A, et al. Cost-effectiveness of spinal muscular atrophy newborn screening based on real-world data in Belgium. *Neuromuscul Disord* 2024;34:61-7.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2023.11.013>
195. Shih STF, Keller E, Wiley V, Farrar MA, Wong M, Chambers GM. Modelling the cost-effectiveness and budget impact of a newborn screening program for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency. *Int J Neonatal Screen* 2022;8(3).
<https://dx.doi.org/10.3390/ijns8030045>
196. Velikanova R, van der Schans S, Bischof M, van Olden RW, Postma M, Boersma C. Cost-effectiveness of newborn screening for spinal muscular atrophy in the Netherlands. *Value Health* 2022;25(10):1696-704.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2022.06.010>
197. Shih STF, Farrar M, Wiley V, Chambers GM. Newborn screening for spinal muscular atrophy with disease-modifying therapies: a cost-effectiveness analysis. *J Neurol* 2021;92(12):1296.
<https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2021-326344>
198. Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal muscular atrophy: mutations, testing, and clinical relevance. *Appl Clin Genet* 2021;14:11-25.
<https://dx.doi.org/10.2147/TACG.S239603>
199. Prior TW. Carrier screening for spinal muscular atrophy. *Genet Med* 2008;10(11):840-2.
<https://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e318188d069>
200. Hashimoto K, Yokokawa M, Yamashita D, Yuge K, Otsubo Y. Spinal muscular atrophy type I with false

negative in newborn screening: a case report. *Cureus* 2023;15(7):e42382.

<https://dx.doi.org/10.7759/cureus.42382>

201. Tan CA, Westbrook MJ, Truty R, Kvitek DJ, Kennemer M, Winder TL, et al. Incorporating spinal muscular atrophy analysis by next-generation sequencing into a comprehensive multigene panel for neuromuscular disorders. *Genet Test Mol Biomarkers* 2020;24(10):616-24.

<https://dx.doi.org/10.1089/gtmb.2019.0282>

202. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé [En ligne]: Journal Officiel; 2002.

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000227015/>

203. McMillan HJ, Kernohan KD, Yeh E, Amburgey K, Boyd J, Campbell C, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy: Ontario testing and follow-up recommendations. *Can J Neurol Sci* 2021;48(4):504-11.

<https://dx.doi.org/10.1017/cjn.2020.229>

204. Pacione M, Siskind CE, Day JW, Tabor HK. Perspectives on Spinraza (Nusinersen) treatment study: views of individuals and parents of children diagnosed with spinal muscular atrophy. *J Neuromuscul Dis* 2019;6:119-31.

<https://dx.doi.org/10.3233/JND-180330>

205. Ryan MM. Gene therapy for neuromuscular disorders: prospects and ethics. *Arch Dis Child* 2022;107(5):421.

<https://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-320908>

206. Esquerda M, Palau F, Lorenzo D, Cambra FJ, Bofarull M, Cusi V, et al. Ethical questions concerning newborn genetic screening. *Clin Genet* 2021;99(1):93-8.

<https://dx.doi.org/10.1111/cge.13828>

207. Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, et al. Infants diagnosed with spinal muscular atrophy and 4 SMN2 copies through newborn screening – opportunity or burden? *J Neuromuscul Dis* 2020;7:109-17.

<https://dx.doi.org/10.3233/JND-200475>

208. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, et al. Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Neuromuscul Dis* 2018;5(2):145-58.

<https://dx.doi.org/10.3233/jnd-180304>

209. Glascock J, Sampson J, Connolly AM, Darras BT, Day JW, Finkel R, et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis* 2020;7(2):97-100.

<https://dx.doi.org/10.3233/jnd-190468>

210. Chabrol B, Desguerre I. Ethical aspects in the care of a child with infantile spinal muscular atrophy (SMA). *Arch Pediatr* 2020;27(7, Supplement):7S50-7S3.

[https://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(20\)30278-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(20)30278-5)

211. Di Pede C, Agosto C, De Tommasi V, De Gregorio A, Benini F. Symptom management and psychological support for families are the cornerstones of end-of-life care for children with spinal muscular atrophy type 1. *Acta Paediatr* 2018;107(1):140-4.

<https://dx.doi.org/10.1111/apa.14086>

212. Riley AG, Mule CM, Lerner D, Belter L, O'Toole CM, Kowal S, et al. Assessing the impact of grief on quality of life, work productivity, and health outcomes for parents bereaved from SMA: a study protocol. *Cost Eff Resour Alloc* 2023;21(1):55.

<https://dx.doi.org/10.1186/s12962-023-00465-5>

213. Farrar MA, Calotes-Castillo L, De Silva R, Barclay P, Attwood L, Cini J, et al. Gene therapy-based strategies for spinal muscular atrophy-an Asia-Pacific perspective. *Mol Cell Pediatr* 2023;10(1):17.

<https://dx.doi.org/10.1186/s40348-023-00171-5>

214. Cremers CH, Fischer MJ, Kruitwagen-van Reenen ET, Wadman RI, Vervoordeldonk JJ, Verhoef M, et al. Participation and mental well-being of mothers of home-living patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2019;29(4):321-9.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2019.02.011>

215. European Alliance for Newborn Screening in SMA. Spinal muscular atrophy: screen at birth, save lives. Whitepaper version 2, 25 November 2021. Freiburg: SMA Europe NBS Alliance; 2021.

https://old.sma-screening-alliance.org/wp-content/uploads/2021/11/Spinal_muscular_atrophy_Screen_at_birth_save_lives_Whitepaper_SMA_NBS_Alliance_v2_25NOV2021.pdf

216. Aranda-Reneo I, Peña-Longobardo LM, Oliva-Moreno J, Litzkendorf S, Durand-Zaleski I, Tizzano EF, et al. The burden of spinal muscular atrophy on informal caregivers. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(23).

<https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17238989>

217. Kölbel H, Modler L, Blaschek A, Schara-Schmidt U, Vill K, Schwartz O, et al. Parental burden and quality of life in 5q-SMA diagnosed by newborn screening. *Children* 2022;9(12).

<https://dx.doi.org/10.3390/children9121829>

218. Lo SH, Lawrence C, Martí Y, Café A, Lloyd AJ. Patient and caregiver treatment preferences in type 2 and non-ambulatory type 3 spinal muscular atrophy: a discrete choice experiment survey in five european countries. *Pharmacoeconomics* 2022;40(Suppl 1):103-15.

<https://dx.doi.org/10.1007/s40273-021-01118-2>

219. Lo SH, Gorni K, Sutherland CS, Martí Y, Lloyd A, Paracha N. Preferences and utilities for treatment attributes in type 2 and non-ambulatory type 3 spinal muscular atrophy in the United Kingdom. *Pharmacoeconomics* 2022;40(Suppl 1):91-102.

<https://dx.doi.org/10.1007/s40273-021-01092-9>

220. Yeo CJJ, Simmons Z, De Vivo DC, Darras BT. Ethical perspectives on treatment options with spinal muscular atrophy patients. *Ann Neurol* 2022;91(3):305-16.

<https://dx.doi.org/10.1002/ana.26299>

221. Dufosset M, Tosello B, Le Coz P, Chabrol B. New ethical challenges in the management of rare pediatric diseases with innovative therapies. *Arch Pediatr* 2021;28(4):311-8.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2021.02.004>

222. Pascual-Morena C, Martínez-Vizcaíno V, Cavero-Redondo I, Martínez-García I, Moreno-Herráiz N, Álvarez-Bueno C, et al. Efficacy of risdiplam in spinal muscular

atrophy: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2023;n/a(n/a).
<https://dx.doi.org/10.1002/phar.2866>

223. Qiao Y, Chi Y, Gu J, Ma Y. Safety and efficacy of nusinersen and risdiplam for spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Sciences* 2023;13(10).
<https://dx.doi.org/10.3390/brainsci13101419>

224. Haute Autorité de santé. Zolgensma (onasemnogene abeparvovec). Première évaluation. Avis de la Commission de la transparence du 16 décembre 2020. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18743_ZOLGENSMA_PIC_INS_AvisDef_CT18743.pdf

225. Finkel R, Farrar M, Vlodavets D, Zanolini E, Al-Muhaizea M, Nelson L, et al. FP.24 RAINBOWFISH: preliminary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscul Disord* 2022;32:S85-S6.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2022.07.183>

226. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2008;122(6):e1268-77.
<https://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-1900>

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans le groupe de travail :

Organismes professionnels

Collège de la Masso-Kinésithérapie (CMK)

Conseil National Professionnel de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire

Conseil National Professionnel de Maïeutique (sages-femmes) (CNP-M)

Conseil National Professionnel de Médecine physique et réadaptation (CNP-MPR)

Conseil National Professionnel de neurologie (Fédération Française de Neurologie)

Conseil National Professionnel de pédiatrie (CNPP)

Société française du dépistage néonatal (SFDN)

Associations de patients et d'usagers

AFM-Téléthon

ECLAS (Ensemble Contre L'amyotrophie Spinale de type 1)

Familles SMA

Groupe de travail

Pr AYME Ségolène, généticienne épidémiologiste, Paris

Mme BLU-GENESTINE Nadia, usager du système de santé, Saint-Denis Le Gast

Mme BOURSANGE Sophie, psychologue clinicienne, Paris

Dr CANCES Claude, neuropédiatre, Toulouse

Pr CHABROL Brigitte, neuropédiatre, Marseille

Dr LALLEMANT-DUDEK Pauline, Médecin MPR, Paris

Mme LAUTRETTE Caroline, sage-femme, Libourne

Dr CORNE Christelle, biochimiste, Grenoble

Dr DUPONT Jean-Claude K, philosophe, Paris

Mme GOUTTES Géraldine, usager du système de santé, Saint Cyr au Mont d'Or

Dr LEVY Pascale, ABM-Référente génétique, Saint-Denis

Pr MELKI Judith, généticienne clinique, Le Kremlin-Bicêtre

M. SOUBIELLE Luke, usager du système de santé, Triel sur Seine

Pr VAN BOGAERT Patrick, neuropédiatre, Angers

Pr VUILLEROT Carole, Pédiatre MPR, Lyon

Auditions

Etude pilote DEPISMA

Pr LAUGEL Vincent, neuropédiatre, Strasbourg

Pr LACOMBE Didier, pédiatre généticien, Bordeaux

Registre SMA France

Pr QUIJANO-ROY Suzana : Responsable médicale du registre SMA France

Pr GRIMALDI Lamiae : Responsable scientifique, méthodologiste du registre SMA France

Mme Bertille ALAUZE : Cheffe de projet du registre SMA France

Relecture

Dr LESSARD Julie, coordonnatrice scientifique à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Québec

Echanges institutionnels

Interlocuteurs des pays du réseau INAHTA ayant répondu à l'enquête : Allemagne, Autriche, Brésil, Canada, Espagne, Suède

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

AESH	Accompagnant des élèves en situation de handicap
AFDPHE	Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransférase
AVS	Auxiliaire de vie scolaire
BSIID-III	<i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development</i> – 3 ^e édition
CF	Mucoviscidose
CHOP-INTEND	Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders
CHU	Centre hospitalier universitaire
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNCDN	Centre national de coordination du dépistage néonatal
CRDN	Centres régionaux de dépistage néonatal
CUD	Déficit d'absorption de la carnitine
DGS	Direction générale de la Santé
DICS	Déficits immunitaires combinés sévères
DNN	Dépistage néonatal
DPI	Diagnostic pré-implantatoire
DPN	Dépistage post-natal
EQ-5D	EuroQol-5D
FALC	Facile à lire et à comprendre
GA1	Acidurie glutarique de type 1
Gamma-GT	Gamma-glutamyltranspeptidase
GCS	Generic Core Scale
GT	Groupe de travail
HAS	Haute Autorité de santé
HbS	Drépanocytose
HC	Hypothyroïdie congénitale
HCS	Hyperplasie congénitale des surrénales
HCY	Homocystinurie
HFMSSE	Hammersmith Functional Motor Scale Expanded
HINE-2	Hammersmith Infant Neurological Examination – section 2
HUI	Health Utilities Index
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IVA	Acidurie isovalérique

LCHAD	Déficit en hydroxyacyl CoA déshydrogénase à longue chaîne
MCAD	Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes
MFM	Mesure de la fonction motrice
MPR	Médecine physique et de réadaptation
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSUD	Leucinose
NMM	Neuromuscular model
PCU	Phénylcétonurie
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PNMR3	Plan national maladies rares – 3e version
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RULM	Revised Upper Limb Module
SESPEV	Service d'évaluation en santé publique et évaluation des vaccins
SMA	Amyotrophie spinale
SMN	Survival motor neuron
TYR1	Tyrosinémie de type 1
WHO-MRGS	WHO Multicentre Growth Reference Study

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

