

Dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale

Évaluation *a priori* de l'extension du dépistage néonatal à
l'amyotrophie spinale en population générale en France

Validée par le Collège le 28 juin 2023

Date de l'auto-saisine : 16 janvier 2023 **Demandeur** : Auto-saisine HAS

Service : Service Évaluation en Santé Publique et Évaluation des Vaccins

Personne chargée du projet : Nadia NAOUR

1. Présentation et périmètre

1.1. Demande

L'une des missions de la Haute Autorité de santé (HAS) est de recommander, sur la base d'une évaluation scientifique, la mise en œuvre de nouveaux dépistages ou l'évolution des dépistages existants, le cas échéant¹.

L'amyotrophie spinale (SMA)² est une maladie neuromusculaire génétique rare qui se caractérise par une faiblesse musculaire progressive pouvant conduire, dans sa forme la plus sévère, au décès avant l'âge de 2 ans, avec un taux de mortalité de 50 % à 7 mois et de 90 % à 12 mois (2). Entre 2017 et 2021, plusieurs thérapies ont émergé dans le but de limiter, voire prévenir le développement de la maladie. Ces traitements devant être administrés chez les nourrissons en phase pré-symptomatique, le dépistage néonatal de la SMA permettrait d'identifier les cas concernés avant l'apparition et le développement irréversible des symptômes.

La HAS se saisit donc ce jour pour évaluer la pertinence d'inclure la SMA dans le programme national de dépistage néonatal (DNN).

¹ Article L.1411-6 du Code de la santé publique. [Article L1411-6-1 - Code de la santé publique - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](#)

² Plusieurs termes désignent l'amyotrophie spinale : 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) (1)

1.2. Contexte

1.2.1. Le programme de dépistage néonatal en France

Le DNN est une intervention de santé publique visant à détecter dès la naissance certaines maladies rares mais graves. L'objectif est 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, treize maladies³ sont incluses dans le programme national du DNN, défini par l'arrêté du 22 février 2018(3), modifié le 12 novembre 2020(4) puis le 9 novembre 2022(5).

1.2.2. L'amyotrophie spinale

La SMA (6) englobe un groupe de maladies neuromusculaires génétiques rares, de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une maladie évolutive, qui se caractérise par une dégénérescence des motoneurons 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.

1.2.2.1. Différents types d'amyotrophie spinale

Il existe cinq types de SMA (0 à IV), classés selon l'âge d'apparition des symptômes et la sévérité de la maladie (Tableau 1) (7-9). Concernant la forme la plus sévère de la maladie (SMA type I), les données historiques rapportent en France un âge médian au diagnostic de 4 mois [0–9 mois] et un âge médian au décès de 7,5 mois [0–24 mois] (10).

Tableau 1: Classification des formes et histoire naturelle de la maladie en l'absence de traitement

Type de SMA Fréquence	Age 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 %	< 6 mois	Hypotonie sévère, insuffisance respiratoire, trouble de la déglutition, fasciculation de la langue	Aucun (possible contrôle de la tête)	Décès avant l'âge de 2 ans
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 %	> 18 mois	Perte de la marche, scoliose, atteinte respiratoire possible	Marche	Espérance de vie quasi-normale
Type IV <1 %	Age adulte	Légère faiblesse musculaire	Normal	Espérance de vie normale

³ Phénylcétonurie (PCU), hypothyroïdie congénitale (HC), drépanocytose (HbS), hyperplasie congénitale des surrénales (HCS), mucoviscidose (CF), déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes (MCAD) et depuis le 1er janvier 2023 : homocystinurie (HCY), leucine (MSUD), tyrosinémie de type 1 (TYR1), acidurie glutarique de type 1 (GA1), acidurie isovalérique (IVA), déficit en hydroxyacyl CoA déshydrogénase à longue chaîne (LCHAD) et déficit d'absorption de la carnitine (CUD)

1.2.2.2. Étiologie et prise en charge

Étiologie

La SMA est une maladie impliquant deux gènes. Dans environ 95 % des cas, la maladie est due à une délétion et/ou une mutation homozygote du gène *Survival motor neuron-1 (SMN1)*, localisé sur le chromosome 5q et codant la protéine⁴ de survie du motoneurone (SMN)(8).

Un second gène, *SMN2*, a été identifié sur le même chromosome ; il est très similaire au gène SMN1 mais ne contribue à produire que 10 % de la protéine SMN complète, ne permettant pas de compenser l'absence de protéine SMN dans la cellule (11). Néanmoins, le nombre de copies du gène SMN2 est négativement corrélé à la sévérité de la maladie (Tableau 2) (6, 12) :

- ➔ 80 % des patients atteints de SMA type I ont **une ou deux copie(s)** 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.

Tableau 2: Nombre de copies du gène SMN2 en fonction du type de SMA

Nombre de copies du gène SMN2	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 %

Prise en charge actuelle

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.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement permettant de guérir définitivement les patients ayant une SMA proximale (13) car les motoneurones déjà lésés ne peuvent pas se régénérer (14). Le traitement proposé pour ces patients est uniquement symptomatique, avec une approche multidisciplinaire, dans l'objectif d'améliorer leur qualité de vie.

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. Elle vise à repérer notamment les atteintes orthopédiques, respiratoires, nutritionnelles, à les traiter et à surveiller l'efficacité et l'acceptabilité des appareillages (11).

La prise en charge 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 rééducation fonctionnelle, pneumopédiatres, chirurgiens orthopédiques, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychomotriciens, psychologues, diététiciens.

⁴ La protéine SMN est retrouvée dans toutes les cellules (on dit qu'elle est ubiquitaire) mais le mécanisme conduisant le déficit de protéine SMN à la dégénérescence des motoneurones périphériques reste inconnu

D'autres professionnels sont également impliqués, tels que les assistants de vie scolaire et assistants de vie à domicile et différents prestataires de service (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.

Nouveaux traitements disponibles

Des thérapies géniques, ciblant les gènes SMN1 et SMN2, ont été développées avec deux principales approches :

- Modifier la maturation de l'ARNm du gène SMN2 en évitant l'épissage de l'exon 7, ou
- Apporter une copie intacte du gène SMN1.

Trois traitements sont disponibles depuis peu en France (Tableau 3), dont le choix dépend du type de SMA et de son retentissement, notamment respiratoire :

- ➔ **SPINRAZA** (ou Nusinersen, Laboratoire Biogen) ;
- ➔ **ZOLGENSMA** (ou Onasemnogene abeparvovec, Laboratoire Novartis) ;
- ➔ **EVRYSDI** (ou Risdiplam, Laboratoire Roche).

Ces trois médicaments ont fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives puis de cohorte (15-17). Leur statut de prise en charge par l'Assurance maladie est précisé dans le Tableau 3, en fonction du type et du stade de SMA.

Tableau 3: Prise en charge des traitements innovants par l'Assurance maladie, en fonction du type et du stade de SMA

	Année AMM [§]	SMA type I	SMA type II	SMA type III	SMA type IV	SMA présymptomatique
SPINRAZA	2017	Oui	Oui	Oui	Non	Oui*
ZOLGENSMA	2020	Oui	Oui	Non	NA**	Oui
EVRYSDI	2021	Oui	Oui	Oui	Non	Non

§AMM : Autorisation de mise sur le marché

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

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

SPINRAZA et ZOLGENSMA sont réservés à l'usage hospitalier et sont prescrits après avis d'une [Réunion de Concertation Pluridisciplinaire](#) au sein de la filière de soins [FILNEMUS](#).

Des essais cliniques sont toujours en cours, au niveau international, pour continuer à évaluer les effets de ces traitements.

En France, les résultats de plusieurs essais cliniques sont attendus :

- SPINRAZA : [l'essai SHINE](#) devrait se terminer en août 2023 ;
- ZOLGENSMA : [l'essai SMART](#) ainsi qu'une [étude de suivi à long terme](#) ;
- EVRYSDI : [l'essai SUNFISH](#), chez des personnes atteintes de SMA de type II ou III, [l'essai FIREFISH](#), chez des nourrissons atteints de SMA de type I, [l'essai JEWELFISH](#), chez des patients âgés de 6 mois à 60 ans et ayant déjà été traités par de l'olésoxime, SPINRAZA, ou ZOLGENSMA.

Pour ces trois médicaments, l'efficacité serait plus importante et plus rapide s'ils sont initiés avant le début des symptômes de la maladie (en présymptomatique) qu'après (en phase symptomatique).

Ces traitements et leurs indications de prise en charge sont décrits en Annexe 1.

À ce jour, il est impossible de prévoir avec certitude quelle sera l'efficacité de ces traitements chez une personne donnée. Étant des médicaments récents, le recul est aujourd'hui insuffisant pour savoir comment évoluera au fil des décennies la maladie chez les personnes traitées et quels sont les éventuels effets secondaires à très long terme. Une prise en charge médicale de la SMA reste indispensable pour prévenir et limiter les éventuelles complications de la maladie.

1.2.2.3. Épidémiologie

En France, avec une incidence de 1/6 000 soit environ 124 nouveaux cas par an, la SMA constitue la deuxième maladie de transmission autosomique récessive de l'enfant la plus fréquente après la mucoviscidose (6). La fréquence des hétérozygotes est estimée à 1/40 dans la population générale. Le taux d'incidence de SMA en France est parmi les plus élevés des pays européens (18-20).

Concernant la prévalence, après extrapolation de données recueillies auprès des centres de référence et de compétences et recensant à un instant t le nombre de patients suivis en France, la population SMA a été estimée à 1 200 individus en 2018 (20).

En Europe, l'incidence serait d'environ 1/10 000 (21), avec une fourchette estimée entre 1/3 900 et 1/16 000 selon les pays (19).

1.2.3. Programmes de dépistage à l'étranger

1.2.3.1. En Europe

À la suite d'une évaluation menée en 2018, le Royaume-Uni n'a pas recommandé le dépistage de la SMA, notamment pour les raisons suivantes (22) :

- Données limitées sur la capacité du test à prédire la SMA ;
- Aucune preuve de l'efficacité d'un programme de dépistage ;
- Aucune preuve de l'efficacité des traitements pour les personnes asymptomatiques ;
- Peu d'information sur un nouveau traitement.

Il est à noter qu'en 2018 seul un des traitements de thérapie génique venait d'être autorisé. Au vu des récents développements, notamment en matière de nouveaux traitements, une évaluation est en cours pour examiner les arguments en faveur du dépistage.

En 2021, la SMA était dépistée dans moins de 30 % des pays européens (23). Mais l'autorisation des traitements en Europe a impulsé le déploiement du dépistage néonatal dans des nombreux pays, qui ont intégré la SMA dans leurs programmes nationaux, régionaux ou dans des études pilotes visant, à termes, à inclure la maladie au programme national (Figure 1) (21, 24-37).

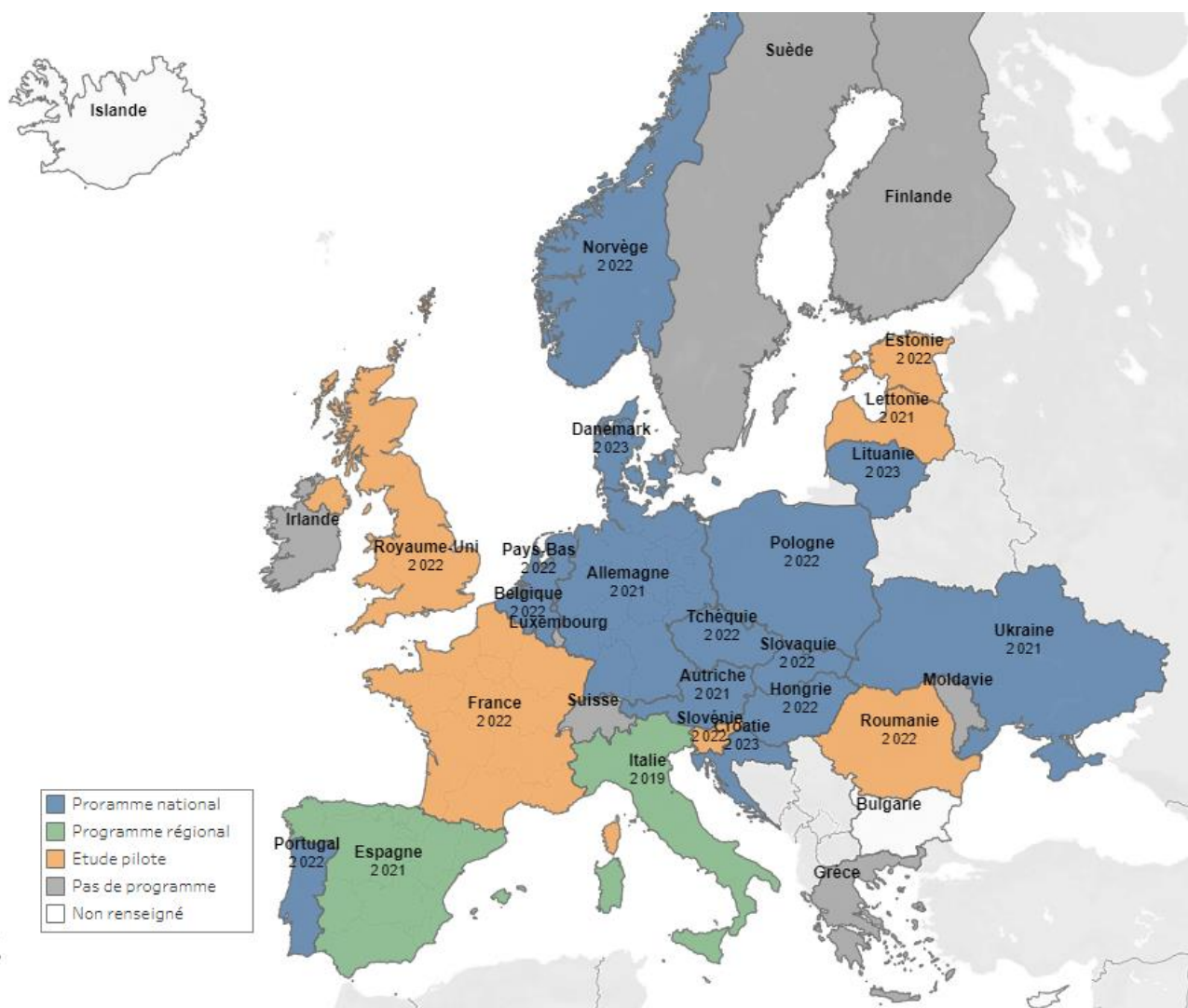


Figure 1: Programmes de dépistage de la SMA en Europe et année de mise en place (jusqu'à mars 2023)

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).

1.2.3.2. Hors Europe

En dehors de l'Europe, les États-Unis (38), le Canada (Québec inclus) (14) et l'Australie (39), qui se distinguent par leur programme national de dépistage néonatal 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.

1.2.4. Examen de dépistage

L'examen comprend un test quantitatif en temps réel d'amplification en chaîne par polymérase (qPCR), ce qui requiert au préalable une étape d'extraction de l'ADN, à partir d'une goutte de sang séché (40).

Si une anomalie est découverte, une deuxième analyse est menée pour confirmer le diagnostic. En pratique, l'examen porte sur les étapes suivantes :

- ➔ Première intention : **détection de la délétion de l'exon 7 du gène SMN1** ;
- ➔ Seconde intention : confirmation de l'absence du gène SMN1 fonctionnel et **quantification du nombre de copies du gène SMN2**.

Plus précisément, la détection de la présence de SMN1 est faite par MassARRAY qui permet de détecter plusieurs variants génétiques. Ensuite, la quantification du nombre de copies de SMN2 se fait par amplification de sonde dépendante de la ligation multiplex (MLPA, *Multiplex-ligation dependent probe amplification*) (41).

À noter, les technologies utilisées pour le dépistage de la SMA sont les mêmes que celles utilisées pour le dépistage du déficit immunitaire combiné sévère (DICS), recommandé en 2022 par la HAS (42).

1.2.5. Etude pilote en France

DEPISMA est une étude pilote en cours, visant à démontrer la faisabilité d'un dépistage néonatal de la SMA dans deux régions françaises : Grand-Est et Nouvelle Aquitaine.

Elle est menée par les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (investigateur coordonnateur : Pr Vincent LAUGEL), le CHU de Bordeaux (investigateur principal : Pr Didier LACOMBE), en collaboration avec l'AFM-Téléthon et la filière des maladies neuromusculaires (FILNEMUS). La promotion du projet pilote est assurée par les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Le pilotage opérationnel est assuré par un comité formé par les représentants des équipes impliquées des Centres de Référence des Maladies Neuromusculaires (CRMNM), des Centres régionaux de dépistage néonatal (CRDN), des laboratoires de biologie moléculaires, des Directions de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) des cellules de méthodologie de deux CHU participants.

Cette étude porte sur l'ensemble des nouveau-nés de ces deux régions, dont les parents ont donné leur consentement. La durée du recrutement est de 24 mois et le suivi des enfants dépistés est d'au maximum six semaines.

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**, mesuré 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.

Les premières données rapportent que le recrutement a débuté le 13 décembre 2022 dans la région Grand Est et le 11 janvier 2023 en Nouvelle Aquitaine.

Des résultats préliminaires sont attendus pour fin 2023. Elles seront mises à disposition de la HAS pour les intégrer à l'évaluation.

1.2.6. Registre national

Le registre français des amyotrophies spinales (registre SMA France) a été mis en place par l'AP-HP (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris) en janvier 2020, dans le but d'améliorer les connaissances générales sur la maladie et de fournir des données en vie réelle sur les patients pris en charge, compte tenu des nouvelles thérapies disponibles⁵. Un des objectifs est de faciliter

⁵ Registre français Amyotrophie Spinale. <http://www.urcpo.pifo.uvsq.fr/SMA/> [consulté le 06/04/2023]

l'identification des meilleures stratégies thérapeutiques en vue d'améliorer la prise en charge des patients concernés.

Le registre inclut tous les patients atteints de SMA liée au gène SMN1 génétiquement confirmés de type 1, 2, 3 et 4, traités ou non, ayant un suivi régulier dans un centre spécialisé. Des données de qualité de vie et d'autonomie sont collectées, ainsi que des données sur le ressenti des patients et de leurs aidants concernant l'efficacité des traitements.

Les résultats préliminaires (43), issus de 44 sur 51 centres participants et disponibles jusqu'au 1^{er} octobre 2021, rapportent 666 patients [6 mois - 76 ans] inclus dans le registre, dont 357 (54 %) enfants. La répartition du type de SMA indique 22 % de patients de type I, 42 % de patients de type II, 35 % de patients de type III et 1 % de patients de type IV. Concernant la prise en charge, 373 patients ont reçu au moins un traitement spécifique de la SMA et 231 patients n'en ont pas reçu.

Des données plus récentes rapportent qu'au 16 mars 2022, 821 patients ont été inclus dans le registre (44).

1.3. Enjeux

Des enjeux de différents ordres seront pris en compte dans le cadre de la réévaluation de l'opportunité de l'intégration de la SMA dans le programme national du DNN :

1.3.1. Enjeux de santé publique

Les principaux enjeux de santé publique concernent la prévention de la mortalité, de la morbidité et/ou du handicap dus à la maladie évaluée. D'autres enjeux majeurs sont également identifiés comme le manque de corrélation entre le génotype et le phénotype qui rend difficiles le dépistage précis et la prise en charge optimale et le manque de recul des traitements dont la recherche clinique est encore en cours.

1.3.2. Enjeux techniques et cliniques

Les enjeux techniques et cliniques portent essentiellement sur la capacité de l'examen biologique de dépistage à discriminer tous les types de SMA, le risque limité de faux-positifs et de faux-négatifs et l'efficacité clinique à long terme des traitements.

1.3.3. Enjeux de recherche

L'amélioration des connaissances de la SMA et le développement de traitements plus efficaces constituent des enjeux majeurs en matière de recherche.

1.3.4. Enjeux éthiques

Les conséquences de l'identification chez le nouveau-né d'une forme tardive (asymptomatique ou paucisymptomatique), dépendent notamment du nombre de copies du gène SMN2 et il est nécessaire de déterminer un seuil relevant de la prise en charge ; d'autres enjeux éthiques majeurs sont identifiés comme le traitement d'un enfant qui n'aurait pas dû être traité et qui subira potentiellement des effets indésirables connus des traitements, tels que les risques graves de microangiopathie thrombotique⁶

⁶ Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) : Risque de microangiopathie thrombotique. ANSM. 01/04/2021. [Information de sécurité - Zolgensma \(onasemnogene abeparvovec\) - ANSM \(sante.fr\)](#)

et d'atteintes hépatiques⁷, la gestion des bases génétiques de l'examen de dépistage, la découverte fortuite possible d'un statut de porteur.

1.3.5. Enjeux d'organisation

D'un point de vue organisationnel, la mise en place de nouvelles techniques de dépistage, fondées sur le recueil d'ADN avec la technologie de la PCR quantitative constitue un fort enjeu ; d'autres paramètres sont à considérer tels que l'impact de la prise en charge et du suivi des cas dépistés sur le dispositif de centres de référence et de compétences, le stock et la gestion des buvards et des enjeux pour les professionnels : formation des personnels, renforcement des collaborations entre les biologistes et les cliniciens.

1.3.6. Enjeux économiques

Les enjeux économiques concernent principalement le coût de l'acquisition du nouvel équipement pour réaliser les examens biologiques à partir de l'ADN et le coût de la prise en charge au vu du tarif de remboursement très élevé des nouvelles thérapies. Par ailleurs, au regard de la persistance d'un handicap moteur pour une majorité de patients atteints de SMA malgré un traitement, il serait pertinent de prendre en compte, dans une perspective collective, l'ensemble des coûts associés à un accompagnement médico-social coordonné dans les différents aspects de la vie quotidienne (éducation spécialisée, soutien psychologique, activités adaptées...), dès l'annonce du diagnostic et tout au long de la vie du patient.

1.4. Cibles

Ces recommandations de santé publique s'adressent aux décideurs publics.

1.5. Objectifs

L'objectif des travaux menés par la HAS vise à évaluer la pertinence du dépistage néonatal de la SMA. Les travaux reposeront sur la méthodologie décrite dans le guide méthodologique relatif aux critères d'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance (45).

1.6. Délimitation du thème / questions à traiter

1.6.1. État des lieux de la recherche documentaire

La recherche documentaire s'appuie sur le processus décisionnel défini dans le guide méthodologique HAS autour du dépistage néonatal (45). Pour rappel, la méthodologie repose sur les six critères d'évaluation majeurs, qui seront analysés à travers le logigramme suivant (Figure 2), à savoir : la connaissance de l'histoire naturelle, la gravité de la maladie, l'efficacité du traitement, le bénéfice individuel d'une intervention précoce, la performance de l'examen biologique, et l'information en temps utile.

⁷ Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) : cas d'insuffisance hépatique aiguë d'issue fatale. ANSM. 01/03/2023. [Information de sécurité - Zolgensma \(onasemnogene abeparvovec\) - ANSM \(sante.fr\)](#)

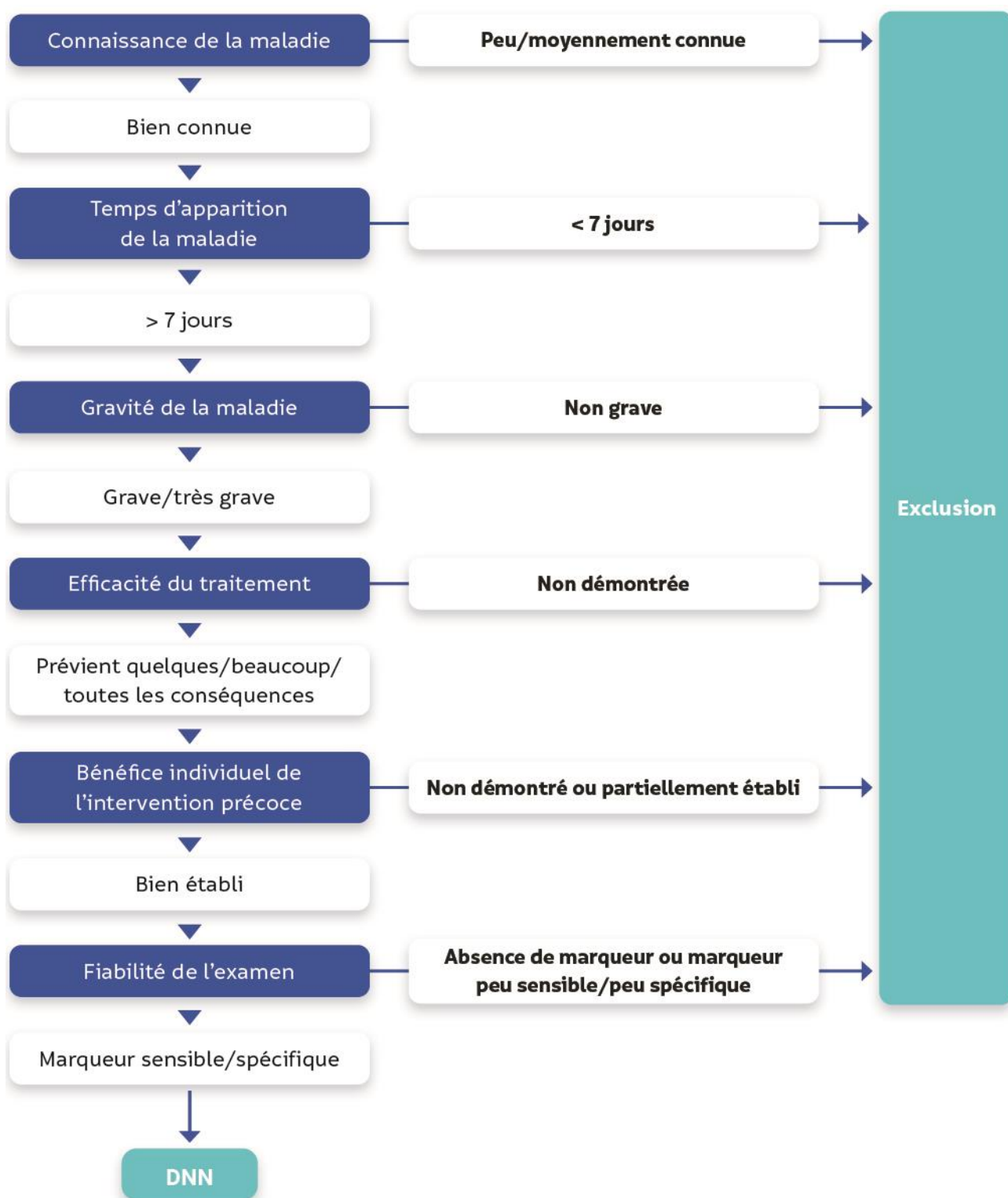


Figure 2: Logigramme décisionnel fondé sur six critères majeurs

La revue systématique de la littérature relative à la SMA (en particulier le dépistage néonatal, l'épidémiologie, la gravité, les traitements, la performance de l'examen, la qualité de vie et les aspects médico-économiques) a permis d'identifier de nombreuses publications depuis 2017, avec l'arrivée des thérapies géniques : 981 publications au total, dont 26 recommandations ou consensus, 27 méta-analyses ou revues systématiques et 32 essais contrôlés randomisés.

La recherche documentaire a également permis d'identifier plusieurs rapports d'agences internationales portant sur les nouveaux traitements disponibles, ou recommandant le dépistage de la SMA, comme ceux de l'Institut allemand pour la qualité et l'efficacité économique dans les soins de santé (IQWiG) (46), l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS, Canada) (14), de l'agence suédoise d'évaluation des technologies de santé et d'évaluation des services sociaux (SBU, Suède) (7), ou encore le rapport mandaté par le secrétaire américain à la santé et aux services sociaux sur la mise en œuvre du dépistage de la SMA et les résultats cliniques d'un traitement précoce, y compris tout préjudice potentiel (47, 48).

1.6.2. Délimitation du thème

Le périmètre de l'évaluation concerne les formes présymptomatiques de la SMA, en particulier les formes les plus sévères de la maladie et d'apparition précoce. Toutefois, la répartition du nombre de copies de SMN2 ne permettant pas de discriminer à elle seule les phénotypes cliniques, un des enjeux de l'évaluation sera de déterminer avec certitude les formes de SMA concernées par le DNN.

1.6.3. Questions d'évaluation à traiter

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

- Évaluation des différentes manifestations de la SMA et de son évolution dans le temps 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 (des études épidémiologiques descriptives, des études en population, registres des malades) ;
- Évaluation du délai requis afin de rendre les résultats du dépistage de la SMA ;
- Évaluation de la gravité de la maladie ;
- 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, mesurée par les indicateurs classiques de spécificité, sensibilité, valeurs prédictives positives ; Capacité de l'examen de dépistage à discriminer les différents types de SMA ;
- Évaluation du nombre de cas de la maladie à la naissance (des données de prévalence pour la population française, ou des pays occidentaux : Europe de l'Ouest, Amérique du Nord) ;
- Évaluation de l'impact organisationnel de l'inclusion de la SMA dans le DNN.

Pour répondre à certaines de ces questions, la synthèse des preuves sera déclinée selon les PICOT évaluant en particulier, dans le cadre du DNN (Tableau 4, Tableau 5) :

- ➔ L'efficacité du traitement ;
- ➔ Le bénéfice individuel d'une intervention précoce ;
- ➔ La performance de l'examen.

Tableau 4: 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

Comparateur	Absence de DNN pour la SMA, prise en charge après diagnostic clinique
Critères d'évaluation (Non exhaustifs, ajustés lors de l'analyse de la littérature)	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 ; – Errance diagnostique ; – Hospitalisations ; – Étapes de développement moteur et de la fonction motrice, notamment <i>via</i> plusieurs échelles validées (49) : <ul style="list-style-type: none"> • Mesure de Fonction Motrice (MFM)⁸, • Score CHOP INTEND⁹, • HINE-2¹⁰, • HFMSE¹¹, • RULM¹², • 6MWT¹³, • Étapes de développement moteur de l'OMS¹⁴ (51), • Acquisition du contrôle de la tête, de la position assise, de la position debout ; – Efficacité du traitement chez les patients présymptomatiques par rapport à celle chez les patients repérés cliniquement ; – Qualité de vie, notamment <i>via</i> les échelles validées suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • EuroQoL-5D (EQ-5D)¹⁵ ; • Health Utilities Index (HUI)¹⁶ ; • PedsQL¹⁷.
Types d'études	Etudes comparatives sur le bénéfice d'un diagnostic précoce par rapport à un diagnostic tardif (notamment avec contrôle historique dépisté de manière clinique), études rapportant l'effet du traitement dans la prévention des séquelles et des complications graves, études observationnelles, études de cas

⁸ 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

⁹ 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

¹⁰ 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

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ 6MWT (*6-minute walk test*) : mesure la distance maximale parcourue en marchant par un sujet en 6 minutes sur un parcours de 25 mètres

¹⁴ WHO-MRGS (WHO Multicentre Growth Reference Study) : références de croissance pour les nourrissons et les jeunes enfants, élaborés 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 (50)

¹⁵ EQ-5D (EuroQoL-5D) : échelle de qualité de vie comprenant cinq dimensions : la mobilité, 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

¹⁶ 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

¹⁷ 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

PCR : réaction de polymérisation en chaîne

Tableau 5: 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 (Non exhaustifs, ajustés lors de l'analyse de la littérature)	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 référence (correspond à la proportion de nouveau-nés qui ont eu un résultat de dépistage « positif » et qui ont été référés en vue d'une démarche diagnostique parmi les nouveau-nés qui ont participé au dépistage) ;– 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	Etudes comparatives, études observationnelles, études de cas

PCR : réaction de polymérisation en chaîne

Le guide méthodologique (45) établit les critères d'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance. Bien que l'impact économique ne soit pas aujourd'hui prioritaire dans la prise de décision, une analyse de la littérature sera réalisée sur les coûts (du dépistage, de la prise en charge, des complications et des séquelles) en contexte international.

En France, les données issues de l'étude DEPISMA devraient apporter *a minima* des données sur le coût de l'examen de dépistage.

2. Modalités de réalisation

- HAS
- Label
- Partenariat

2.1. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

Modalités générales d'évaluation

Les recommandations de santé publique seront élaborées conformément au guide méthodologique de la HAS relatif aux critères d'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance et selon les étapes suivantes :

- Instruction du dossier : les services de la HAS effectuent la synthèse et l'analyse scientifique des données disponibles nécessaires ;
- Constitution d'un panel d'experts externes ;
- Réunion avec les membres du panel d'experts et discussion ;
- Examen du projet de recommandation par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP)
- Validation au Collège de la HAS
- Publication sur le site internet de la HAS

Modalités de recherche et sélection bibliographique

Les bases de données bibliographiques automatisées suivantes seront interrogées depuis 2017 :

- *Medline (National Library of Medicine, États-Unis)*;
- *The Cochrane Library (Wiley Interscience, États-Unis)* ;
- Embase ;
- Science Direct (Elsevier) ;
- *HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)*.

Les sites internet internationaux pertinents (OMS, sociétés savantes...) seront explorés en complément des sources interrogées systématiquement.

Une requête auprès du réseau d'agences INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) est également prévue dans le but de recueillir, dans les pays ayant inclus la SMA dans leur programme, des données relatives à l'efficacité du dépistage, notamment.

Modalités d'extraction et d'analyse des données

Des publications à comité de lecture, des revues, des études cliniques (des études comparatives, des études observationnelles, des études épidémiologiques descriptives, des études en population), des études des cas (maladies rares), des données de registres, des consensus européens, des consensus internationaux, et des recommandations seront retenus et analysés.

La qualité méthodologique des publications retenues sera évaluée avec les grilles d'analyse suivantes : PRISMA pour les méta-analyses ; AGREE 2 pour les recommandations ; R-AMSTAR-2 pour les revues systématiques ; méthode d'analyse de la littérature ANAES (52) et méthode ADAPT (53)

pour les essais cliniques randomisés ou non ; grille de contrôle méthodologique du NICE pour les études d'efficacité en vie réelle. Le nombre des études identifiées, sélectionnées et retenues ou exclues, avec les motifs d'exclusion, le cas échéant, seront rapportés.

2.2. Composition qualitative des groupes

Un groupe consultatif d'experts externes, multidisciplinaire, sera constitué par la HAS et comprendra des neuropédiatres, des généticiens cliniques, des pédiatres (notamment de médecine physique et réadaptation), un kinésithérapeute, un/une sage-femme, des biologistes moléculaires, des biochimistes, un expert de l'agence de la biomédecine, un/une éthicien/ne ainsi qu'une association d'usagers et de familles concernés par la SMA.

Des auditions seront également réalisées, en particulier auprès des investigateurs de l'étude pilote en cours DEPISMA (transmission des données intermédiaires fin 2023) et des responsables du registre SMA France (cohorte de patients traités avec de la thérapie génique, âge et suivi).

Un groupe de lecture externe, faisant notamment intervenir des évaluateurs de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS, Québec), sera par ailleurs sollicité.

2.3. Productions prévues

La production envisagée répondra au format d'une recommandation en santé publique.

3. Calendrier prévisionnel

- Date de passage en CEESP : mai 2024
- Date de validation du Collège : juin 2024

Partie réservée à l'usage interne

N°EVAMED : ECO_SP_421

4. Stratégie prévisionnelle de mise en œuvre de la production Mesures d'impact envisagées

Intégration le cas échéant de la SMA au programme de DNN.

4.2. Plan d'actions

Présentation de la recommandation en santé publique lors du congrès de la Société Française du dépistage Néonatal.

5. Ressources prévisionnelles

5.1. Ressources humaines

L'évaluation sera conduite et coordonnée au sein du Service évaluation en santé publique et vaccins (SESPEV) par une cheffe du projet avec l'appui de l'adjointe à la cheffe de service et de la cheffe de service. Une documentaliste ainsi qu'une assistante documentaliste seront associées à ce travail.

5.2. Dépenses de fonctionnement associées

- Réunion d'un groupe d'experts avec frais de déplacement ;
- Relecture typographique du rapport par un prestataire externe ;
- Traduction en anglais de la synthèse du rapport par un prestataire externe.

5.3. Communication et diffusion

Rapport de la recommandation en santé publique, synthèse et décision du Collège de la HAS.

5.4. Traduction

Synthèse en anglais

Annexes

Annexe 1. Traitements disponibles pour l'amyotrophie spinale

18

Annexe 1. Traitements disponibles pour l'amyotrophie spinale

1. Spinraza (ou Nusinersen, Laboratoire BIOGEN)

SPINRAZA est le premier traitement étiologique de la SMA ; il est disponible en France depuis fin 2016¹⁸.

Il s'agit d'un **oligonucléotide antisens**, développé pour augmenter la production d'une protéine SMN fonctionnelle, de pleine longueur, en agissant sur l'épissage du pré-ARNm SMN2. Il vise à favoriser l'inclusion de l'exon 7 pour provoquer l'expression de la protéine SMN complète.

Son administration se fait par une injection intrathécale, ne peut pas être administré autrement puisque les oligonucléotides antisens ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique. Le traitement est administré le plus tôt possible après le diagnostic, à raison de 4 doses de charge aux jours 0, 14, 28 et 63. Une dose d'entretien doit ensuite être administrée tous les 4 mois¹⁹.

Concernant les effets indésirables, une information de sécurité sur le risque d'hydrocéphalie communicante non reliée à une méningite ou à une hémorragie a été communiquée aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la SMA²⁰.

2. Zolgensma (ou Onasemnogene abeparvec, Laboratoire Novartis)

ZOLGENSMA est le second traitement de la SMA à avoir été mis sur le marché en France. Il est disponible depuis 2020²¹.

Il s'agit d'un produit de **thérapie génique** qui, à l'aide d'un vecteur viral, exprime la protéine SMN humaine. Il est produit dans des cellules embryonnaires humaines de rein par la technologie de l'ADN recombinant (54).

Le traitement consiste en une administration unique par voie intraveineuse.²²

Concernant les effets indésirables, ZOLGENSMA fait l'objet d'une surveillance renforcée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), en raison de risques graves de microangiopathie thrombotique²³ et d'atteintes hépatiques²⁴.

3. Evrysdi (ou Risdiplam, Laboratoire Roche)

EVRYSDI est le plus récent des traitements spécifiques de la SMA à avoir été mis sur le marché. Il est disponible en France depuis 2021²⁵.

¹⁸ Autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue le 30 mai 2017

¹⁹ Résumé des caractéristiques du produit SPINRAZA. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220131154171/anx_154171_fr.pdf

²⁰ Spinraza (nusinersen) : Information sur le risque d'hydrocéphalie communicante non reliée à une méningite ou à une hémorragie. ANSM. 31/07/2018 - Mis à jour le 23/04/2021. [Information de sécurité - Spinraza \(nusinersen\) : Information - ANSM \(sante.fr\)](#)

²¹ AMM obtenue le 18 mai 2020

²² Résumé des caractéristiques du produit ZOLGENSMA. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230303158483/anx_158483_fr.pdf

²³ Zolgensma (onasemnogene abeparvec) : Risque de microangiopathie thrombotique. ANSM. 01/04/2021. [Information de sécurité - Zolgensma \(onasemnogene abeparvec\) - ANSM \(sante.fr\)](#)

²⁴ Zolgensma (onasemnogene abeparvec) : cas d'insuffisance hépatique aiguë d'issue fatale. ANSM. 01/03/2023. [Information de sécurité - Zolgensma \(onasemnogene abeparvec\) - ANSM \(sante.fr\)](#)

²⁵ AMM obtenue le 26 mars 2021

Il s'agit d'un **modificateur d'épissage** du pré-ARNm de la protéine SMN2 qui vise à augmenter et maintenir les niveaux de protéine SMN fonctionnelle. Il corrige l'épissage de SMN2 pour aboutir à une meilleure inclusion de l'exon 7 dans le transcrit ARNm, conduisant à une augmentation de la production de protéine SMN fonctionnelle et stable.

Le traitement consiste en une administration quotidienne par voie orale, la dose recommandée étant déterminée en fonction de l'âge et du poids corporel du patient²⁶.

EVRYSDI fait l'objet d'une surveillance renforcée par l'ANSM, en raison de son autorisation de mise sur le marché conditionnelle et s'agissant d'une nouvelle substance active.

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 SPINRAZA (nusinersen) et se poursuivant par le ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) ou *vice versa* (55).

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie, la décision de traitement par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est 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 (16).

Ces trois traitements bénéficient d'un **remboursement par l'Assurance Maladie**. Le Tableau 6 précise les conclusions de la Commission de la Transparence (CT), ayant abouti à leur prise en charge.

Tableau 6: Conclusions de la CT sur le remboursement des médicaments

Noms (DCI) <i>Laboratoires</i>	Indications AMM	Date des avis	Conclusions de la CT
SPINRAZA (17, 56) (Nusinersen) <i>Biogen</i>	« SPINRAZA est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q »	31/01/2018	-SMA de types I, II et III : Avis favorable -SMA de type IV : Avis défavorable
		22/07/2020 (Nouvel examen chez les enfants présymptomatiques)	Avis favorable uniquement chez les enfants présymptomatiques avec une SMA génétiquement confirmée et ayant 2 à 3 copies du gène SMN2
ZOLGENSMA (16, 44, 57) (Onasemnogene abeparvovec) <i>Novartis</i>	« ZOLGENSMA est indiqué dans le traitement : - des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou - des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2 »	16/12/2020	- SMA de types I et II ou présymptomatiques, et ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2 : Avis favorable - SMA type III : Avis défavorable
		08/09/2021	- SMA de type I et II ou présymptomatiques, ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2 : Maintien avis favorable
		10/05/2023	- SMA de types I et II ou présymptomatiques, et ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2 : Maintien avis favorable - SMA type III : Maintien avis défavorable

²⁶ Résumé des caractéristiques du produit EVRYSDI. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220921157025/anx_157025_fr.pdf

<p>EVRYSDI (15) (Risdiplam) <i>Roche</i></p>	<p>« EVRYSDI est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus, avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, type 2 ou type 3 ou avec une à quatre copies du gène SMN2 »</p>	<p>08/09/2021</p>	<ul style="list-style-type: none"> - SMA de type I, II et III chez des patients de 2 mois et plus : Avis favorable - SMA de type IV et présymptomatique : Avis défavorable
--	---	-------------------	--

Table des figures

Figure 1: Programmes de dépistage de la SMA en Europe et année de mise en place (jusqu'à mars 2023).....6

Figure 2: Logigramme décisionnel fondé sur six critères majeurs10

Table des tableaux

Tableau 1: Classification des formes et histoire naturelle de la maladie en l'absence de traitement.....2

Tableau 2: Nombre de copies du gène SMN2 en fonction du type de SMA3

Tableau 3: Prise en charge des traitements innovants par l'Assurance maladie, en fonction du type et du stade de SMA.....4

Tableau 4: PICOT pour l'évaluation du bénéfice clinique et du bénéfice individuel11

Tableau 5: PICOT pour l'évaluation de la performance13

Tableau 6: Conclusions de la CT sur le remboursement des médicaments19

Références bibliographiques

1. Orphanet. L'amyotrophie spinale proximale. Encyclopédie Orphanet Grand Public : Orphanet; 2007.
<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/AmyotrophieSpinaleProximale-FRfrPub633v01.pdf>
2. Araujo A, Araujo M, Swoboda KJ. Vascular perfusion abnormalities in infants with spinal muscular atrophy. *J Pediatr* 2009;155(2):292-4.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.01.071>
3. Arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale. *Journal Officiel* 2018;28 février.
4. 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. *Journal Officiel* 2020;15 novembre.
5. 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. *Journal Officiel* 2022;17 novembre.
6. Filnemus, Haute Autorité de Santé. Amyotrophie spinale infantile. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/amyotrophie_spinale_infantile_-_pn ds.pdf
7. 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-bereader/nyfoddhetsscreening-for-spinal-muskelatrofi-sma/>
8. 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.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12887-022-03671-x>
9. Perdikari A, Klein A, Jacquier D. Amyotrophie spinale: une mise à jour. *Paediatrica* 2021;32(3).
<http://dx.doi.org/10.35190/f2021.3.2>
10. 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 10ans. *Arch Pediatr* 2014;21(4):347-54.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2014.01.017>
11. Orphanet. Amyotrophie spinale proximale [En ligne]. Paris: Orphanet; 2023.
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=70
12. 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.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003>
13. Vidal. Comment soigne-t-on les amyotrophies spinales proximales ? [En ligne]. Paris: Vidal; 2022.
<https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/amyotrophies-spinales-proximales/traitements.html>
14. 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.
15. 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
16. Haute Autorité de Santé. ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) 2 x 10¹³ génomes du vecteur/mL, solution pour perfusion. Réévaluation. avis de la Commission de la Transparence du 8 septembre 2021. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/zolgensma_08092021_avis_ct19301.pdf

17. Haute Autorité de Santé. SPINRAZA (nusinersen) 12 mg, solution injectable. Nouvel examen. Avis de la Commission de la transparence du 31 janvier 2018. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16362_SPINRAZA_PIC_INS_Avis3_CT16362.pdf
18. 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.
<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>
19. 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.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-017-8549-1>
20. Urtizbera JA, Daidj F. Combien de patients atteints de SMA en France ? *Med Sci* 2018;34 Hors série n°2:32-4.
<http://dx.doi.org/10.1051/medsci/201834s209>
21. 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.
<http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2021.796862>
22. 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/>
23. 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>
24. Müller-Felber W, Blaschek A, Schwartz O, Gläser D, Nennstiel U, Brockow I, *et al.* Newbornscreening SMA - From Pilot Project to Nationwide Screening in Germany. *J Neuromuscul Dis* 2023;10(1):55-65.
<http://dx.doi.org/10.3233/jnd-221577>
25. 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/>
26. 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.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2021.03.007>
27. 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). Approbation : comité plénier du 14 mars 2022. Bruxelles: SPF; 2022.
https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/fr_avis_par_lettre_ndeq12_-_screening_neonatal_versdef.pdf
28. [Information du public sur le dépistage néonatal]. MAJ 2023 ; 2017.
<https://www.hzj.hr/wp-content/uploads/2023/03/Informacije-za-javnost-o-novorodenackom-probiru-2023.pdf>
29. 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
30. Further expansions of SMA newborn screening programme across Europe ; 2021.
<https://smanewbornscreening.org.uk/2022/09/15/further-expansions-of-sma-newborn-screening-programme-across-europe/>
31. Gailite L, Sterna O, Konika M, Isakova 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).
<http://dx.doi.org/10.3390/ijns8010015>
32. Santaros Clinics. [Amyotrophie spinale (SRCA)]. Vilnius: Hôpital universitaire de Vilnius; 2023.
<http://www.patikrinkmane.lt/spinaline-raumenu-atrofija-sra/>

33. UK National Screening Committee. Simple screening comparisons between countries mask complex differences [En ligne] 2023. <https://nationalscreening.blog.gov.uk/2023/02/15/simple-screening-comparisons-between-countries-mask-complex-differences/>
34. 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. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2022.890860>
35. 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>
36. RTVS. [Les dépistages néonataux permettent de détecter des maladies génétiques. Cependant, il n'y a pas d'argent pour eux] [En ligne] 2023. <https://spravy.rtvs.sk/2023/04/skriningy-novorodencov-mozu-odhalit-geneticke-ochorenia-nie-su-vsak-na-ne-peniaze/>
37. 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>
38. 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>
39. 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>
40. Noguchi Y, Bo R, Nishio H, Matsumoto H, Matsui K, Yano Y, *et al.* PCR-based screening of spinal muscular atrophy for newborn infants in Hyogo prefecture, Japan. *Genes* 2022;13(11). <http://dx.doi.org/10.3390/genes13112110>
41. 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. <http://dx.doi.org/10.1017/cjn.2020.229>
42. 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
43. Lemoine M, Gomez M, Grimaldi L, Urtizberea JA, Quijano-Roy S. Le registre national SMA France : des résultats déjà encourageants. *Med Sci* 2021;37 Hors série n° 1:25-9. <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2021187>
44. Haute Autorité de Santé. ZOLGENSMA 2x10¹³ 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
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. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Newborn screening for 5q-linked spinal muscular atrophy. Cologne: IQWiG; 2020. www.iqwig.de/download/s18-02_newborn-screening-for-5q-linked-sma_extract-of-final-report_v1-0.pdf
47. Health Resources and Services Administration, Kemper A, Ream M, Lam K. Review of newborn screening implementation for spinal muscular atrophy. Final report. Rockville: HRSA; 2023. <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/reports-recommendations/sma-nbs-implementation-report.pdf>
48. 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>

49. 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.

<http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2019189>

50. 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>

51. de Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martines J. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. Food Nutr Bull 2004;25(1 Suppl):S15-26.

<http://dx.doi.org/10.1177/15648265040251s103>

52. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris: ANES; 2000.

<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>

53. Haute Autorité de Santé. Méthode et processus d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique existantes. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/method_process_adaptation_rpc_2.pdf

54. Barkats M. Amyotrophie spinale infantile - De la découverte du gène à la thérapie génique. Med Sci 2020;36(2):137-40.

<http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2020010>

55. 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).

<http://dx.doi.org/10.3390/ijms22169029>

56. 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

57. 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