

# (S)UN (M)AY (A)RISE ON SMA :

## L'ESPOIR D'UNE RÉGION SANS AMYOTROPHIE SPINALE

BOEMER F (1), CABERG JH (2), DIDEBERG V (2), BECKERS P (1), MARIE S (3), MARCELIS L (4),  
BOURS V (5), DANGOULOFF T (6), SERVAIS L (7)

**RÉSUMÉ :** La prise en charge de l'amyotrophie spinale antérieure (SMA) a considérablement évolué au cours des trois dernières années. Les différents essais visant à augmenter la production de la protéine SMN déficiente dans la SMA ont systématiquement montré une efficacité inversement proportionnelle à la durée de la maladie. Dès lors, l'implémentation d'un programme de dépistage néonatal s'est rapidement imposée comme une évidence médico-économique dans de nombreux pays. Dans ce contexte, nous avons initié un programme de dépistage néonatal pour la SMA en Belgique francophone et germanophone. En 2018, une étude pilote de trois ans visant à évaluer la faisabilité, l'efficacité et la rentabilité du screening a été initiée au sein du centre de dépistage de Liège. L'étude a récemment été étendue à l'ensemble de la Fédération Wallonie-Bruxelles (FWB) pour couvrir environ 55.000 naissances annuelles. Au 1<sup>er</sup> juin 2019, 35.000 bébés ont été dépistés et cinq nouveau-nés atteints de SMA ont été identifiés. Tous ont été immédiatement référés pour assurer leur prise en charge dans un centre de référence pour les maladies neuromusculaires. Une évaluation complète du programme aura lieu à l'issue de la phase pilote, afin d'envisager que la SMA soit reconnue comme maladie officielle du programme de dépistage néonatal en FWB.

**MOTS-CLÉS :** Amyotrophie spinale - ASA - Maladie de Werdnig-Hoffmann - Dépistage néonatal - SMN1

### (S)UN (M)AY (A)RISE ON SMA: THE HOPE OF A REGION WITHOUT SPINAL MUSCULAR ATROPHY

**SUMMARY :** The treatment of spinal muscular atrophy (SMA) has considerably changed over the last 3 years. Several approaches that aim to increase the deficient SMN protein have demonstrated an efficacy that is inversely correlated with disease duration. In this context, newborn screening (NBS) is increasingly considered as the next step in several countries or regions. In 2018, we initiated a pilot study for NBS of SMA in French- and German-speaking Belgium. We aim to evaluate the feasibility, the efficacy, and the cost-effectiveness of such a program. Initially covering the region of Liege, the program was recently extended to the whole Southern Belgium and currently covers about 55.000 newborns per year. On June 1<sup>st</sup> 2019, 35.000 newborns had been screened and 5 affected babies were identified and referred to neuromuscular centers for early treatment. A full evaluation of the program will take place after three years to consider the inclusion of SMA screening in the publically-funded NBS program in Southern Belgium.

**KEYWORDS :** Spinal muscular atrophy - SMA - Werdnig-Hoffmann disease - Newborn screening - SMN1

## INTRODUCTION

L'amyotrophie spinale (Spinal Muscular Atrophy, SMA) est une maladie neuromusculaire rare caractérisée par une faiblesse musculaire progressive engendrée par la perte prématurée des motoneurons antérieurs de la moelle épinière et des noyaux du tronc cérébral. De transmission autosomique récessive, la maladie est associée, pour près de 95 % des cas, à une délétion homozygote de l'exon 7 du gène

*SMN1*, gène localisé sur le chromosome 5 (5q12.2-q13.3). Cette délétion entrave la synthèse de la protéine SMN, essentielle à la survie des neurones moteurs. Approximativement 5 % des patients atteints de SMA sont, quant à eux, porteurs d'une délétion hétérozygote de l'exon 7 de *SMN1* combinée avec une mutation ponctuelle sur le second allèle (ie. hétérozygote composite). La prévalence de la SMA est estimée, approximativement, à 1/10.000.

La sévérité clinique de la SMA est étroitement liée à la présence d'un second gène, *SMN2*. Ce pseudogène, présentant plus de 99 % d'homologie avec le gène *SMN1*, ne permet de produire qu'approximativement 10 % de protéine SMN fonctionnelle. Le phénotype des patients SMA s'avère ainsi d'autant moins sévère et d'autant plus lentement évolutif que le nombre de copies du gène *SMN2* est élevé (Tableau I) (1, 2).

## RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge de la SMA type I relevait, jusqu'il y a peu, essentiellement du domaine des soins palliatifs.

Récemment toutefois, deux essais cliniques ont démontré qu'un nouveau traitement injec-

(1) Laboratoire de Biochimie Génétique, (2) Laboratoire de Génétique Moléculaire, (5) Service de Génétique Humaine, CHU Liège, Belgique.

(3) Laboratoire de Maladies Métaboliques et Centre de Dépistage Néonatal, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.

(4) Laboratoire de Pédiatrie, Centre de Dépistage Néonatal, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique.

(6) Manager de projet, Centre de Références des Maladies Neuromusculaires, Département de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.

(7) Division de Neurologie pédiatrique, Centre de Références des Maladies Neuromusculaires, Département de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.

**Tableau I. Classification des sous-types de SMA.**

Type	Nombre de copies <i>SMN2</i> attendu*	Age d'apparition des premiers signes cliniques	Espérance de vie	Phénotype moteur
SMA 0	1	Prénatal	< 6 mois	Hypotonie néonatale sévère, détresse respiratoire précoce
SMA I Maladie de Werdnig-Hoffmann	2-3	< 6 mois	Généralement < 2 ans	Absence d'acquisition de la station assise, difficulté d'ingestion variable, nécessité d'une assistance respiratoire
SMA II	3	6-18 mois	70 % sont en vie à 25 ans	Nécessité de maintien d'une position assise indépendante, absence d'acquisition de la marche
SMA III Maladie de Kugelberg-Welander	3-4	> 18 mois	Normale	Marche indépendante puis perte motrice progressive
SMA IV	> 4	Adulte	Normale	Normal, diminution du périmètre de marche, difficultés dans les escaliers et à la course

\* Les divergences entre le nombre de copies *SMN2* attendu par rapport au phénotype d'un patient peuvent être multiples : mutation cryptique, délétion partielle ou hyperméthylation du gène *SMN2*, effet modificateur ou épigénétique d'autres gènes à l'heure actuelle non identifiés. Ainsi, de rares patients SMA porteurs de 4, voire 5 copies *SMN2*, présentent un phénotype de type I (1), et inversement, des patients présentant 2 copies de *SMN2* peuvent manifester les premiers symptômes très tardivement.

table en intrathécal, le nusinersen, permettait aux patients atteints de SMA type I (3) et type II (4) de prolonger significativement leur survie pour les SMA type I et d'acquérir des fonctions motrices nouvelles pour les SMA types I et II. Les résultats de ces essais ont été confirmés chez des patients plus âgés, mais avec une efficacité moindre (5). Le nusinersen est un oligonucléotide antisens qui interfère avec l'épissage du gène *SMN2*. Cette action permet de restaurer, à partir du gène *SMN2*, une synthèse de la protéine SMN complète. Les résultats des différents essais thérapeutiques ont rapidement mené la *Food and Drug Administration* (FDA) et l'*European Medicine Agency* (EMA) à autoriser la mise sur le marché de ce nouveau traitement. Le nusinersen est commercialisé en Belgique sous le nom de Spinraza® et est actuellement remboursé pour tous les patients présentant une SMA.

Parallèlement, un essai de thérapie génique mettant en œuvre un adénovirus délivrant une copie *SMN1* fonctionnelle (ie. AVXS-101 ou Zolgensma®) a également démontré une efficacité remarquable chez les patients atteints de SMA type I (6). Deux essais cliniques de phase 3 (NCT03461289 et NCT03837184) sont actuellement en cours afin de confirmer ces résultats très prometteurs, et très récemment, le Zolgensma® a été approuvé par la FDA. Enfin, l'efficacité d'un modificateur de l'épissage est également évaluée au travers de deux essais thérapeutiques de phase 3 dans la SMA 1 et la SMA 2. D'autres approches, visant

à augmenter la masse musculaire (antimyostatine) ou à activer la contraction musculaire (activateur de la troponine) sont également en développement clinique (7).

## DÉPISTAGE NÉONATAL - (S)UN (M)AY (A)RISE ON SMA

Les effets spectaculaires de ces nouvelles thérapies sont d'autant plus notables qu'elles sont administrées précocement (8-11). L'efficacité du traitement apparaît, en effet, inversement proportionnelle avec l'âge du début de la prise en charge. Etant donné que la perte des motoneurons s'amorce dès la naissance, voire en période prénatale chez les sujets atteints de SMA, il est essentiel de restaurer un taux physiologique de protéine SMN le plus précocement possible afin d'assurer la survie neuronale. Dans ce contexte, la mise en place de programmes de dépistage néonatal s'est rapidement imposée comme une nécessité médicale, économique et éthique. La SMA a d'ailleurs été, depuis, introduite dans la liste des maladies congénitales pour lesquelles un screening néonatal est préconisé, au niveau du gouvernement fédéral américain (RUSP, *Recommended Uniform Screening Panel*).

Nous basant sur deux initiatives pilotes à Taïwan (12) et à New-York (13), nous avons mis sur pied un programme pilote de trois ans pour le dépistage systématique de la SMA chez tous les nouveau-nés en Fédération Wallonie-

Bruxelles (FWB) (14). La mise en place de ce programme a débuté en septembre 2017 par la création d'un comité de gouvernance qui coordonna les différentes actions à mener. De multiples contacts furent pris auprès des autorités politiques de la FWB ainsi qu'auprès des instances médicales (Collège Belge de Génétique Humaine et Maladies Rares, Office de la Naissance et de l'Enfance - ONE) et éthiques afin d'assurer leur engagement dans ce projet. Divers financements, à la fois privés et associatifs, ont contribué au déploiement rapide du programme. Une page facebook nommée «Sun May Arise on SMA» a été créée pour informer la communauté sur les actualités liées au projet. Le laboratoire de génétique du CHU de Liège s'est attelé au développement d'un test par PCR-quantitative (qPCR) dédié à l'identification des délétions homozygotes de l'exon 7 du gène *SMN1* sur papier buvard. Enfin, l'aspect médico-économique du projet permettra d'objectiver l'impact médical, économique et sociétal du dépistage de la SMA.

Dès le 5 mars 2018, les premiers bébés liégeois ont été dépistés pour la SMA. Le programme a initialement été instauré pour toutes les maternités localisées en province de Liège, ainsi que pour la majorité des maternités des provinces de Luxembourg et de Namur. Depuis janvier 2019, les centres de dépistage néonatal de l'Université Catholique de Louvain (UCL) et de l'Université Libre de Bruxelles (ULB) se sont associés au projet. Aujourd'hui donc, le programme de dépistage néonatal de la SMA couvre toutes les naissances de la FWB, à savoir approximativement 55.000 nouveau-nés par an.

## IDENTIFICATION DES PREMIERS CAS

Au 1<sup>er</sup> juin 2019, environ 35.000 bébés ont été dépistés pour la SMA. Cinq enfants porteurs d'une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN1* ont été identifiés. Les analyses de confirmation ont démontré que ces patients étaient porteurs de 2 ( $n = 2$ ), 3 ( $n = 2$ ), ou 4 ( $n = 1$ ) copies du gène *SMN2*. Grâce au dépistage néonatal, ces cinq bébés ont pu bénéficier d'une prise en charge précoce soit par nusinersen, soit par Zolgensma®.

L'incidence de 1/7.000 semble légèrement supérieure à celle attendue de 1/10.000, mais les résultats chiffrés devront, bien entendu, être affinés lorsque davantage d'enfants auront été testés.

## PERSPECTIVES ET PÉRENNISATION

Le dépistage néonatal de la SMA offre des perspectives sans précédent pour tous les patients SMA présentant une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN1*. Ceci étant, l'acuité diagnostique des neuropédiatres envers la SMA risque de décroître rapidement vu la diminution des formes symptomatiques. Dès lors, comme les patients hétérozygotes composés pour une délétion de l'exon 7 et une mutation ponctuelle (représentant, approximativement, 5 % des cas de SMA) ne sont pas identifiés par la méthode de screening, le diagnostic de SMA risque, malheureusement, d'être, pour ces derniers, fortement retardé, bien au-delà de l'apparition des premiers signes cliniques.

Le coût du dépistage s'élève actuellement à approximativement 3 € par nouveau-né et le programme de dépistage néonatal est initialement planifié et financé pour une période de trois ans. Au terme de cette phase pilote, les résultats de l'étude, en termes de prévalence de la SMA au sein de la population, de suivi des cas dépistés et d'évaluation médico-socio-économique, seront communiqués à l'autorité de tutelle pour le dépistage néonatal en FWB (ie. ONE) qui aura pour mission d'évaluer l'intérêt de la pérennisation du programme.

## REMERCIEMENTS

L'étude pilote de dépistage néonatal a été financée par de nombreux dons de citoyens, par Biogen, Roche, Avexis, par une subvention du Ministère de la Petite Enfance en FWB (Mme Alda Greoli) ainsi que par un don de l'Association Belge des Maladies Neuromusculaires (ABMM).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Calucho M, Bernal S, Alías L, et al.— Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord*, 2018, **28**, 208-215.
2. Chabanon A, Seferian AM, Daron A, 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**, e0201004.
3. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al.— Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*, 2017, **377**, 1723-1732.

4. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al.— Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*, 2018, **378**, 625-635.
5. Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, et al.— Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. *Neurology*, 2018, **91**, e1312-1318.
6. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al.— Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*, 2017, **377**, 1713-1722.
7. Daron A, Delstanche S, Dangouloff T, Servais L.— Amyotrophie spinale infantile. (R)évolution thérapeutique. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 82-85.
8. Bertini E, Hwu W-L, Reyna SP, et al.— Efficacy and safety of nusinersen in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): Interim results from the NURTURE study. *Eur J Paediatr Neurol*, 2017, **21**, e14.
9. Gidaro T, Servais L.— Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol*, 2019, **61**, 19-24.
10. Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S.— Time is motor neuron: therapeutic window and its correlation with pathogenetic mechanisms in spinal muscular atrophy. *Mol Neurobiol*, 2018, **55**, 6307-6318.
11. Saffari A, Kölker S, Hoffmann GF, et al.— Novel challenges in spinal muscular atrophy - How to screen and whom to treat? *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, **6**, 197-205.
12. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, et al.— Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Pediatr*, 2017, **190**, 124-129.
13. Kay D, Kraszewski J, Stevens C, et al.— Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med*, 2018, **20**, 608-613.
14. Boemer F, Caberg JH, Dideberg V, et al.— Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscul Disord*, 2019, **29**, 343-349.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr F. Boemer, Service de Génétique Humaine, CHU Liège, 4000 Liège, Belgique.  
Email : F.Boemer@chuliege.be