A close-up photograph of a baby's hand, showing the fingers and palm, with a soft, warm light. The hand is positioned on the left side of the slide, with the fingers slightly curled.

Évolution de la prise en charge de l'amyotrophie spinale au Québec

Maryam Oskoui, MD, MSc, FRCPC

25 octobre 2024

Programme québécois
de dépistage néonatal
sanguin et urinaire

55 ans
au service des nouveau-nés
et de leurs familles

Investigatrice IR-CUSM pour des essais cliniques sur la SMA avec Novartis et Roche

Conflits d'intérêts

Comité consultatif scientifique Dystrophie musculaire Canada

Fonds de recherche
Santé

Québec 


CIHR IRSC
Canadian Institutes of Health Research
Instituts de recherche en santé du Canada



INFORM
RARE



MUSCULAR
DYSTROPHY
CANADA
DYSTROPHIE
MUSCULAIRE
CANADA



RareKids
CAN



objectifs

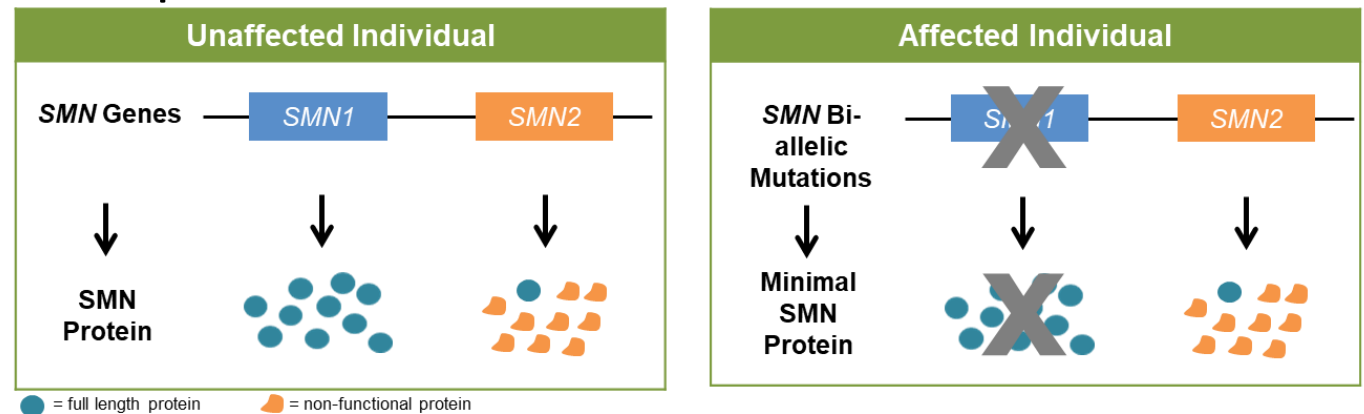
À la suite de cette présentation, l'apprenant sera en mesure de :

1. Identifier les raisons qui ont mené à l'ajout de l'amyotrophie spinale au programme de dépistage néonatal du Québec.
 2. Décrire le portrait des nourrissons identifiés par le programme de dépistage au cours de la première année.
-

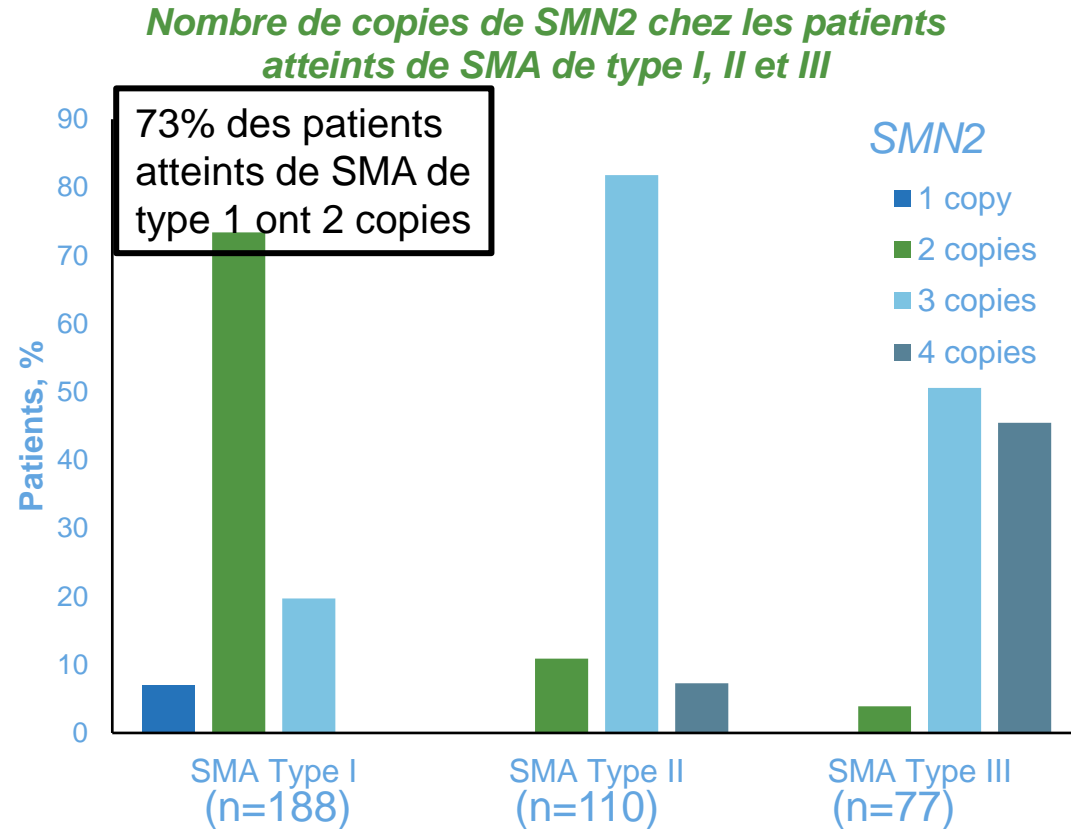


L'amyotrophie spinale

- Autosomique récessive caractérisée par la perte de neurones moteurs
- Une maladie rare
 - ~ 1 in 10,000 naissances
 - État porteur 1 : 40
- La cause principale est la délétion/mutation bi-allélique de SMN1.



Le nombre de copies de SMN2 modifie la sévérité de la maladie



Un nombre plus élevé de copies de SMN2 est corrélé à une présentation moins sévère de la SMA¹.

Le nombre de copies de SMN2 et le sous-type de SMA ne sont pas parfaitement corrélés, de sorte que le nombre de copies ne permet pas de poser un diagnostic².

Spectre clinique de la SMA

Classification clinique du International SMA Consortium (ISMALC)

Type	Age debut de symptômes	Developpement moteur	Survie
SMA 0 and 1a	Prenatal	Ne jamais s'asseoir sans appui	<6 mois
SMA 1b 1c	0-3 mois 3-6 mois	Ne jamais s'asseoir sans appui	<2 ans
SMA 2	6-18 mois	S'asseoir Ne marche jamais de façon autonome	~70% en vie à 25 ans
SMA 3 3a 3b	>18 mois <3 ans >3 ans	Rester debout et à marcher	Quasi normal
SMA 4	>21 ans	Rester debout et à marcher	Normal

Début infantile

Début tardif

Les thérapies modificatrices de la maladie de SMA approuvées par Santé Canada




Nusinersen 2019

Onasemnogene abeparvovec 2021

Risdiplam 2022





Pour ces trois thérapies, l'initiation du traitement en phase présymptomatique entraîne le meilleur impact sur l'évolution de la maladie

Essais pivots présymptomatiques



Study	NURTURE	SPR1NT	Rainbowfish
	Key inclusion criteria		
Age	<6 weeks	<6 weeks	<6 weeks
Gestational age (singleton)	37–42 weeks	35–42 weeks	37–42 weeks
Gestational age (twins)	34–42 weeks	35–42 weeks	34–42 weeks
SMN2 copies	2 or 3	2 or 3	>1
CMAP	>1 mV	>2 mV	No limit
Weight	not specified	>2 kg and/or 3rd percentile	>3rd percentile

	Study (Drug)	N	Mean Follow-Up (mo)	Follow-Up Range (mo)	Mean Age at Treatment (Days)	Age Range (Days)	Sitter < 9 Months	Sitter < 18 Months	Walker < 18 Months	Walker < 3 Years
Two copies of SMN2	NURTURE (nusinersen)	15	59	47–68	19	8–41	11 (73%)	15 (100%)	6 (40%)	13 (87%)
	SPRINT (gene therapy)	14	18	18	20	8–34	11 (76%)	14 (100%)	5 (36%)	9 (64%) ^a
	Rainbowfish (risdiplam)	4	12	12–15	26	16–40	1 (33%)	4 (100%)	1 (33%)	1 (33%) ^a
	Total	33	36	12–68	22	8–41	23 (70%)	33 (100%)	12 (36%)	23 (70%) ^a
Three copies of SMN2	NURTURE (nusinersen)	10	59	47–68	22	3–42	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
	SPRINT (gene therapy)	15	24	24	32	9–43	11 (78%)	15 (100%)	11 (78%)	14 (93%) ^a
	Rainbowfish (risdiplam)	3 ^b	13	12–15	26	16–40	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%) ^a
	Total	28	35	12–68	27	3–42	24 (86%)	28 (100%)	24 (86%)	27 (96%) ^a

Abbreviation: *n*, number of patients, ^a Follow-up shorter than 3 years. ^b One patient was reported as having atypical 2–3 copies.

Short Communication

Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2

Le groupe de travail a actualisé sa position en recommandant un traitement immédiat pour les nourrissons diagnostiqués comme atteints de SMA par NBS avec quatre copies de SMN2 (n = 12).

SMA pré-symptomatique - Nusinersen

Recommandations de remboursement

CDA

Pré-symptomatique avec deux ou trois copies de SMN2

INESSS

Pré-symptomatique 5q prédit pour développer une SMA de type I-II-III
(nombre de copies de SMN2 non spécifié)



SMA présymptomatique - Onasemnogene abeparvovec

Recommandations de remboursement

CDA

1. Documentation génétique de la SMA 5q
2. 1-2-3 copies de SMN2

INESSS

1. Documentation génétique de la SMA 5q
2. 2-3 copies de SMN2



Presymptomatic SMA - Risdiplam

Reimbursement recommendations

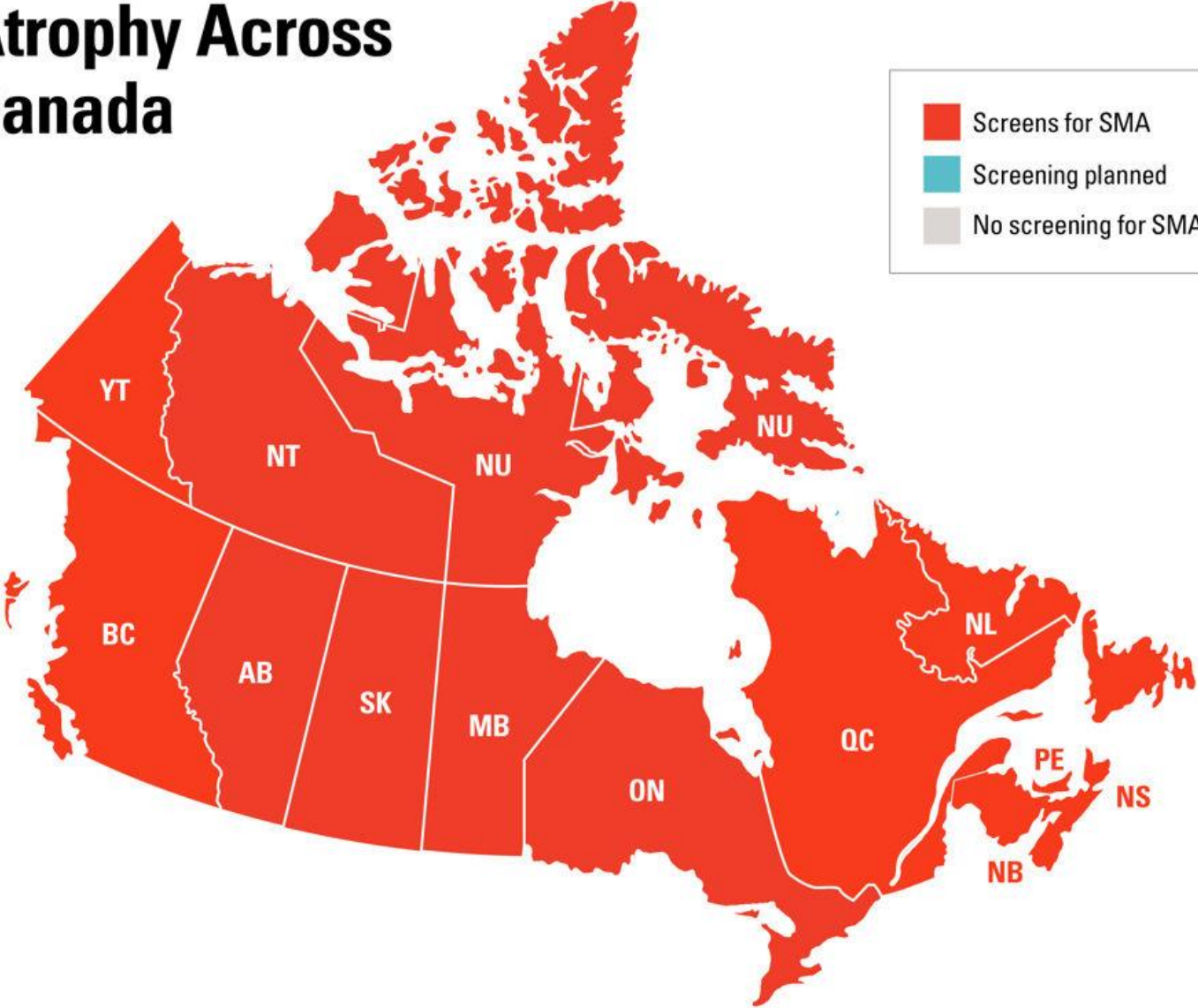
- Pas encore approuvé par Santé Canada <2 mois
- Attendu d'ici le Q4 2024
- Approuvé par la FDA en mai 2022
- Basé sur les résultats intermédiaires de Rainbowfish



11 décembre 2023

Le dépistage de l'amyotrophie spinale et du déficit d'immunodéficience combiné sévère est offert à tous les bébés nés au Québec, dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire.

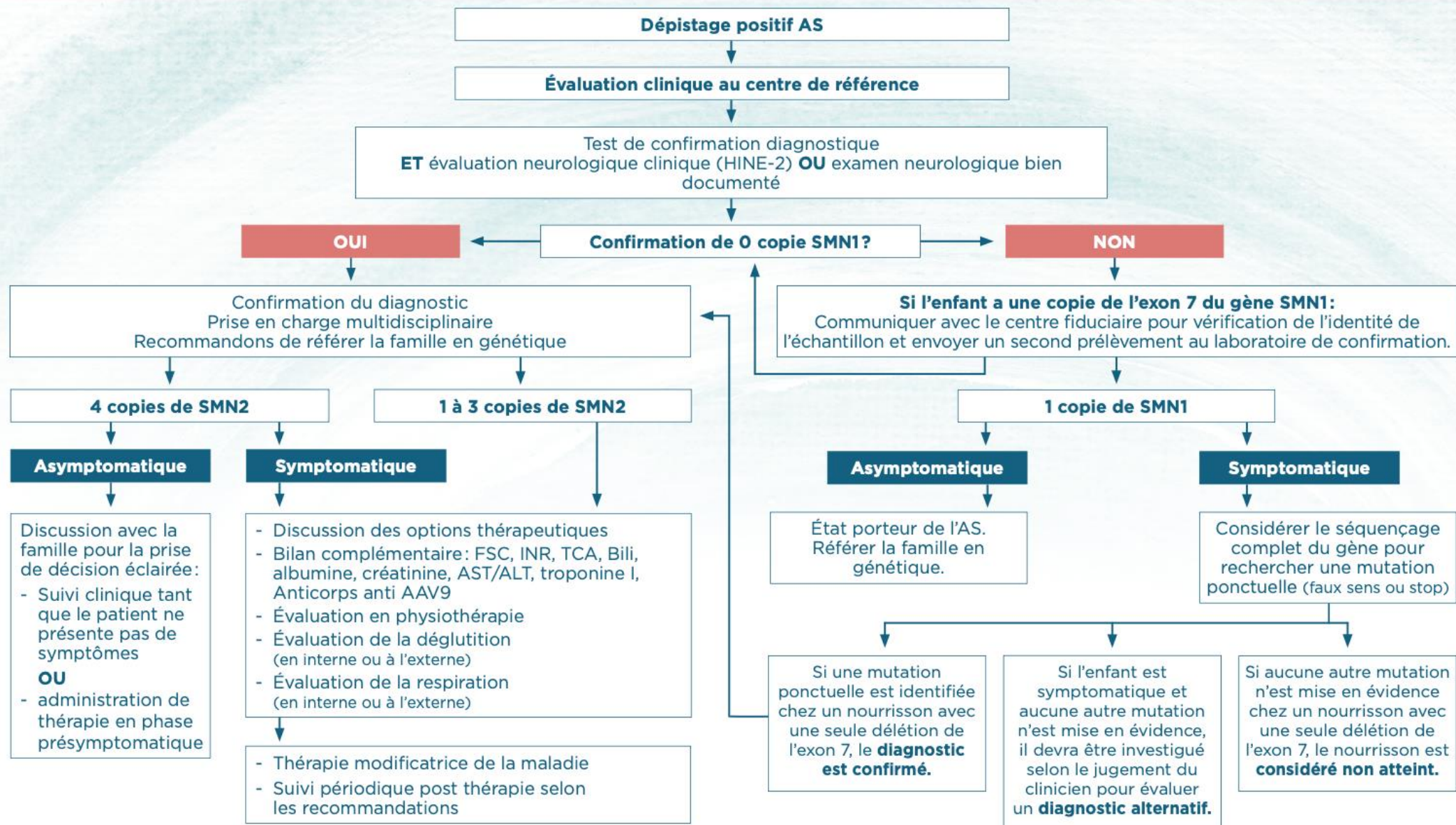
Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy Across Canada



2024

Protocole de prise en charge initiale et confirmation diagnostique

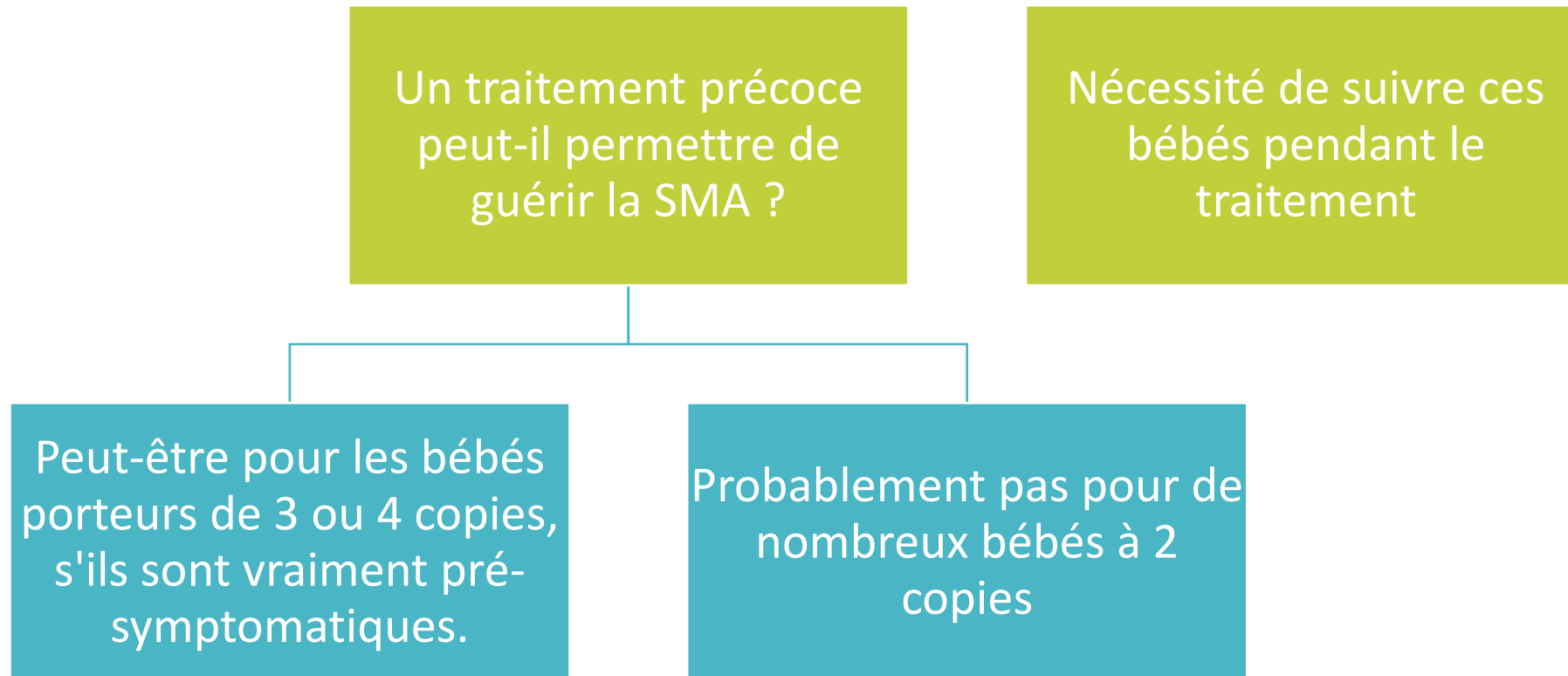
Amyotrophie spinale (AS)



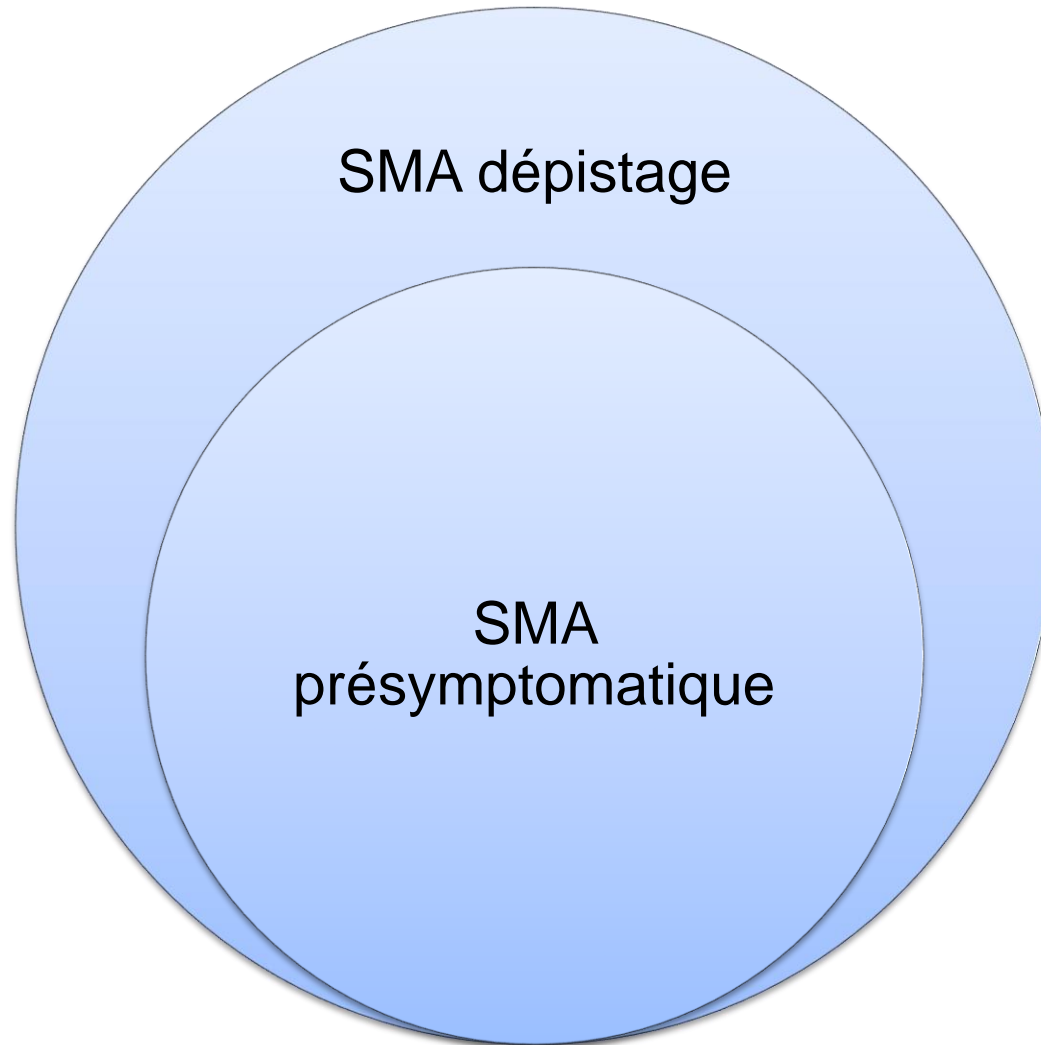
Défis pour un diagnostic rapide

1. Les bébés prématurés peuvent ne pas être dépistés avant leur sortie de l'hôpital. Cela retarde le diagnostic.
2. Délai de transport des échantillons
3. Les tests actuels de détection de la délétion homozygote du gène SMN1 ne permettent pas de détecter ~5% des patients atteints de SMA. Ces patients présenteront des symptômes en clinique.
4. Risque de résultats faussement positifs et nécessité de confirmer le diagnostic sans bouleverser les parents.
5. Urgence de confirmer le diagnostic et d'identifier le nombre de copies de SMN2

Gestion des attentes



Tous les nourrissons identifiés par le NBS ne sont pas présymptomatiques.



~40% des patients avec 2 copies de SMN2 identifiées par NBS présentent des symptômes dès le début du traitement.

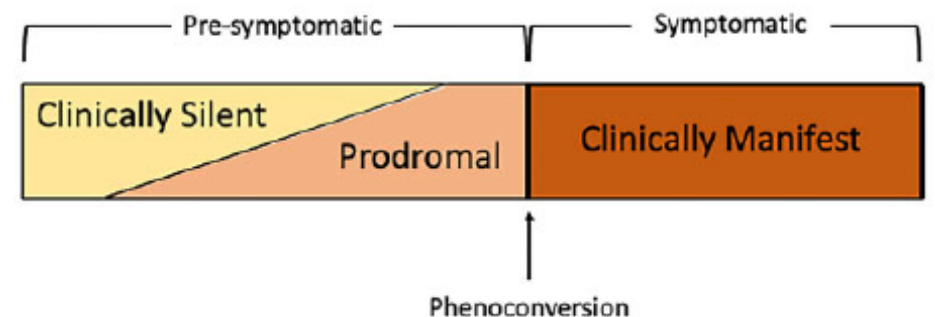
<https://doi.org/10.1093/brain/awac125>

BRAIN 2022; 145; 2247–2249 | 2247

BRAIN
SPECIAL COMMENTARY



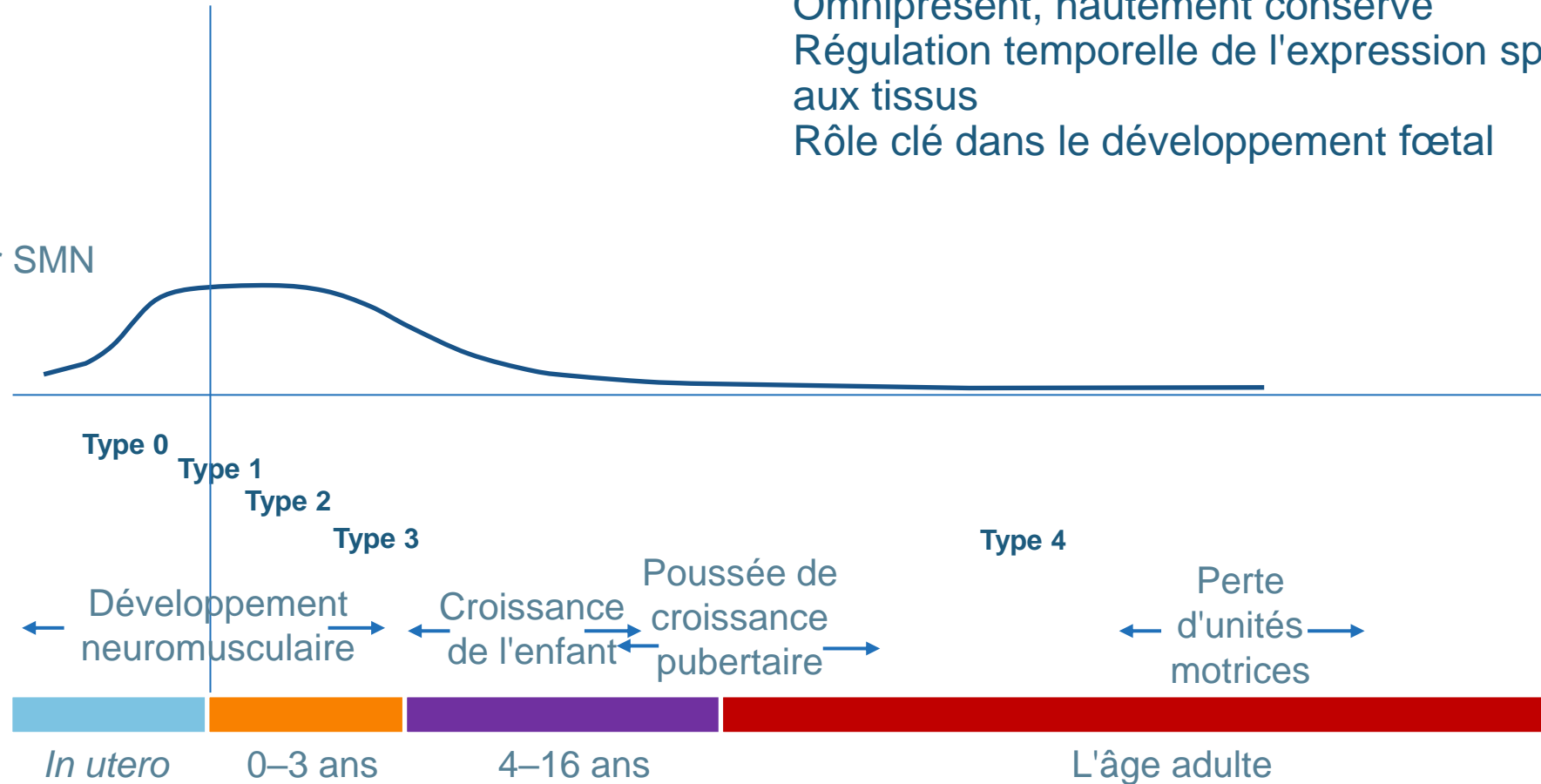
Pre-symptomatic spinal muscular atrophy: a proposed nosology



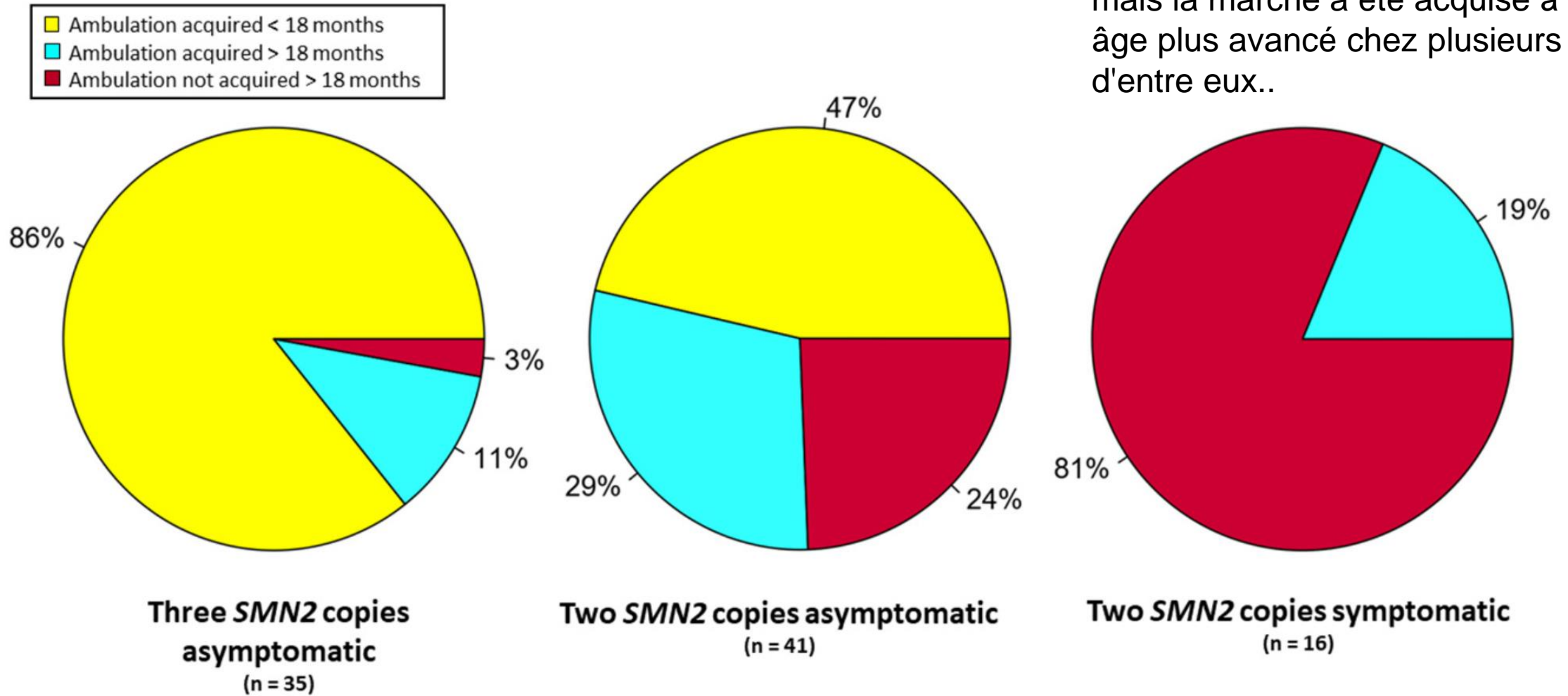
Les besoins en SMN tout au long de la vie

SMN:
Omniprésent, hautement conservé
Régulation temporelle de l'expression spécifique
aux tissus
Rôle clé dans le développement foetal

exigence pour SMN



Aucun de ces patients n'a été signalé comme ambulant à l'âge de 18 mois, mais la marche a été acquise à un âge plus avancé chez plusieurs d'entre eux..



Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy A Nonrandomized Controlled Trial

JAMA Pediatr. 2024;178(6):540-547

EDITORIAL

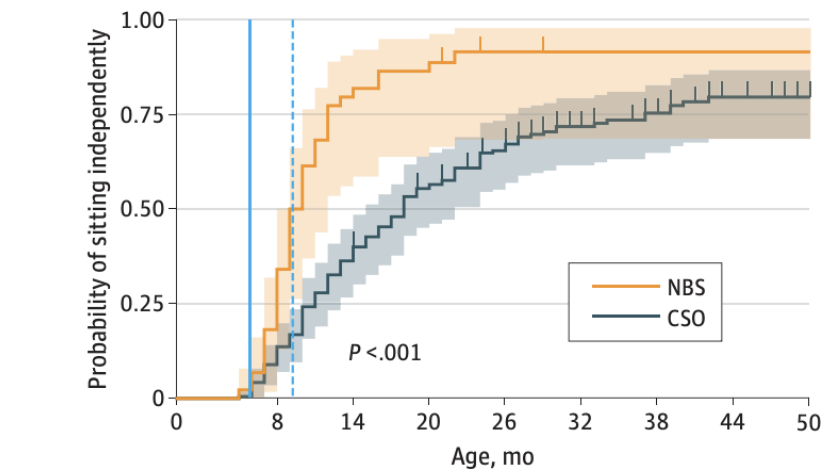
SMARTCARE fournit une plateforme pour colliger des données cliniques longitudinales de routine sur les patients atteints de SMA.

Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy

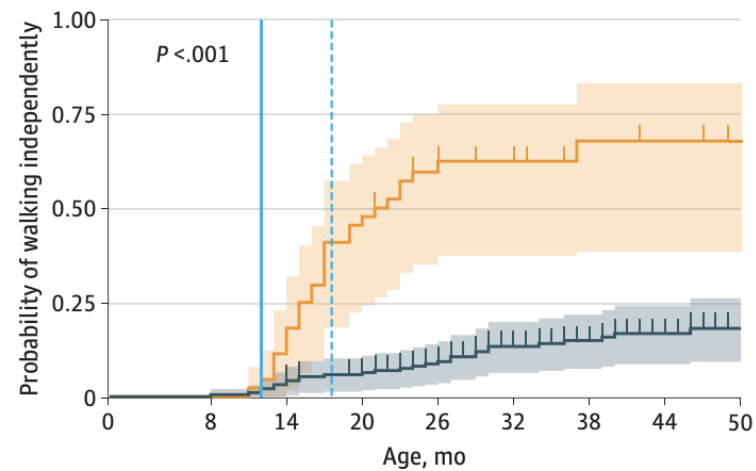
Maryam Oskoui, MD, MSc; Tamara Dangouloff, PhD; Laurent Servais, MD, PhD

Figure 2. Probability of Gaining the Ability to Sit or Walk Independently

A Patients diagnosed by NBS or after CSO



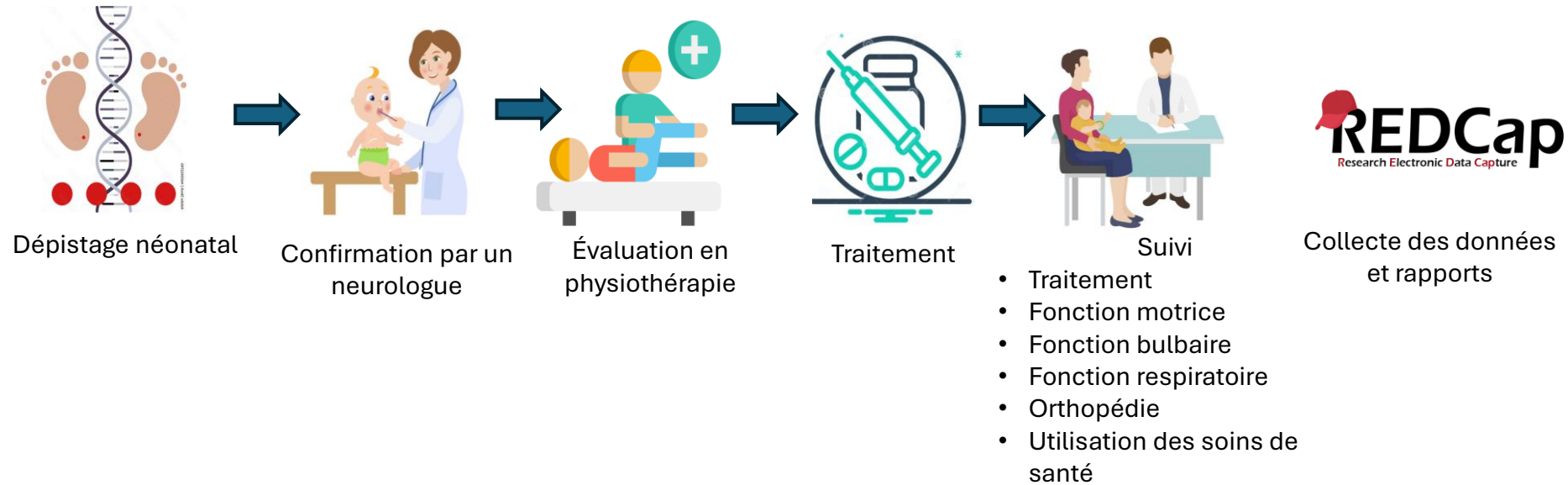
No. at risk	0	8	14	20	26	32	38	44	50
NBS	44	36	9	6	2	1	1	1	1
CSO	190	173	121	83	59	36	26	15	7



No. at risk	0	8	14	20	26	32	38	44	50
NBS	44	44	39	24	14	11	6	5	3
CSO	189	189	183	174	148	118	96	67	43

Suivi longitudinal au Québec

Le protocole de prise en charge et de suivi clinique



Suivi longitudinal

Temps	Catégorie	Variables recueillies
Prise en charge initiale	Données démographiques	Date de naissance, sexe, code postale
	Référence	Centre de référence, poids à la naissance et âge gestationnel, dates des appels du laboratoire de dépistage, et du centre de référence aux parents, et date de la première consultation au centre de référence.
	Fonction motrice	HINE-2
Premier traitement	Diagnostique	Nombre de copies SMN2, anti-corps anti-AAV9 antibodies, présence de symptômes
	Traitement	Traitement donné et date de début de traitement
Suivi*:	Anthropométrie	Poids et taille
	Fonction bulbaire	Dysphagie, support alimentaire (raison & durée)
	Fonction respiratoire	Support de ventilation (type & durée)
	Problèmes orthopédiques	Scoliose (sévérité & chirurgie), luxation hanches
	Utilisation des soins de santé	Hospitalisations depuis la dernière visite(raison & durée), Séjour soins intensifs (raison & durée), suivi en clinique interdisciplinaire
	Fonction motrice	WHO Motor Milestones & âge atteint (jusqu' à 2 ans), HINE-2 (jusqu' à 2 ans), CHOP-INTEND (jusqu' à l'âge de 2 ans ou >2ans si ne peut pas rester assis), BSID-IV (24 mois), HFMSE (à partir de l'âge de 24 mois)
	Changement de traitement	Traitement donnée et date de début
	Effets indésirables de traitement	Type d'effet indésirable, sévérité
	Décès	Cause du décès, date du décès

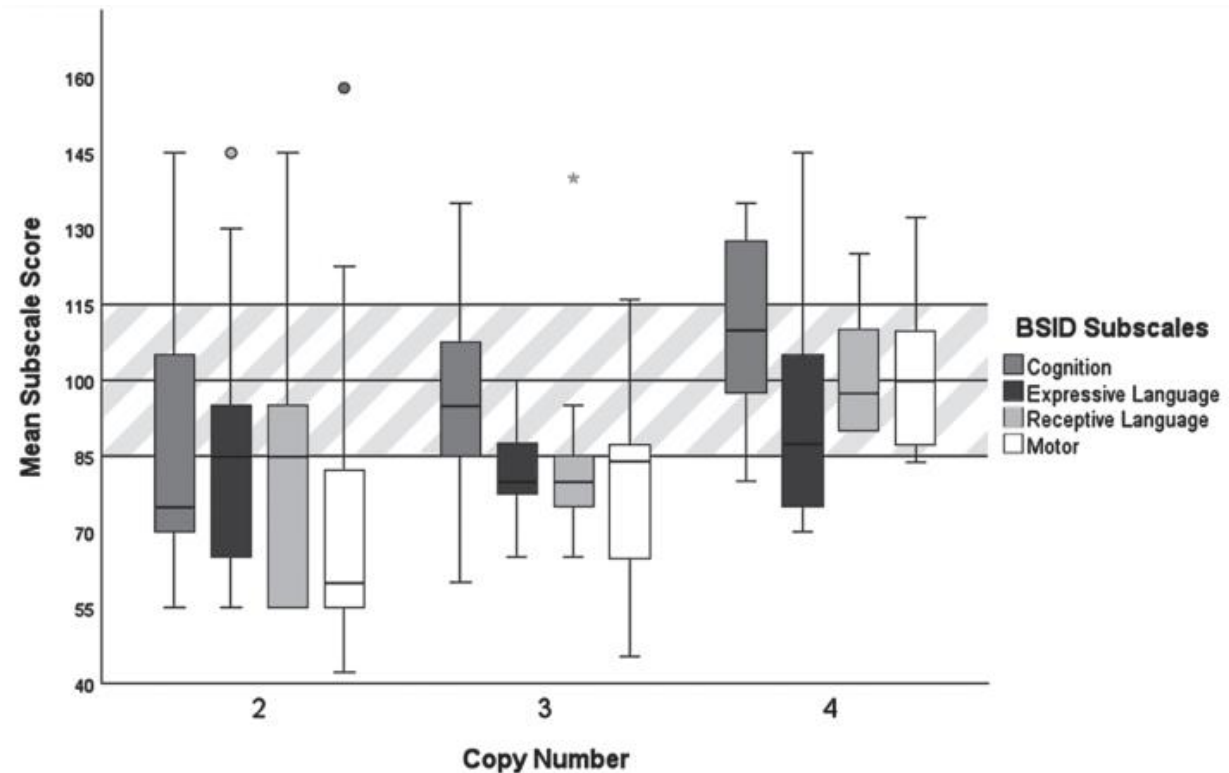
Suivi clinique à 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 et 72 mois

Abréviations: **SMN:** Survival motor neuron protein; **AAV9** – Adenosine associated virus 9; **HINE-2:** Hammersmith Infant Neurological Exam Section 2; **CHOP-INTEND:** Children's Hospital of Philadelphia Infant Neurological Test Neuromuscular Disorders; **BSID -IV:** Bayley Scales of Infant Development -IV; **HFMSE:** Hammersmith Functional Motor Scale Expanded

Fonction cognitive



- Troubles cognitifs signalés chez les patients présentant deux copies de SMN2 ¹
 - BSID-III à 2 ans



1. Buchignani B et al. Communicative development inventory in type 1 and presymptomatic infants with spinal muscular atrophy: a cohort study. Arch Dis Child. 2024.





A round cake with colorful sprinkles and a single candle, set against a background of confetti.

Portrait de la 1^{ère} année

Programme Québécois

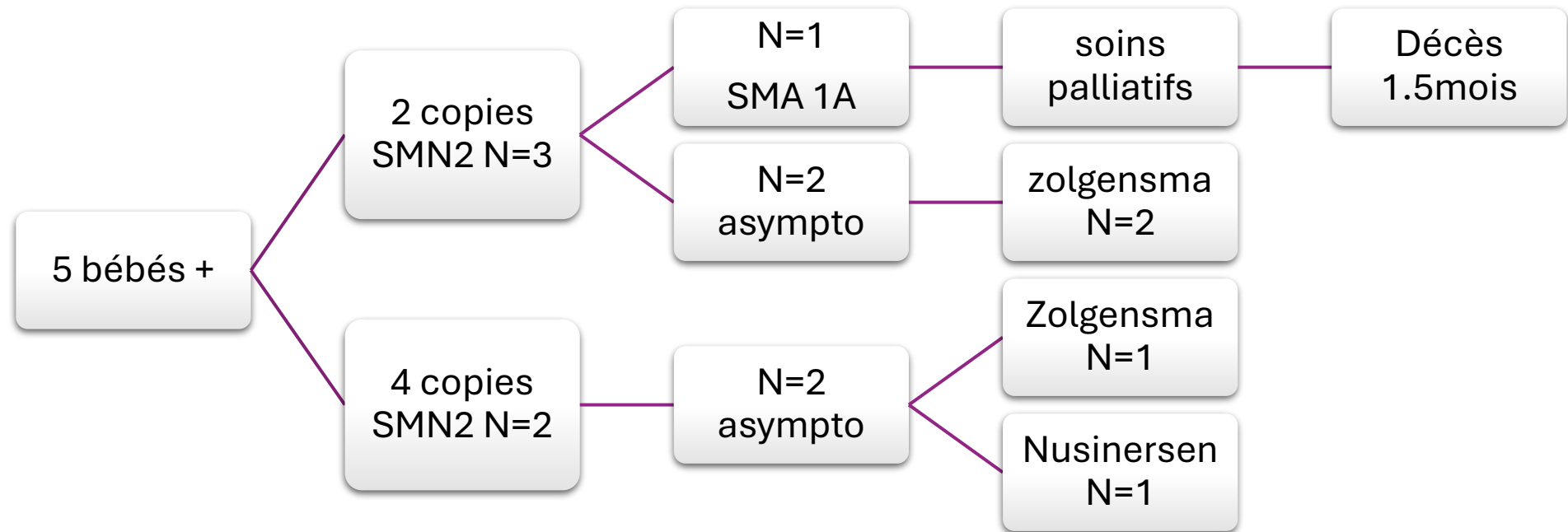
Portrait de la 1ère année

Incidence à la naissance d'amyotrophie spinale

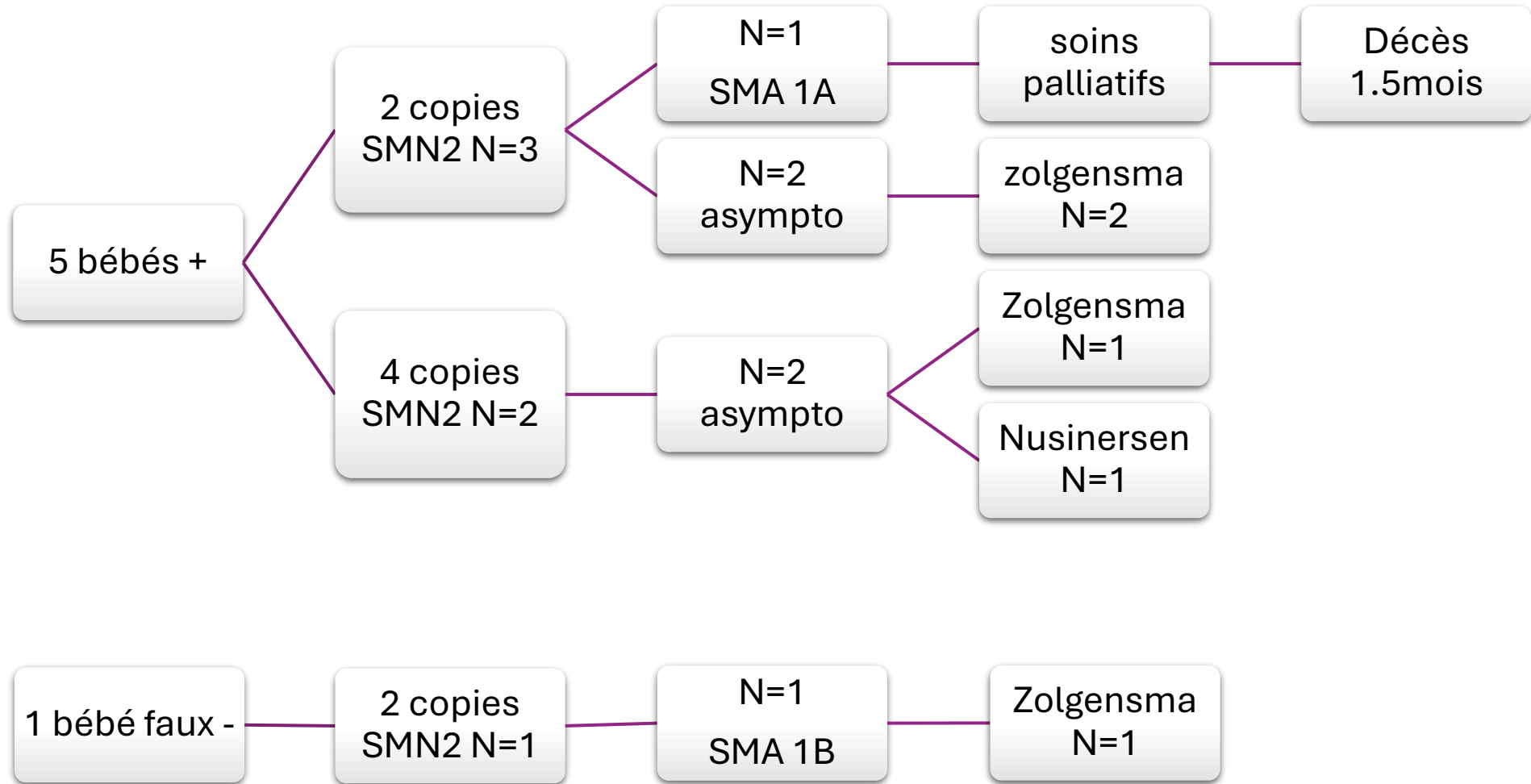
Lieu		# cas/dépistés	incidence	années	Faux +	Faux -
Québec		6 cas* / 76,754	1 : 12,792	Dec 2023-oct 2024	0	1
Ontario		5 cas / 139,800	1 : 27,960	2020	0	0
Alberta		5 cas / 47,005	1 : 9,401	Fev 2022-fev 2023	1	0
Allemagne		43 cas / 297,163	1 : 6,910	2018-2020	0	0

*1 cas faux négatif

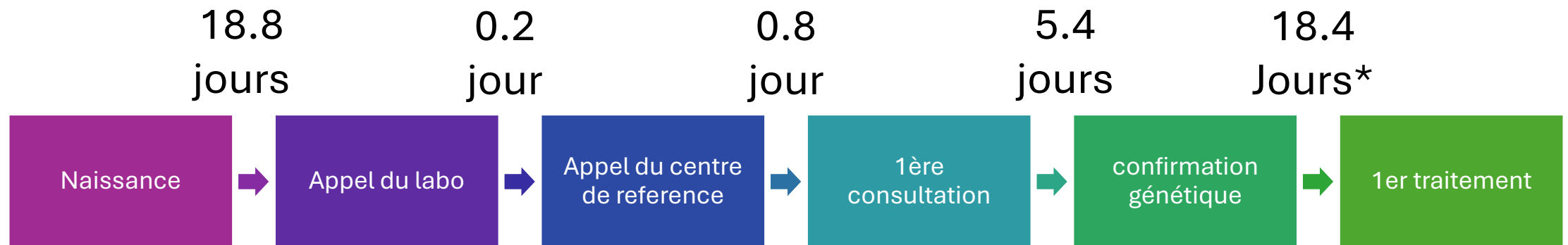
Portrait de la 1ere année



Portrait de la 1ère année

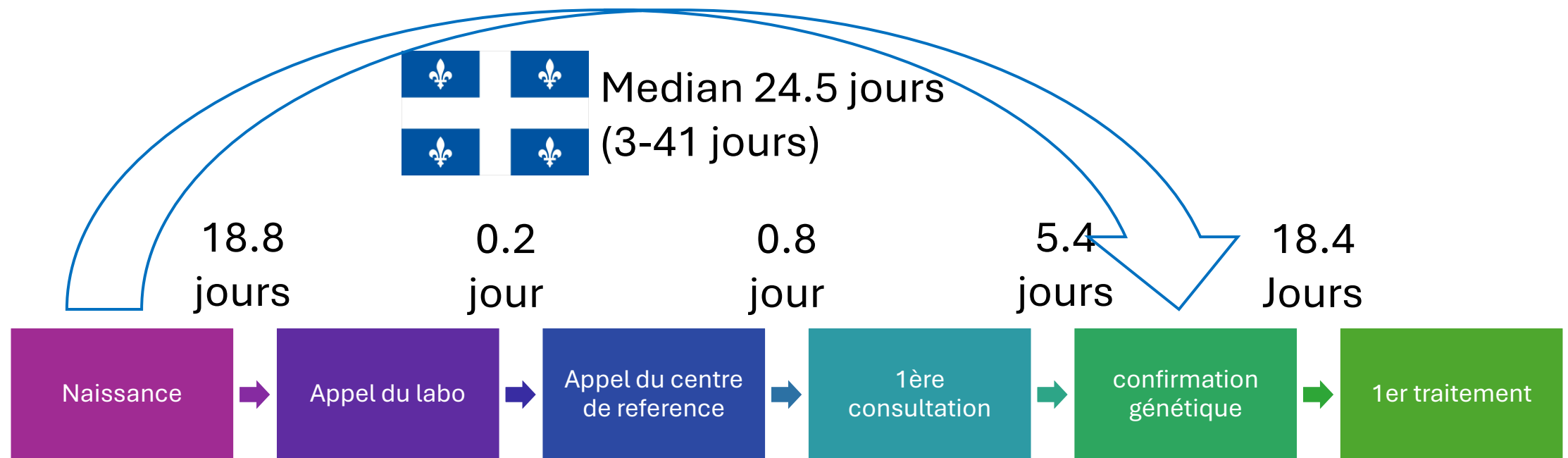


Portrait de la 1ère année : Délais



*Que les 2 copies :
5 jours

Portrait de la 1ère année : Délais



median 18 jours (12 à 24 jours)



Median 15 jours (13 à 27 jours)



median 14 jours (9 à 23 jours)

Points clés

La SMA est une maladie que l'on peut traiter, mais peut-on la guérir ?

Le chaos thérapeutique : nusinersen, risdiplam et onasemnogene abeparvovec

Un Dx et Rx précoces font une grande différence

Évolution des phénotypes chez les patients symptomatiques traités

- La scoliose reste présente
- La prise en charge standard demeure importante
- Neurodevelopment à surveiller

Importance de colliger nos données cliniques au Québec

Merci!

Maryam.Oskoui@mcgill.ca



MUSCULAR
DYSTROPHY
CANADA
DYSTROPHIE
MUSCULAIRE
CANADA



INFORM
RARE



RareKids
CAN

Fonds de recherche
Santé

Québec 



CIHR IRSC
Canadian Institutes of Health Research
Instituts de recherche
en santé du Canada