

AVIS PAR LETTRE N° 12

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.

Professeur Dr. Jan De Lepeleire

Président du Comité consultatif de Bioéthique

Secret.bioeth@health.fgov.be

TRADUCTION

22 septembre 2021

Objet : Question éthique concernant le consentement éclairé des parents dans le cadre de l'extension du dépistage néonatal à la détection de l'amyotrophie spinale (SMA)

Cher Prof. De Lepeleire,

L'Agence *Zorg en Gezondheid* a proposé d'étendre le dépistage (dans la population) des affections congénitales chez les nouveaux-nés par l'intermédiaire d'une prise de sang (également connue sous le nom de dépistage néonatal ou "piqûre au talon" [test néonatal du buvard], <https://aangeborenbevolkingsonderzoek.be>) dans les années à venir à un certain nombre de maladies rares, entre autres l'amyotrophie spinale (SMA). À ce stade, aucune décision politique n'a encore été prise.

La détection de la SMA chez les nouveau-nés comporte deux nouveaux aspects par rapport aux 12 maladies qui sont actuellement déjà détectées en période néonatale :

- Dans le cadre du dépistage néonatal, seuls les tests de dépistage biochimiques ont été utilisés jusqu'à présent. Le test de dépistage de la SMA est un test génétique ciblé (qPCR), sans risque de découvertes fortuites. Tant des tests biochimiques que génétiques sont utilisés pour détecter les maladies héréditaires.
- De nouveaux traitements sont disponibles pour la SMA. On manque de données sur leur efficacité à long terme.

Le consentement verbal éclairé pour la participation au dépistage (= détection de 12 maladies) a été introduit le 01/01/2019.

Les parents reçoivent après la naissance de leur enfant un dépliant contenant des informations très facilement accessibles pour tous. La brochure renvoie au site Internet « aangeborenaandoeningen.be » pour plus d'informations générales. Le refus de participer est possible à tout moment. Un refus s'applique à la participation à l'ensemble du dépistage et ne peut être formulé pour chaque maladie séparément. La participation au dépistage fluctue autour de 99 % depuis de nombreuses années.

La question éthique qui se pose est de savoir si le dépistage néonatal de la SMA nécessite un consentement éclairé distinct des parents

- *parce qu'elle implique un test génétique*
- *parce que les données à long terme sur l'efficacité du traitement font défaut.*

L'Agence *Zorg en Gezondheid* m'a conseillé de vérifier si les considérations suivantes sont correctes, ou si le Comité de Bioéthique préférerait une autre approche :

1) L'utilisation d'un test génétique ciblé (sans risque de découvertes fortuites) en tant qu'outil de dépistage n'est pas en soi une raison pour demander un consentement supplémentaire aux parents, le consentement peut être intégré dans le consentement existant pour la détection de maladies rares par la piqûre au talon.

2) Un consentement séparé pour la SMA (et à l'avenir peut-être pour d'autres maladies) fait peser une lourde responsabilité sur les parents. Si, après un examen approfondi, le gouvernement décide qu'il est utile et possible d'inclure le SMA dans le dépistage néonatal, le consentement général pour la participation au dépistage de la population est suffisant, à condition que le gouvernement

- fournisse des informations actualisées et de qualité sur le dépistage dans la population,
- fournisse une surveillance de la qualité de tous les aspects du programme de dépistage dans la population (y compris le diagnostic et le traitement),
- prévoie un enregistrement et un suivi méticuleux et est prêt à interrompre le dépistage dans la population en cas de problème.

La décision politique sur l'extension est attendue dans un avenir très proche. Pour cette raison, et compte tenu de la question très spécifique, j'attends une réponse rapide.

Cordialement,

21 mars 2022

A l'attention de Monsieur Wouter Beke
Ministre flamand du Bien-être, de la Santé
publique, de la Famille et de la Lutte
contre la pauvreté
Boulevard Roi Albert II, 35 b 90
1030 Bruxelles

votre correspondant
Bertrand Sophie
nos références

téléphone
02/524 91 84

courriel
sophie.bertrand@health.fgov.be

vos références
21-10658

Votre demande d'avis du 22 septembre 2021 relative au consentement libre et éclairé des parents lors de l'extension du dépistage néonatal afin de détecter l'amyotrophie spinale (SMA)

Monsieur le ministre,

Par votre lettre du 22 septembre 2021, vous avez en tant que Ministre flamand du Bien-être, de la Santé publique, de la Famille et de la Lutte contre la pauvreté, saisi le Comité consultatif de Bioéthique à propos du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale. La question posée concernait la nécessité d'un consentement distinct pour ce dépistage étant donné la nature génétique du test et les réserves liées à l'incertitude sur l'efficacité à long terme du traitement.

Dans cet avis, nous abordons tout d'abord la maladie et son traitement, ainsi que l'organisation du dépistage néonatal de la SMA au niveau mondial. La manière dont le dépistage néonatal est actuellement organisé en Belgique est ensuite présentée. La procédure actuelle de consentement libre et éclairé et le suivi des résultats qui révèlent une potentielle anomalie sont ensuite discutés.

1) L'amyotrophie spinale

L'amyotrophie spinale (SMA) est une maladie génétique rare caractérisée par l'apparition progressive d'une faiblesse musculaire de gravité variable pouvant aboutir à une infirmité et une insuffisance respiratoire. Elle est due à une dégénérescence de cellules nerveuses essentielles à la transmission de l'influx nerveux nécessaire à la contraction musculaire. Ces cellules, les motoneurons, sont situés dans la partie antérieure de la moelle épinière.

La SMA est liée à une mutation du gène *SMN1* (pour Survival of Motor Neuron) ; ce gène est situé sur le chromosome 5 et est responsable de la synthèse de la protéine qui maintient

l'intégrité et le fonctionnement normal des motoneurones. Le déficit de la protéine SMN peut être partiellement compensé, de manière variable entre individus, par le gène *SMN2*. La maladie se présente sous la forme d'une paralysie progressive, y compris au niveau des muscles respiratoires. On distingue ainsi plusieurs types de SMA en fonction du moment de l'apparition des premiers symptômes et de leurs gravités ainsi que du nombre de copies du gène *SMN2*. La SMA de type I est la forme la plus précoce et la plus sévère, elle débute avant 6 mois. L'enfant n'est jamais capable d'acquérir la posture assise et, sans assistance respiratoire, l'enfant décède généralement au cours des deux premières années. La SMA de type II débute entre 6 et 18 mois. Sans prise en charge, l'enfant ne peut pas acquérir la marche, son espérance de vie est moindre que celle de la population générale. Les premiers symptômes de la SMA de type III apparaissent après 18 mois et avant 6 ans; la marche peut être acquise. La SMA de type IV commence à l'âge adulte¹.

Jusqu'il y a peu, la prise en charge visait essentiellement à compenser les déficits induits par la maladie. Depuis quelques années, des traitements à visée curative ont été approuvés par les différentes agences de contrôle des médicaments² et certains d'entre eux sont déjà remboursés en Belgique. Ces traitements visent à augmenter l'expression du gène *SMN2* ou à restaurer l'activité de SMN1. Il semble exister un bénéfice réel à l'instauration précoce de ces traitements. Pour les formes les plus précoces de la maladie, et à condition que le traitement ait lieu avant l'apparition des premiers symptômes, ils permettent un délai plus long avant l'apparition des symptômes et une atténuation de ceux-ci³. Les données actuelles montrent que lorsque le traitement est entamé avant l'apparition des symptômes, l'enfant présente même un développement (presque) normal. En l'absence de recul, les effets à plus long terme sont inconnus.

2) *État du dépistage de la SMA*

Jusqu'à l'émergence d'un traitement pour la SMA, il apparaissait non éthique de proposer un dépistage néonatal. Les malades étaient diagnostiqués sur base d'une histoire familiale ou sur base de l'apparition des symptômes évocateurs. Depuis l'apparition de thérapies innovantes, cette position a été revue à niveau international.

Pour mieux s'en rendre compte, l'équipe de l'ULiège, a collecté des informations à ce sujet, dans le monde entier, par le moyen d'un questionnaire⁴. L'évolution de la mise en œuvre du dépistage de la SMA peut également être suivie sur le site web de l' « European Alliance for Newborn Screening in Spinal Muscular Atrophy ».⁵

Le dépistage néonatal de la SMA est déjà mis en œuvre :

- à l'échelle nationale : Autriche (06/2021), Allemagne (10/2021), Norvège (09/2021), Taiwan (2016) ;
- localement, mise en œuvre nationale en attente d'approbation : Australie (2 régions), Canada (2 Etats), Italie (3 régions), États-Unis (38/50 États) et Belgique (Fédération Wallonie-Bruxelles) ;
- projet pilote : Moscou (2021), Saint-Pétersbourg (2021), Lituanie (2021), Japon (2021)⁶, Espagne (2021), Royaume Uni (2021).

En outre, le dépistage néonatal de la SMA sera mis en œuvre:

- à l'échelle nationale : Croatie⁷, République tchèque (le déploiement commence maintenant), Pologne (le déploiement est terminé à 85%), Portugal, Slovénie⁷ et en Belgique (extension à la Communauté flamande) ;
- à l'échelle nationale, date incertaine : Danemark, Pays-Bas, Suède;
- Projet pilote bientôt : France (2022), Macédoine du Nord.

Dans le cadre d'un projet pilote mené en Communauté française (Fédération Wallonie-Bruxelles (FWB)), sous la coordination de l'Université de Liège, le dépistage néonatal de la SMA au moyen d'un test génétique (qPCR, amplification quantitative par réaction en chaîne de la polymérase) a pu être réalisé à partir de 2018. Depuis mars 2021, ce dépistage est intégré au programme officiel de dépistage néonatal d'anomalies congénitales de la FWB. Bien que la technique (qPCR) implique l'analyse d'une petite partie de l'ADN du patient, elle consiste en une amplification spécifique et ciblée du gène *SMN1* ce qui exclut la possibilité de découvertes fortuites.

Comme pour le dépistage néonatal d'autres maladies (ex : la mucoviscidose ou fibrose kystique), un screening positif impose la répétition du test et la confirmation du résultat par une autre technique. L'annonce du résultat du screening (après la répétition) et le prélèvement du test de confirmation sont réalisés lors d'une consultation spécialisée.

Sur une période de 3 ans, le projet pilote a permis la réalisation de 136.339 tests de dépistage et le diagnostic de 9 malades. Ces 9 malades ont eu accès à un traitement, dans la majorité des cas à un stade présymptomatique⁸.

3) Procédure actuelle du consentement libre et éclairé pour le dépistage néonatal

La piqûre au talon (test de Guthrie) est proposée gratuitement et systématiquement mais elle n'est pas obligatoire. Les parents ont le droit de donner leur consentement éclairé conformément à l'article 8 de la loi sur les droits des patients et peuvent également refuser le test. En Communauté flamande, une autorisation orale (principe de l'opt-in) pour effectuer la piqûre au talon est suffisante (art. 5 de l'arrêté du Gouvernement flamand du 12 décembre 2008 relatif au dépistage de la population dans le cadre de la prévention des maladies) ; en Fédération Wallonie Bruxelles, l'absence de refus oral (principe de l'opt-out) est suffisante (art. 11 de l'Arrêté du 9 janvier 2020 Gouvernement de la Communauté française en matière de dépistage d'anomalies congénitales en Communauté française).

Une sage-femme ou un médecin demande aux parents s'ils acceptent la piqûre au talon de leur nouveau-né pour détecter des maladies rares. D'une manière générale, il n'est ni réaliste ni souhaitable qu'une information détaillée sur chacune de ces maladies et leur traitement soit donnée à ce moment mais il est signalé que la réalisation du test a lieu dans le cadre de la détection de maladies rares pouvant être traitées avant l'apparition de symptômes graves et/ou irréversibles. En vue d'informer les parents, les autorités fournissent des affiches, des dépliants, des séquences vidéo et une page internet (https://www.depistageneonatal.be/familles_anomalies_congenitales/index.htm; <https://www.aangeborenaandoeningen.be/wij-doen-het-en-wat-doe-jij>). Il est spécifié dans ces différents supports que les parents peuvent demander au médecin ou à la sage-femme

des explications supplémentaires sur les maladies dépistées et les avantages et inconvénients du dépistage.

En cas de résultat positif au test de Guthrie et après avoir répété le test, les parents sont contactés pour une deuxième prise de sang destinée à confirmer le premier résultat. A cette occasion, les parents reçoivent des informations spécifiques lors d'un entretien avec le spécialiste.

Le consentement libre et éclairé pour la participation au dépistage néonatal est un consentement global de dépistage de toutes les maladies du programme. Il n'y a pas de possibilité de choisir de dépister certaines maladies plutôt que d'autres. Il n'est pas possible, en pratique, de fractionner le test et donc de "choisir" l'analyse que l'on souhaite effectuer pour telle ou telle partie de l'échantillon sanguin. En outre, il ne serait pas souhaitable d'un point de vue éthique que les parents puissent choisir les résultats dont ils souhaitent être informés et ceux dont ils ne souhaitent pas être informés, puisque les résultats du dépistage néonatal sont toujours pertinents pour la santé de l'enfant. Par conséquent, le consentement libre et éclairé est une acceptation de l'ensemble des maladies du programme.

4. Consentement libre et éclairé suite à l'inclusion de la SMA dans le dépistage néonatal

Le dépistage néonatal de la SMA diffère de la plupart des tests du panel actuel puisqu'il ne s'agit pas d'un test biochimique mais nécessite un test de détection génétique ciblé. Cependant, la SMA est détectée dans le même prélèvement sanguin que les autres maladies du test de dépistage. La procédure est similaire au dépistage néonatal de la mucoviscidose qui implique également un test génétique ciblé.

Les implications de la différence de méthode d'analyse sont dès lors limitées. Tout d'abord, il s'agit toujours de maladies héréditaires, dont le diagnostic et le traitement précoces sont pertinents pour la santé du nouveau-né. Deuxièmement, le test génétique utilisé est ciblé et exclut les découvertes fortuites (*incidental findings*).

Par conséquent, il y a peu de raisons de modifier la procédure de consentement libre et éclairé en réponse à l'inclusion de la SMA dans le dépistage néonatal. La SMA peut être incluse dans le panel de dépistage, le consentement au dépistage valant consentement pour l'ensemble du panel, y compris la SMA. Il faut également considérer qu'un refus du dépistage de la SMA implique le refus de tous les tests du panel compris dans le dépistage par piqûre du talon.

À l'inverse, demander un consentement libre et éclairé écrit spécifique pour le dépistage de la SMA n'est pas sans risque. Ainsi, une approche différente de la SMA par rapport aux autres maladies héréditaires peut entraîner une certaine méfiance, qui n'est pas toujours facile à surmonter pour les professionnels (obstétriciens, sage-femmes...).

On peut donc conclure que les informations actuelles sur le test de Guthrie, le fait qu'il détecte des maladies rares pour lesquelles il existe un traitement efficace et que la détection précoce est importante (ainsi que la possibilité de refuser le test de Guthrie ou le traitement

ultérieur des données), sont également suffisantes si la SMA est incluse dans le panel de dépistage.

5) Recommandations du Comité consultatif de Bioéthique

A l'instar de celui d'autres maladies, le dépistage néonatal de la SMA est pertinent étant donné la caractéristique rare et sévère de la maladie ainsi que l'accès précoce à un traitement dont les premiers résultats semblent bénéfiques.

Bien que le test de détection de la SMA soit de nature génétique et non biochimique comme pour la plupart des autres maladies détectées par la piqûre au talon, il s'agit d'un test de dépistage ciblé (qPCR) qui exclut la possibilité de découvertes fortuites ce qui autorise l'inclusion de ce test au programme de dépistage néonatal actuel, sans nécessité d'un consentement libre et éclairé spécifique, comme c'est déjà le cas pour le dépistage de la mucoviscidose. Le Comité recommande de veiller à une bonne information (comme indiquée dans le point 3) mais également de tenir compte de la connaissance des technologies numériques parfois limitée des parents. En cas de résultat positif répété, les parents doivent se voir proposer une consultation avec un spécialiste des maladies neuromusculaires et/ou génétiques, qui leur demandera au cours de la consultation leur consentement libre et éclairé distinct pour la réalisation du test de confirmation.

Le Comité recommande aussi aux autorités de santé d'organiser un suivi des résultats de ce programme de dépistage.

Étant donné les progrès de la médecine et l'émergence probable dans les années à venir de nouveaux tests de dépistage et de nouveaux traitements ciblés pour certaines maladies rares, le Comité consultatif de Bioéthique envisage d'étendre ce débat pour couvrir les modalités du dépistage néonatal dans un contexte plus large et non limité à une maladie ou une affection spécifique.

Veillez agréer, Monsieur le Ministre, l'assurance de notre haute considération.



Jan De Lepeleire, Président

Bibliographie :

1. Stefan Nicolau S, Waldrop MA, Connolly AM, Mendell JR, *Spinal Muscular Atrophy, Seminars in Pediatric Neurology* 2021;37
2. European Medicines Agency EMA/736370/2017; EMA/ 173982/2020; EMA/148800/2021
3. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, Kirschner J, Kuntz NL, Parsons JA, Ryan MM, Butterfield RJ, Topaloglu H, Ben-Omran T, Sansone VA, Jong YJ, Shu F, Staropoli JF, Kerr D, Sandrock AW, Stebbins C, Petrillo M, Braley G, Johnson K, Foster R, Gheuens S, Bhan I, Reyna SP, Fradette S, Farwell W; NURTURE Study Group. 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):842-856.
4. Dangouloff T, Vrščaj E, Servais L, Osredkar D, SMA NBS World Study Group. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go? *Neuromuscul Disord.* 2021;31(6):574-582.
5. <https://www.sma-screening-alliance.org/map/>
6. Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awano H, Niba ETE, Wijaya YOS, Okazaki S, Shimomura H, Lee T, Tominaga K, Nabatame S, Saito T, Hamazaki T, Sakai N, Saito K, Shintaku H, Nozu K, Takeshima Y, Iijima K, Nishio H, Shinohara M. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(3):45.
7. Koracin V, Mlinaric M, Baric I, Brincat I, Djordjevic M, Torkar AD, Fumic K, Kocova M, Milenkovic T, Moldovanu F, Kotori VM, Nanu MI, Remec ZI, Lampret BR, Platis D, Savov A, Samardzic M, Suzic B, Szatmari I, Toromanovic A, Tansek MZ, Battelino T, Groselj U. Current Status of Newborn Screening in Southeastern Europe. *Front Pediatr.* 2021;9:648939.
8. Boemer et al, Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium, *Nature Scientific Reports*, 2021;11:19922.

Cet avis par lettre a été préparé en commission restreinte « dépistage néonatal » composée de : Laurent Houtekie (coprésident), Veerle Labarque (coprésidente), Nathalie Bernheim, Patrick Cras, Jan De Lepeleire (représentant du Bureau), Vera De Vleeschauwer, Charlotte Lambert, Ingrid Morales, Wim Pinxten.