

# recherche

## Dépistage néonatal des leucodystrophies

Il s'agit d'un test réalisé chez le nouveau-né. Il permet de détecter/rechercher le plus tôt possible certaines maladies rares à partir d'un prélèvement de quelques gouttes de sang, avant même l'apparition des premiers signes chez l'enfant. Ce dépistage gratuit pour les usagers (l'Assurance Maladie le finance pour tous les enfants) est proposé à tous les parents de nouveau-nés<sup>1</sup>.



### Le dépistage néonatal

Les maladies dépistées sont rares, mais peuvent être graves. Ce dépistage précoce permet de prendre en charge les enfants malades le plus tôt possible afin d'éviter l'apparition de complications pour qu'ils puissent grandir et se développer le mieux possible.<sup>1</sup>

Toutes les maladies ne sont pas dépistées systématiquement. En 1968, les docteurs Wilson et Jungner ont publié pour l'Organisation Mondiale de la Santé, un article sur les principes et pratiques du dépistage des maladies.<sup>2</sup>

10 critères posent les fondements de la mise en œuvre en évaluant les bénéfices, les risques, le coût et l'éthique des programmes de dépistage. Les critères retenus sont par exemple :

- la maladie à détecter doit être un problème majeur de santé publique,
- un traitement efficace doit être proposé,
- le test diagnostique doit être acceptable par la population, efficace et précis,
- la maladie doit être décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique,
- le coût du dépistage ne doit pas être disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.

Tous les pays semblent s'appuyer sur les mêmes critères, mais avec des différences d'interprétation pouvant expliquer que le nombre de pathologies dépistées ne soit pas le même partout. Le dépistage est, en effet, inhérent à chaque système de santé et aucune harmonisation des campagnes de dépistage n'existe au niveau européen.

Le dépistage néonatal existe en France depuis 1972. Aujourd'hui, 13 pathologies sont dépistées environ 3 jours après la naissance : l'acidurie glutarique de type I, l'acidurie isovalérique, le déficit en LCHAD, le déficit en MCAD, le déficit primaire en carnitine, la drépanocytose, l'homocystinurie, l'hyperplasie congénitale des surrénales, l'hypothyroïdie congénitale, la leucinose, la mucoviscidose, la phénylcétonurie, et la tyrosinémie de type I. À ce jour, aucune leucodystrophie n'est inscrite au programme de dépistage néonatal français. Toutefois, la leucodystrophie métachromatique (MLD) et l'adrénoleucodystrophie (ALD) semblent remplir les conditions pour être inscrites au programme.

Les techniques utilisées pour dépister la MLD et l'ALD sont déjà mises en place dans plusieurs pays et en cours d'étude en France pour la MLD. Suivant les politiques nationales, le test peut légèrement différer. Par exemple aux Pays-Bas, pour le dépistage de l'ALD, il existe une étape supplémentaire d'identification du genre et seuls les échantillons des bébés de genre masculin sont traités jusqu'à la finalité du diagnostic. Les méthodes présentées ici sont celles qui font consensus.

### Méthodes utilisées pour dépister des leucodystrophies

Le dépistage néonatal des différentes pathologies, se fait à partir d'une goutte de sang séché recueilli sur papier buvard (Fig. 1). Le sang est un tissu liquide composé de cellules sanguines qui baignent dans le plasma (Fig. 1). Ces constituants sanguins contiennent les informations nécessaires au dépistage néonatal.

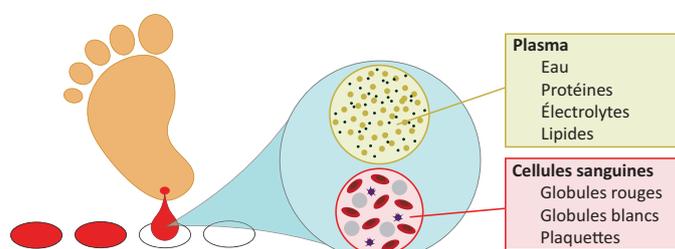


Figure 1: Prélèvement de gouttes de sang sur papier buvard.

La collecte se fait par un professionnel de santé qui réalise une petite piqûre au talon ou au dos de la main du nourrisson. Il dépose ensuite quelques gouttes de sang sur un papier buvard qui est envoyé au laboratoire d'analyses. Ce test est rapide et sans danger.

Ces échantillons de sang servent aux deux premières étapes des deux tests présentés pour la MLD et l'ALD.

## La leucodystrophie métachromatique (MLD)

La MLD est une maladie autosomale récessive résultant du déficit de l'arylsulfatase A (ARSA), enzyme de dégradation de certains composés lipidiques, les sulfatides, dans les lysosomes (compartiment cellulaire de dégradation et de recyclage). L'ARSA n'étant peu ou plus active, le niveau de sulfatides chez les personnes affectées par une MLD est alors supérieur aux niveaux standards. Depuis décembre 2020, un traitement de thérapie génique, atidarsagene autotemcel, est autorisé sur le marché européen. Ce traitement est d'autant plus efficace qu'il est administré tôt chez le patient, avant les premiers symptômes, justifiant le besoin d'un dépistage néonatal pour cette pathologie.

Le principe du dépistage néonatal de la MLD est basé sur le dosage de sulfatides et de l'activité de l'ARSA.

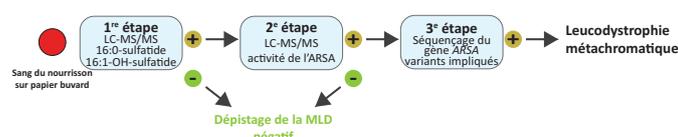


Figure 2 : Dépistage néonatal de la MLD.

### La méthode utilisée est séparée en 3 étapes (Fig. 2) :

- **1<sup>re</sup> étape : Dosages des sulfatides 16:0-sulfatide et 16:1-OH-sulfatide.** Les concentrations de 2 espèces de sulfatide, 16:0-sulfatide et 16:1-OH-sulfatide ont été retrouvées significativement élevées dans le sang collecté sur buvard. Le 16:0-sulfatide et le 16:1-OH-sulfatide ont été identifiés comme étant spécifiques de la MLD et qualifiés comme biomarqueurs.<sup>3</sup> Ainsi, la première étape du dépistage consiste à évaluer la concentration de ces 2 espèces de sulfatide par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Cette méthode permet de séparer les molécules (ici les lipides) et d'analyser leur masse afin de les identifier. Si les concentrations du 16:0-sulfatide et du 16:1-OH-sulfatide sont plus élevées que les concentrations standards, alors la deuxième étape s'applique.
- **2<sup>e</sup> étape : Mesure de l'activité de l'ARSA.** L'ARSA est extraite du papier buvard et mise en présence d'un réactif (molécule spécifique) qu'elle va métaboliser (transformer). Son activité enzymatique est calculée en mesurant, par LC-MS/MS, le produit (molécule transformée) de sa réaction enzymatique.<sup>4</sup> Si l'activité de l'ARSA est inférieure à l'activité standard, le diagnostic est confirmé avec la troisième étape.
- **3<sup>e</sup> étape : Séquençage du gène ARSA.** Le gène ARSA est séquencé à partir du sang du nourrisson pour identifier les variants (les mutations) impliqués et confirmer le diagnostic.<sup>5</sup>

En 2021, au CHU de Rouen, l'étude pilote LysoNeo a été lancée pour le dépistage néonatal des maladies lysosomales, en collaboration étroite avec le centre régional de dépistage néonatal du CHU de Caen. Son but est d'inclure des maladies lysosomales dans des programmes de dépistage par spectrométrie de masse en tandem. Cette étude inclut plus de 10 pathologies, dont 2 leucodystrophies : la MLD et la maladie de Krabbe.

## L'adrénoleucodystrophie (ALD)

L'adrénoleucodystrophie (ALD) est une maladie liée à l'X résultant d'une mutation du gène *ABCD1* codant une protéine de transport d'acide gras à très longue chaîne (AGTLC) vers le

péroxysoxe (compartiment cellulaire de dégradation des acides gras). La perte de ce transport entraîne une accumulation de ces lipides que sont les AGTLC dans le plasma et les cellules de tous les tissus.<sup>6</sup> Une allogreffe (greffon provenant d'un donneur autre que le patient) de cellules souches hématopoïétiques peut arrêter la progression, souvent fatale, de la démyélinisation cérébrale, à condition que la procédure soit réalisée à un stade très précoce de la maladie, justifiant le besoin d'un dépistage néonatal pour cette pathologie.<sup>7</sup>

Le principe du dépistage néonatal de l'ALD est basé sur le dosage d'AGTLC et le séquençage du gène *ABCD1*.

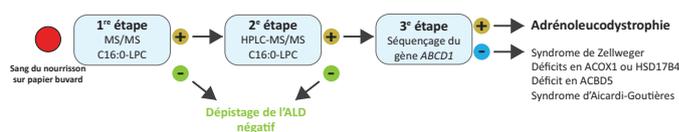


Figure 3 : Dépistage néonatal de l'ALD

### La méthode utilisée est séparée en 3 étapes (Fig. 3) :

- **1<sup>re</sup> étape : Dosages de la C26:0-lysophosphatidylcholine (C26:0-LPC).** Chez les nourrissons affectés par l'ALD, il a été démontré que la C26:0-lysophosphatidylcholine (C26:0-LPC) est significativement élevée dans le sang collecté sur buvard et qualifiée comme biomarqueur. La première étape du dépistage consiste donc à évaluer la quantité de la C26:0-LPC par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS). Si la quantité de la C26:0-LPC est supérieure aux standards, la deuxième étape est réalisée.
- **2<sup>e</sup> étape : Confirmation du dosage de la C26:0-LPC.** La quantité de la C26:0-LPC est une nouvelle fois évaluée en utilisant une méthode plus sensible et beaucoup plus longue à réaliser, mais toujours basée sur l'identification d'espèces lipidiques par séparation et évaluation de la masse, la chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS). Les contraintes d'utilisation de cette technique ne permettent pas de l'utiliser lors de la première étape. Si le niveau de la C26:0-LPC est toujours élevé, la troisième étape confirmera le diagnostic.
- **3<sup>e</sup> étape : Séquençage du gène ABCD1.** Le gène *ABCD1* est séquencé à partir du sang du nourrisson pour confirmer le diagnostic et identifier les variants impliqués. Si le gène *ABCD1* ne présente pas de variant pathogène, des explorations complémentaires peuvent être étendues au syndrome d'Aicardi-Goutières, au syndrome de Zellweger, aux déficits en ACOX1, en HSD17B4 ou en ACBD5.

À ce jour, aucune étude pilote connue sur le dépistage de l'ALD n'a lieu en France. Toutefois, les pays ayant intégré ce test dans leur programme peuvent faire référence et permettent d'avoir un certain recul sur les effets bénéfiques ou non pour les nourrissons dépistés.

## Le programme de dépistage néonatal en France évolue

Avec l'avènement de traitements efficaces contre certaines leucodystrophies et l'accélération du développement des traitements pour les maladies rares, le dépistage néonatal devient un maillon critique dans la prise en charge des patients. Les médicaments de thérapie innovante, et notamment la thérapie génique, sont d'autant plus efficaces qu'ils sont administrés le plus tôt possible, avant l'apparition des premiers signes de la maladie. En juillet 2024, la Haute Autorité de Santé (HAS) a rendu un avis favorable pour l'extension du dépistage

néonatal pour la première fois à une maladie neuromusculaire, l'amyotrophie spinale (SMA).<sup>8</sup> C'est ensuite à l'organisation de la Direction Générale de la Santé (DGS) d'approuver la politique de dépistage néonatal en France.

De nouvelles pathologies sont régulièrement inscrites sur la liste des maladies à dépister. ELA supporte activement la mise au programme du dépistage néonatal des leucodystrophies afin que les bébés concernés reçoivent le traitement approprié et aient les meilleures chances de réussite du traitement. Ainsi, en juillet 2024, ELA a déposé auprès de la HAS un formulaire de demande d'inscription au programme de travail 2025 pour "la mise en place du dépistage néonatal pour l'adrénoleucodystrophie liée à l'X et la leucodystrophie métachromatique en population générale".

Au cours de l'année 2023, le Comité d'Éthique d'ELA International (voir ELA infos n°124) s'est réuni pour définir son positionnement relatif aux enjeux du dépistage néonatal. L'avis final rendu considérait que la MLD et l'ALD remplissaient les critères nécessaires pour leur inscription au programme de dépistage néonatal.

#### Sources :

- 1 CNCNDN - Centre National de Coordination de Dépistage Néonatal. Accessed July 11, 2024. <https://depistage-neonatal.fr/>
- 2 Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principles and practice of screening for disease. Published online 1968. Accessed July 19, 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/37650>
- 3 Bekri S, Bley A, Brown HA, et al. Higher precision, first tier newborn screening for metachromatic leukodystrophy using 16:1-OH-sulfatide. *Mol Genet Metab*. 2024; 142(1):108436. doi: 10.1016/j.ymgme.2024.108436
- 4 Hong X, Kumar AB, Daiker J, et al. Leukocyte and Dried Blood Spot Arylsulfatase A Assay by Tandem Mass Spectrometry. *Anal Chem*. 2020; 92(9):6341-6348. doi: 10.1021/acs.analchem.9b05274
- 5 Laugwitz L, Schoenmakers DH, Adang LA, et al. Newborn screening in metachromatic leukodystrophy – European consensus-based recommendations on clinical management. *Eur J Paediatr Neurol*. 2024; 0(0):141-154. doi: 10.1016/j.ejpn.2024.03.003
- 6 Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci*. 2020; 80(1):52-72. doi: 10.1002/jdn.10003
- 7 Dépistage néonatal. Accessed August 1, 2024. <https://adrenoleukodystrophy.info/clinique-diagnostic/depistage-neonatal>
- 8 La HAS propose l'extension du dépistage néonatal à l'amyotrophie spinale. Haute Autorité de Santé. Accessed July 19, 2024. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3529765/fr/la-has-propose-l-extension-du-depistage-neonatal-a-l-amyotrophie-spinale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3529765/fr/la-has-propose-l-extension-du-depistage-neonatal-a-l-amyotrophie-spinale)