



Regione Toscana



MODULE D'INFORMATION
POUR LES PARENTS/TUTEUR LÉGAL
Version 2 du 15/12/2022

Titre de l'étude: Dépistage néonatal pour le diagnostic de la leucodystrophie métachromatique (MLD)

Code de protocole: NBSMLS2020

Promoteur: Prof. Giancarlo la Marca, U.O. Laboratorio di Screening neonatale, Biochimica e Farmacologia, AOU Meyer

Chercheur principal local (au Point de Naissance): *indiquer le nom, prénom, affiliation du lieu de naissance*

Chers parents/tuteur légal,

Nous vous demandons de n'accepter de participer à l'étude décrite ci-dessous qu'après avoir lu attentivement cette fiche d'information et avoir eu un entretien exhaustif avec le médecin investigateur qui devra consacrer le temps nécessaire pour bien comprendre ce qui est proposé.

Si vous le souhaitez, votre enfant pourra participer à une étude promue par l'AOU Meyer et à auquel ce Point de Naissance a décidé de s'associer. Cette étude implique plusieurs hôpitaux de la Région Toscane.

Une fois que vous aurez lu ce formulaire, vous aurez reçu des réponses à vos questions, et si vous décidez de faire participer votre enfant à l'étude, il vous sera demandé de signer le formulaire de consentement.

Que propose l'étude ?

L'étude vise à identifier en phase précoce (à la naissance) les nouveau-nés atteints de **Leucodystrophie métachromatique**, une maladie génétique rare, caractérisée par une démyélinisation sévère et progressive du système nerveux central et périphérique avec arrêt du développement psychique et moteur, crises épileptiques et ataxie. . La leucodystrophie métachromatique fait partie des maladies définies par l'accumulation lysosomale, dont beaucoup sont déjà soumises à un dépistage obligatoire étendu conformément à la loi nationale 104/92 et à la loi régionale 909/2018. Le dépistage néonatal étendu représente un outil important de la médecine préventive publique qui permet l'identification précoce, éventuellement en phase pré-symptomatique, des sujets à risque pour de nombreuses pathologies, permettant la mise en place précoce de la thérapeutique appropriée (diététique, vitaminique, pharmacologique) avec pour conséquence une modification de l'histoire naturelle de la maladie et un meilleur pronostic.

Actuellement, le diagnostic clinique de leucodystrophie métachromatique survient suite à une suspicion clinique (apparition de signes et symptômes compatibles avec la maladie) et à la présence d'éléments évocateurs retrouvés à la résonance magnétique cérébrale. Le test de confirmation se déroule avec une analyse génétique pour identifier les mutations dans le gène codant pour l'enzyme Arisulfatase A (ARSA).

Quatre variantes cliniques sont reconnues, définies selon l'âge d'apparition des symptômes : la forme infantile tardive (Late Infantile, LI) ; forme juvénile précoce (Early Juvenile, EJ) et forme juvénile tardive (Late Juvenile, LJ); forme adulte



Regione Toscana



(Adult Disease, AD). La forme infantile tardive est la plus fréquente avec un décès généralement dans les 5 ans suivant l'apparition des premiers symptômes.

Quelles thérapies sont disponibles aujourd'hui pour la leucodystrophie métachromatique ?

Jusqu'à récemment, aucune approche thérapeutique autre que les thérapies symptomatiques et de soutien n'était disponible. Or, des études récentes ont montré que la greffe de cellules souches hématopoïétiques est capable de retarder l'apparition ou de ralentir la progression de la maladie notamment dans les formes juvéniles tardives et adultes, en phase asymptomatique. De plus, des études ont démontré l'efficacité relative des traitements expérimentaux de la leucodystrophie métachromatique, notamment l'enzymothérapie substitutive intrathécale et la thérapie génique des cellules souches hématopoïétiques. À l'Institut Tiget San Raffaele de Milan, une étude clinique de thérapie génique avec des cellules souches hématopoïétiques a été menée et complétée sur des patients diagnostiqués avec une leucodystrophie métachromatique chez des patients pré-symptomatiques atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce et chez des patients avec des cliniques précoces de la maladie affectée par la forme juvénile précoce. Dans les essais cliniques, la thérapie génique par cellules souches s'est avérée plus efficace chez les patients qui n'ont pas encore développé de symptômes. Une fois qu'ils ont reçu le médicament, leurs performances dans les fonctions cognitives et motrices ont été maintenues et comparables à celles de leurs pairs en bonne santé pendant la période d'observation.

Au vu des résultats, l'Agence européenne des médicaments (EMA) puis, en mai 2022, l'Agence italienne des médicaments (AIFA) ont approuvé la commercialisation du médicament de thérapie génique, actuellement disponible en Italie sous le nom de libmeldy.

En quoi consiste la participation à l'étude ?

Si vous décidez de participer à l'étude, des analyses spécifiques seront réalisées sur certaines molécules, appelées sulfatides, qui s'accumulent le plus souvent dans le sang des patients atteints de leucodystrophie métachromatique. Le test sera effectué sur des gouttes de sang capillaire (Dried Blood Spot) prélevées sur le talon du nouveau-né pour les dépistages néonataux obligatoires envisagés au niveau national et régional (qui seront toujours effectués, en routine). L'enfant n'aura pas d'autres ponctions ou prises de sang spécifiques à l'étude. L'étude sera offerte à tous ceux qui sont nés dans la région de Toscane et aura une durée totale de 3 ans.

Qu'advient-il de l'échantillon biologique de notre enfant ?

Les cartes sanguines de votre enfant seront envoyées pour analyse au Laboratoire de Dépistage AOU Meyer, comme référence régionale pour le diagnostic des maladies métaboliques. Les cartes seront conservées pendant 10 ans à compter de la fin de l'étude sous la responsabilité du Prof. Giancarlo la Marca, responsable du laboratoire de dépistage et promoteur de l'étude. Passé ce délai, les échantillons seront détruits.

Vous pouvez exercer votre droit de demander la destruction de l'échantillon résiduel à tout moment. Seul un nombre limité de personnes autorisées par le Promoteur auront accès à l'échantillon biologique de votre enfant.

Comment serons-nous informés des résultats du test de leucodystrophie métachromatique ?

Les résultats des tests de dépistage seront disponibles dans les sept jours ouvrables suivant la collecte.

En cas de test négatif, par analogie à ce qui se passe pour tous les autres dépistages néonataux obligatoires, il n'y a pas de communication et/ou de réévaluation.

En cas de test de dépistage positif ou de résultat douteux du premier prélèvement sanguin, un algorithme de confirmation est envisagé qui consiste à recontacter vos parents pour réaliser un prélèvement témoin au lieu de naissance du nouveau-né, toujours avec une goutte de sang du talon sur une carte. Si ce deuxième test est positif, vous serez référé à l'AOU Meyer pour un entretien avec des pédiatres qui effectueront des visites à votre enfant et un nouvel échantillon de sang de lui et de vous, les parents, pour une analyse génétique afin de confirmer la leucodystrophie



Regione Toscana



métachromatique par analyse du gène ARSA, également réalisée à l'AOU Meyer (Laboratoire de Biologie Moléculaire des Maladies Neurométaboliques). Les médecins du centre vous fourniront toutes les informations nécessaires.

Du fait des finalités du dépistage, le test peut également donner lieu à une nouvelle inattendue, c'est-à-dire qu'il pourrait signaler la suspicion d'une pathologie autre que celles examinées qui peuvent être reconnues grâce au test lui-même.

Encore une fois, les médecins d'AOU Meyer vous fourniront toutes les informations nécessaires avant de procéder à d'autres tests de diagnostic pour confirmer ou exclure la suspicion de maladie.

Comment procéder si notre enfant devait être atteint de leucodystrophie métachromatique ?

Si l'enfant devait être atteint de la forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie, il pourrait être candidat à une thérapie génique à réaliser à l'hôpital San Raffaele de Milano ; dans le cas des autres formes, il sera suivi semestriellement à l'hôpital Meyer pour les évaluations cliniques et instrumentales nécessaires à l'évaluation continue de la maladie.

Avantages de participer à l'étude

Le diagnostic précoce de la leucodystrophie métachromatique, en particulier dans la forme sévère, permet de démarrer un processus de traitement spécifique afin de réduire la progression de la maladie. Dans les autres formes, il sera encore important de prendre en charge une prise en charge spécifique de l'assistance clinique.

Risques éventuels liés à la participation à l'étude

Aucun risque physique direct n'est anticipé lié à la participation au projet, étant donné que les échantillons de sang prélevés pour l'étude ne s'ajoutent pas à ceux des dépistages néonataux obligatoires.

Que se passe-t-il si vous décidez de ne pas participer à l'étude

La participation à l'étude est entièrement volontaire.

Si vous décidez de ne pas faire participer votre enfant à l'étude, vous n'aurez aucune explication à fournir et il n'y aura aucun changement dans la prise en charge médicale de la maison de naissance.

Comment les données personnelles relatives à l'identité de votre enfant seront protégées

En ce qui concerne le traitement des données personnelles, conformément aux dispositions de la législation en vigueur sur la protection des données personnelles, conformément à l'art. 13 et 14 du Règlement U.E. du 27/04/2016, n. 679 (Règlement général sur la protection des données personnelles - GDPR), vos données et échantillons biologiques de votre enfant ne seront traités que dans la mesure où ils sont indispensables par rapport à l'objectif de l'étude et nous vous informons immédiatement que l'autonomie propriétaire du traitement est l'hôpital universitaire Meyer de Florence (en tant que promoteur et chercheur principal), et le centre de naissance qui sera désigné, conformément à l'art. 28 du GDPR, responsable du traitement. En résumé, quelques informations essentielles :

I. Responsable du traitement et délégué à la protection des données personnelles

Le responsable du traitement est l'hôpital universitaire Meyer, dont le siège social est situé Viale Pieraccini n. 24, 50139 - Firenze, PEC meyer@postacert.toscana.it. Il a été nommé, conformément à l'art. 37 du GDPR, à l'hôpital universitaire Meyer, le délégué à la protection des données personnelles (RPD), disponible pour toute clarification à l'adresse e-mail : privacy.dpo@meyer.it.

II. Finalités et catégories de données du traitement

Le traitement des données personnelles sera effectué :

- a) afin de réaliser l'étude indiquée dans l'introduction ;



- b) à des fins de diagnostic, d'assistance ou de traitement médical, dans le cas où le test dans le local serait positif.

L'exécution de l'étude détermine le traitement des catégories suivantes de données personnelles vous concernant :

- Données communes (par ex. données personnelles et coordonnées), y compris le numéro d'identification personnel.
- Catégories particulières de données personnelles conformément à l'art. 9 du GDPR (par exemple des données relatives à l'état de santé) et éventuellement des données génétiques (c'est-à-dire des données concernant les caractéristiques héréditaires d'un individu).

III. Base juridique du traitement et nature de la fourniture

La base juridique des traitements décrits ci-dessus se trouve principalement dans le consentement, conformément à l'art. 9, 2e alinéa, let. a) du Règlement. La participation à cette étude se fait sur une base volontaire et le consentement au traitement aux fins décrites ci-dessus est libre et facultatif, le fait de ne pas le fournir n'affectera pas votre droit de vous prévaloir des autres services médicaux de santé fournis par l'établissement où vous êtes traité.

Toutefois, il convient de noter que le consentement aux fins visées au point II.a est nécessaire pour participer à l'étude décrite ici et si les données et les échantillons biologiques indiqués à cette fin ne sont pas fournis, il ne sera donc pas possible pour participer à l'étude.

En cas de résultat positif du test effectué aux fins visées au point II.b, et si les conditions nécessaires existent, vous aurez la possibilité de choisir de soumettre ou non le mineur à un traitement thérapeutique à l'hôpital San Raffaele à Milan.

Par conséquent, il vous sera désormais demandé votre consentement à la communication de vos données par AOU Meyer à l'hôpital San Raffaele de Milano, qui les traitera à partir de ce moment comme un responsable du traitement indépendant.

Il peut également être nécessaire que le responsable du traitement (AOU Meyer) communique les résultats au point de naissance pour se conformer à la demande de soins du patient et aux obligations légales de conservation des documents administratifs et sanitaires.

IV. Méthodes de traitement

Les finalités, visées au point II, prévoient la réalisation d'opérations de collecte, d'enregistrement, de stockage et de gestion de données à caractère personnel à l'aide d'outils papier et informatiques avec une logique strictement liée aux finalités elles-mêmes et, en tout état de cause, dans une telle manière à garantir la sécurité et la confidentialité des données elles-mêmes conformément à l'art. 32 du GDPR.

Pour le prélèvement de l'échantillon biologique et le consentement à l'étude, le propriétaire utilisera les points de naissance dûment identifiés dans le protocole d'étude et qui nommera préalablement des responsables du traitement des données conformément à l'art. 28 du GDPR.

Les responsables du traitement accorderont une attention particulière à la différenciation des données collectées à des fins médicales/cliniques de celles collectées à des fins d'expérimentation dans le respect de la protection des droits et de la dignité du patient.

V. Catégories de sujets auxquels les données peuvent être communiquées

Le Responsable du traitement s'engage à ne pas divulguer de données particulières et génétiques et à ne pas utiliser d'échantillons biologiques à d'autres fins que celles visées au point II.

Le Titulaire, avec votre consentement à participer à l'étude, réalisera les tests dans son propre laboratoire de Dépistage Néonatal, de Biochimie et de Pharmacologie.

L'AOU Meyer n'utilisera pas les échantillons à d'autres fins que celles indiquées dans le protocole d'étude et s'engage à ne communiquer, le cas échéant, à des tiers et à la communauté scientifique, que des données sous forme agrégée et anonymisée.



Regione Toscana



Les données qui ressortiront des résultats du test génétique, si elles impliquent un bénéfice concret et direct en termes de thérapie, de prévention ou de sensibilisation à vos choix futurs, vous seront communiquées directement ; ce n'est qu'avec votre consentement qu'elles peuvent être divulguées à différents sujets ou communiquées à différents contrôleurs de données (hôpital San Raffaele de Milano).

VI. Conservation des données personnelles

Les données que vous fournissez seront conservées pendant une durée nécessaire à la réalisation des finalités pour lesquelles elles ont été collectées et traitées. La tache de sang sera conservée pendant une durée de 10 ans, durée jugée nécessaire à l'accomplissement d'éventuelles actions de contrôle et de vérification de l'état de santé du nouveau-né.

En ce qui concerne les données issues de cette étude, elles seront maintenues dans les limites établies par les lois qui régissent la matière.

VII. Transfert de données personnelles hors UE

Les données objet de l'étude ne seront pas traitées dans des pays hors Union Européenne.

VIII. Exercice des droits

Vous pouvez exercer les droits qui vous sont conférés en vertu et dans la limite des articles 15-21 du règlement (UE) 2016/679, y compris le droit de demander l'accès à vos données personnelles, la rectification ou l'annulation de celles-ci, ainsi que la limitation du traitement des données le concernant, l'opposition au traitement et aux données portabilité. Nous précisons également que tout consentement exprimé est librement donné et peut être révoqué à tout moment sans que cela n'entraîne d'inconvénient ou de préjudice et sans préjudice de la licéité du traitement fondé sur le consentement donné avant la révocation.

Dans le cas où vous décidez de révoquer votre consentement au traitement des données aux fins visées au point II.a, vous pourrez obtenir la destruction de l'échantillon biologique et les données génétiques qui vous sont associées seront supprimées, à moins que, à l'origine ou à la suite du traitement, l'échantillon ou les informations ne peuvent plus être attribués à une personne identifiée ou identifiable et/ou à moins que la suppression des données ne compromette gravement la réalisation des objectifs de la recherche.

Les demandes relatives à l'exercice de ces droits peuvent être présentées au délégué à la protection des données en écrivant à l'adresse e-mail privacy.dpo@meyer.it ou en écrivant au responsable du traitement à l'adresse indiquée au point I.

Enfin, si vous pensez que le traitement des données personnelles de votre enfant se produit en violation des dispositions du règlement (UE) 2016/679 ou du décret législatif 196/03 telle que modifiée, a le droit d'introduire une réclamation auprès du Garant, comme le prévoit l'art. 77 du Règlement précité, ou d'exercer les fonctions judiciaires appropriées (art. 79 du Règlement).

Plus d'informations

Il n'y a pas de frais supplémentaires que vous paierez en raison de votre participation à l'étude et vous ne recevrez aucune compensation financière pour votre participation à l'étude. L'étude a été rédigée conformément aux normes de bonnes pratiques cliniques et à la déclaration d'Helsinki, et a été approuvée par le comité d'éthique de la section pédiatrique de la région de Toscane.

Pour plus d'informations ou des éclaircissements sur le projet de recherche ou si vous souhaitez retirer votre consentement à participer à l'étude et/ou faire détruire l'échantillon biologique de votre enfant, vous pouvez contacter les coordonnées suivantes :

Tél : 055-5662988

Email: giancarlo.lamarca@meyer.it



Regione Toscana

