

Groupement Hospitalier de Territoire



Année 2016 – 2017

Mémoire de DIU SANTÉ DES MIGRANTS

**Dépistage néonatal de la drépanocytose au CH de
Saint-Denis : une histoire singulière**

Joséphine Brice

Adresse mail : josephine.brice@gmail.com

UFR

SMBH

Santé,
Médecine
et Biologie
Humaine

UNIVERSITÉ **PARIS 13**

ABRÉVIATIONS

AFDPHE	Association Française de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant
DAN	Diagnostic anténatal
DNN	Dépistage néonatal
DOM	Départements d'outre-mer
HAS	Haute Autorité de Santé
HbS	Hémoglobine S
IDF	Île-de-France
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SDM	Syndrome drépanocytaire majeur
Trait S	Hétérozygote pour la drépanocytose

SOMMAIRE

1- INTRODUCTION	4
a. Drépanocytose pédiatrique.....	4
b. Histoire de la drépanocytose, dimension sociale et culturelle.....	4
c. Dépistage néonatal de la drépanocytose.....	6
d. Particularité du dépistage néonatal au CH de Saint-Denis.....	9
e. Objectifs.....	10
2- MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	10
3- RÉSULTATS	11
4- DISCUSSION	13
a. Résultats.....	13
b. Limites.....	14
c. Dépistage ciblé et dimension ethno-socio-culturelle.....	15
5- CONCLUSION.....	16
6- MOTS CLÉS.....	16
7- RÉFÉRENCES.....	16

1- INTRODUCTION

a. Drépanocytose pédiatrique

La drépanocytose ou syndrome drépanocytaire majeur (SDM) est une maladie génétique de transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène codant la synthèse de la chaîne β -globine³. Cette mutation est responsable d'une production d'une hémoglobine de structure anormale : l'hémoglobine S (HbS) (1). Dans des conditions d'anoxie, les hématies prennent une forme caractéristique en faucille qui les rend plus rigides et fragiles. Elles circulent mal dans les vaisseaux de petits calibres entraînant un défaut d'oxygénation des tissus responsable de crises vaso-occlusives douloureuses, d'une hémolyse chronique responsable d'une anémie de degré variable et d'une susceptibilité particulière aux infections liée à l'asplénie fonctionnelle (2). Les symptômes se retrouvent chez les SDM présentant une homozygotie SS ou une double hétérozygotie SC, SD Punjab, S β thalassémique ou SO Arab ; les individus hétérozygotes (AS ou trait S) sont exceptionnellement symptomatiques (3). En France en 2009, on estimait à plus de 12000 le nombre de SDM (312000 dans le monde), cette fréquence est voisine de celle des patients atteints de mucoviscidose (4).

Les manifestations cliniques peuvent apparaître dès l'âge de 3 mois quand le taux d'hémoglobine fœtale diminue et que celui d'HbS augmente (5). Le diagnostic d'anémie drépanocytaire est suspecté chez les jeunes enfants en cas de gonflements douloureux des mains et pieds, de pâleur, d'ictère, de méningite ou de septicémie à pneumocoque, d'anémie sévère avec hypertrophie de la rate (6–9). Le caractère systémique du SDM s'explique par le fait que ces phénomènes peuvent potentiellement intéresser tous les organes et tissus vascularisés (os, rate, foie, cerveau, poumons, reins et articulations) et entraîner des complications chroniques affectant la qualité et l'espérance de vie. (6). Le SDM est une maladie grave avec, en 2010, un âge moyen de décès de 36 ans en France (10–12). Les causes principales étant les infections, qui peuvent provoquer le décès des patients par septicémie, et l'anémie aiguë (séquestration splénique).

La drépanocytose est particulièrement répandue en Afrique, en Inde, dans le Bassin méditerranéen et au Moyen-Orient. Mais, sous l'effet des mouvements migratoires, on la retrouve également en Amérique (Antilles, Brésil) et en Europe de l'Ouest (13). Les premières études épidémiologiques relatives aux Antilles françaises datent des années 1980 où la majorité de la population est d'ethnie africaine (14,15). La drépanocytose occupait alors 10% de l'activité du service de pédiatrie du Centre hospitalier universitaire de Pointe-à-Pitre Abymes et le taux de létalité estimé était de 17% (16).

b. Histoire de la drépanocytose, dimension sociale et culturelle

La cellule cible du parasite du paludisme, l'anophèle femelle, est le globule rouge. Afin de minimiser les effets du paludisme, des mutations des gènes impliqués dans la synthèse de l'hémoglobine seraient apparues au cours de l'évolution, conférant une protection contre l'infection notamment le trait S (17). Cette mutation drépanocytaire serait apparue entre 1100 et 200 avant JC, probablement en plusieurs endroits de l'Afrique et de l'Asie (18). La distribution mondiale du trait S montre à la fois : une sélection des porteurs à travers les avantages que cela leur confère en termes de survie dans les régions endémiques de paludisme et les migrations ultérieures (19) .

Les populations à risque pour la drépanocytose sont donc principalement originaires des zones d'endémie palustre (Afrique subsaharienne et arc arabo-indien) et, depuis les XVIIe et XVIIIe siècles, des régions d'Amérique du Nord, du Brésil et des Caraïbes où des migrations volontaires ou forcées les ont conduites. Plus récemment, depuis les années 1960,

des populations originaires d'Afrique subsaharienne et d'Afrique du Nord ont migré vers les grandes zones urbaines françaises et européennes.

La drépanocytose a longtemps été réputée « maladie des Noirs » et négligée par la médecine occidentale. Il existe cependant dans plusieurs langues africaines des mots ou des expressions qui suggèrent une connaissance très ancienne de la drépanocytose. Ces langues contiennent des mots ou onomatopées évoquant les symptômes douloureux de la maladie comme le broiement des os, les morsures, les cris (chwechwechwe, ahututuo ou nuidudui) (18,20,21). Les problèmes génétiques sont déjà évoqués avec une stigmatisation des familles : certains enfants atteints de SDM sont perçus comme des réincarnations de frères ou sœurs décédés de la maladie et d'autres sont considérés des êtres maléfiques revenant sans cesse tourmenter ses parents (malédiction née d'une faute ancestrale). En 1874, un médecin africain formé en Angleterre, J.B. Africanus Horton, a décrit la « rhumatic fever », qui est l'équivalent clinique de la drépanocytose.

Au XXe siècle, les premières descriptions cliniques de la drépanocytose ont lieu en Amérique du Nord en 1910 et en Afrique en 1925 (22). Jusqu'en 1922, seuls 4 cas de drépanocytose ont été décrits dans la littérature médicale et son origine était encore inconnue, mais elle a été qualifiée d'emblée de « maladie des Noirs ». Son identification au Moyen-Orient en 1953 a donné lieu à des échanges entre scientifiques pour comprendre comment il pouvait exister des populations « Blanches » atteintes (23). Dans les années 60, un médecin ghanéen, Konotey-Ahulu, a publié un article montrant que la population de son pays connaissait déjà bien la maladie.

Elle est ainsi restée une « maladie des Noirs » jusqu'aux années 70, quand les avancées en génétique ont montré qu'elle était due à plusieurs mutations indépendantes les unes des autres : il ne pouvait plus s'agir d'un trait univoque propre à une ethnie. Suite à la fin de la seconde guerre mondiale et avec le processus de la décolonisation, la recherche sur la drépanocytose s'est généralisée. Au vu de ce que le racisme avait provoqué, la qualification « maladie des Noirs » est devenue politiquement incorrecte, particulièrement avec le changement de génération à partir des années 70 (24). Dans la résolution de l'Assemblée générale des Nations Unies en 2008, il est fait état de préjugés néfastes à l'égard de la drépanocytose et de l'importance de sensibiliser le public (25).

La drépanocytose représente un véritable problème de santé publique dans les départements français DOM et en Île-de-France (IDF). Sa prévalence est liée à la composition des populations de ces départements. Aux Antilles françaises, la population est composée en majorité d'afrocaribéens (plus de 70%) ; les autres groupes ethniques sont des indocaribéens, des habitants d'origine européenne, du Moyen-Orient ou d'autres origines. La Guyane française se caractérise par la présence en proportion plus importante de personnes d'origine asiatique, amérindienne ou sud-américaine (26). À la Réunion, les populations d'origine indienne tamoule correspondent à environ 25% de la population, de même que les individus d'origine européenne ; les autres composantes de cette population sont d'origine africaine ou asiatique essentiellement.

Les récentes migrations se traduisent dans la plupart des sociétés multiethniques par une stratification de la population quant au risque d'être atteint ou porteur d'une hémoglobinopathie. En effet, ces niveaux de risque reflètent la prévalence variable dans les régions d'origine des migrants ; le portage du trait S varie de 2% en Afrique du Nord à 20% dans certaines régions d'Afrique subsaharienne. Le tableau 1 montre la prévalence du SDM et du trait S par pays selon une estimation de 2009 à partir de projections (27).

Tableau 1 : Prévalence à la naissance des syndromes drépanocytaire majeurs et des traits S par pays (27)

Pays	Syndrome drépanocytaire majeur/100000 naissances	Trait S (%)
Nigéria	2182	24.4
Jamaïque	578	11
Inde	98	1.9
Royaume-Uni	63	0.5
Etats-Unis	62	0.9
Portugal	32	0.8
Canada	28	0.48
Liban	23	1
Turquie	17	0.4
Italie	10	0.2
Pakistan	7	0.2
Mexique	5	0.3
Egypte	3	0.2
Chine	0	0

Dès 1970, des programmes de dépistage néonatal (DNN) ont été organisés aux États-Unis, en Jamaïque et dans plusieurs provinces canadiennes (28,29). Ces premières expériences ont démontré que l'acceptabilité de tels programmes n'était pas acquise d'office, particulièrement sans l'implication des communautés concernées. De plus, les bénéfices attendus ne pourraient se matérialiser sans une organisation optimale des services de prise en charge et de suivi. Le DNN s'est généralisé vers les années 1980, après la publication des conclusions d'essais cliniques mettant en évidence l'efficacité de la prise en charge précoce du nouveau-né atteint de SDM (30–32).

c. Dépistage néonatal de la drépanocytose

La drépanocytose est l'une des cinq maladies dépistées à la naissance en France. Il est organisé par l'Association Française de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) et financé par la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés.

À partir des années 1980, les praticiens français se sont retrouvés confrontés à des patients présentant une pathologie qu'ils connaissaient peu : la drépanocytose. Des enquêtes épidémiologiques ont été réalisées aux Antilles françaises dans les années 90 (14). Elles ont montré que l'incidence de la drépanocytose est de 1 nouveau-né drépanocytaire sur 260 et que 12% de la population était porteuse d'une hémoglobine anormale, dont 9.7% de porteurs du trait S (33,34). Ces travaux ont permis la mise en place du dépistage néonatal (DNN) de la drépanocytose et ont abouti à la reconnaissance locale de la drépanocytose comme priorité de santé publique. L'objectif principal du DNN de la drépanocytose est le diagnostic précoce et la prévention des complications aiguës survenant en bas âge ainsi que des séquelles et décès qui y sont associés.

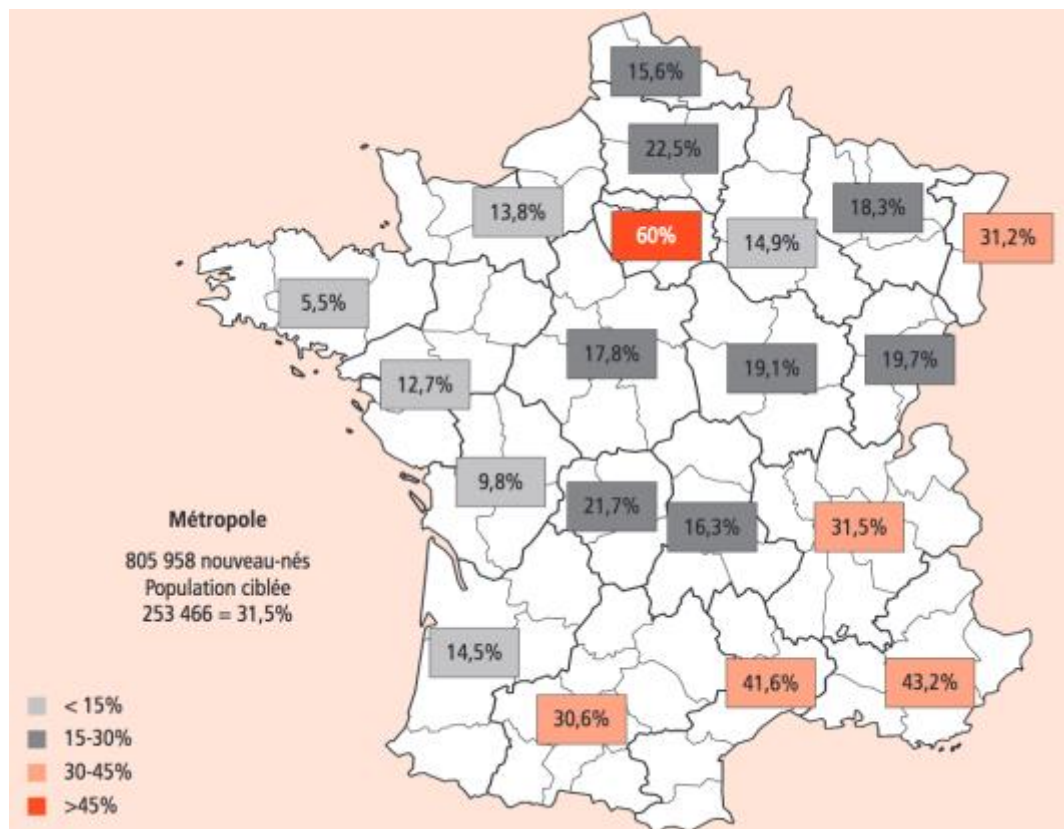
Le DNN de la drépanocytose s'est progressivement généralisé dans les départements d'outre-mer (DOM) à partir de 1985 de manière universelle (systématique). Il s'est mis en place également de 1995 jusqu'en 2000 sur une population ciblée en métropole (soit essentiellement les parents originaires d'Afrique subsaharienne, des Antilles et du Maghreb ; Tableau 1 et Figure 1). Pour le moment, la Haute Autorité de Santé (HAS) ne recommande

pas un DNN universel et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a enjoint les États membres à développer des programmes intégrés de prévention et de prise en charge de la drépanocytose qui soient adaptés au contexte socioéconomique, culturel et du système de santé (35,36).

Tableau 1 : Critères de ciblage des nouveau-nés à risque de syndrome drépanocytaire en France métropolitaine (35)

<p>Origine géographique des populations concernées par la drépanocytose :</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOM : Antilles, Guyane, la Réunion, Mayotte • Tous les pays d'Afrique subsaharienne et le Cap-Vert • Amérique du Sud (Brésil), Noirs d'Amérique du Nord • Inde, Océan Indien, Madagascar, Iles Maurice, Comores • Afrique du Nord : Algérie, Tunisie, Maroc • Italie du Sud, Sicile, Grèce, Turquie • Moyen-Orient : Liban, Syrie, Arabie Saoudite, Yémen, Oman
<p>Conditions pour la réalisation du dépistage néonatal :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 parents originaire de régions à risque • 1 seul parent originaire de régions à risque si le deuxième n'est pas connu • Antécédents de syndrome drépanocytaire majeur dans famille • Doute pour ces trois critères

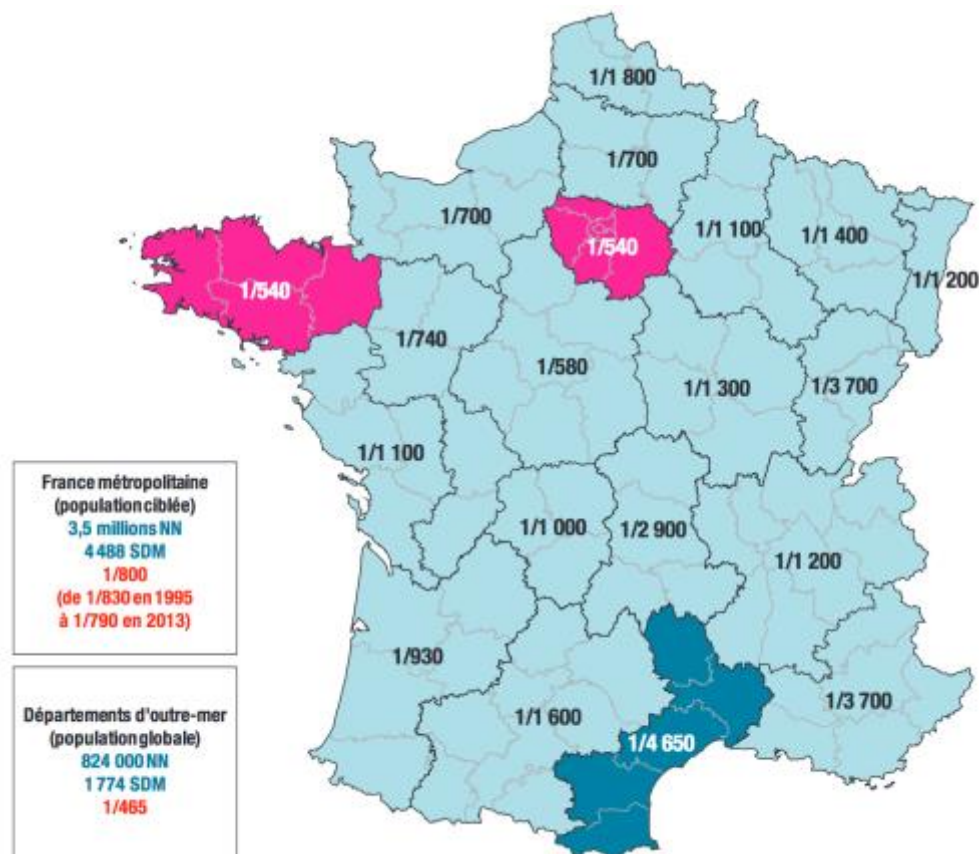
Figure 1 : Pourcentage de la population ciblée par le dépistage néonatal de la drépanocytose en France métropolitaine en 2010 (37)



La prise en charge plus précoce des enfants SDM entraîne une réduction importante de la mortalité pédiatrique ; notamment l'antibiothérapie prophylactique et la vaccination antipneumococcique (30,35,38). En 1986, une équipe a montré que la prophylaxie par oracilline entraînait une réduction de 84% de l'incidence des infections à pneumocoque (39). La mortalité infantile a pu ainsi être réduite d'un facteur 10 chez l'enfant drépanocytaire de moins de 5 ans (40–42). Ainsi en 2015, près de 95% des patients SDM atteignent l'âge adulte. Un diagnostic et une information précoces permettent aussi de sensibiliser tôt les parents aux signes devant motiver une consultation urgente avant la survenue d'une complication et de mettre en place le suivi et l'éducation thérapeutique (43). Les bénéfices secondaires du DNN de la drépanocytose sont la possibilité d'informer les parents des risques reproductifs pour de futures grossesses ainsi que l'identification des porteurs sains.

En 2013, 441 SDM ont été recensés, dont 80% en France métropolitaine (Figure 2). Avec une prévalence d'un enfant atteint sur 1900 naissances, la drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente en France ayant un DNN (44).

Figure 2 : Incidence de la drépanocytose en population ciblée depuis 1995 à 2013 en France (44)



Néanmoins, ce dépistage ciblé est remis en question pour trois principales raisons : l'interrogation des parents sur leur origine géographique, qui pose des problèmes de discrimination dans un pays qui interdit notamment les statistiques basées sur l'origine ethnique, le mélange de groupes ethniques rendus non identifiables après plusieurs générations et une fréquence très élevée de populations à cibler dans certaines régions.

d. Particularité du dépistage néonatal au CH Saint-Denis

L'Île-de-France est la région de France métropolitaine qui comprend le plus de patients atteints de SDM ainsi que le plus de nouveau-nés à risque (4). En effet, en 2007, 56% des nouveau-nés étaient dépistés pour la drépanocytose.

Le département 93 est un département urbain de haute concentration de populations immigrées et originaires des DOM, caractérisée par de nombreuses difficultés socio-économiques. Le recrutement des patients au CH de Saint-Denis est donc le reflet d'une nombreuse population originaire de pays endémiques de la drépanocytose. Les patients proviennent de la ville de Saint-Denis et des communes limitrophes (essentiellement La Courneuve et Aubervilliers) où il existe un manque de médecins généralistes et d'infirmiers au domicile (45). Le DNN de la drépanocytose a été mis en place de manière ciblée sur les populations « Noires » dès 1988 au CH de Saint-Denis. Le choix a été fait dès le départ, par le laboratoire, d'être hors du DNN national ciblé réalisé par l'AFDPHE devant le problème de santé publique spécifique à cet hôpital.

Une étude menée sur le CH de Saint-Denis entre 1995 et 1998 montrait, en effet, que 85% de la population relevait du dépistage ciblé ce qui a confirmé l'intérêt de la mise en place du DNN de la drépanocytose de manière systématique dès 1994 (46). Cette étude retrouvait des parents d'origine géographiques très diverses, celles-ci sont présentées sur le tableau 2. On a remarqué que 31% des nouveau-nés sont originaires de l'Afrique subsaharienne ou des Antilles, région à fort risque pour drépanocytose. Une autre étude multicentrique du nord-francilien de 1995 à 1999 retrouvait une incidence élevée à 1/462 de SDM et 1/19 de trait S, reflet d'une population à haut risque dans cette zone géographique (47).

Tableau 2 : Origine géographique des parents des nouveau-nés au CH de Saint-Denis au cours de l'année 1998 (46)

Zones géographiques	Pays
Afrique centrale	Congo, Gabon République Centre Afrique, Tchad, Zaïre
Afrique de l'Est	Djibouti, Egypte, Ethiopie, Somalie
Afrique de l'Ouest	Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Cap Vert, Côte-d'Ivoire, Gambie, Ghana, Guinée, Mali, Mauritanie, Niger, Nigéria, Sénégal, Sierra Leone
Afrique du Sud	Angola
Amérique du Sud	Bolivie, Brésil, Colombie, Guyane, Pérou
Antilles	Cuba, Guadeloupe, Haïti, Martinique
Asie	Bangladesh, Cambodge, Chine, Inde, Japon, Laos, Pakistan, Philippines, Sri Lanka, Thaïlande, Vietnam
Europe	Allemagne, Espagne, France, Italie, Pologne, Portugal, Roumanie, Suisse, Yougoslavie
Maghreb	Algérie, Maroc, Tunisie
Moyen-Orient	Irak, Iran, Israël, Liban, Qatar, Syrie, Turquie
Océan Indien	Comores, Madagascar, Île Maurice, Île de la Réunion

e. Objectif

L'objectif de cette étude est de décrire l'incidence annuelle de la drépanocytose au CH de Saint-Denis depuis 1994 grâce au DNN systématique et de la comparer au reste de la France ayant un dépistage principalement ciblé. L'objectif secondaire est de discuter les enjeux d'un dépistage ciblé sur des populations selon l'origine géographique et/ou ethnique.

2- MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'étude présentée ici est une étude transversale prospective uni-centrique où le consentement oral de la mère a été obtenu afin de réaliser un dépistage systématique de la drépanocytose de tous les nouveau-nés. Elle a été réalisée du 1er janvier 1994 au 31 décembre 2016 auprès de la maternité du CH de Saint-Denis. Un prélèvement veineux sur tube EDTA, sur le dos de la main conservé à 4°C, a été réalisé entre la 48ème et la 72ème heure de vie (sauf en néonatalogie où il était réalisé avant la sortie du service).

Les prélèvements étaient testés en chromatographie liquide à haute performance par échange de cations sur un appareil variant (Laboratoire Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Les prélèvements présentant une anomalie de l'hémoglobine étaient contrôlés par une seconde technique, l'isoélectrofocalisation (Resolve Hb, Perkin Helmer) et/ou l'électrophorèse à pH 6 (Beckman) afin de compléter l'identification (35,48,49). Une étude moléculaire, par hybridation réverse des mutations les plus fréquentes du gène de la β globine, était réalisée si l'étude des parents était impossible ou si le diagnostic phénotypique était douteux afin de confirmer le diagnostic de drépanocytose ou de trait S (test « β globin strip Assay », Viennalab, Ingen).

Nous avons relevé le nombre de SDM et de trait S par année parmi les enfants nés dans cette maternité et calculé l'incidence annuelle. Nous avons secondairement comparé les résultats d'incidence annuelle de l'année 2014 du CH de Saint-Denis avec ceux du dépistage national réalisés par l'AFPDHE (50).

Un formulaire standardisé sur le logiciel informatique Excel a été utilisé pour le recueil de données avec anonymat des patients par le laboratoire d'hématologie du CH de Saint-Denis. Nous avons réalisé une brève revue de la littérature sur la drépanocytose pédiatrique, les problèmes migratoire et ethnique de la drépanocytose ainsi que le dépistage néonatal de la drépanocytose. La recherche s'est étendue de 2010 à nos jours à partir des bases de données en anglais PubMed.

3- RÉSULTATS

Il s'agissait d'une étude prospective transversale des nouveau-nés dépistés pour la drépanocytose du 1er janvier 1994 au 31 décembre 2016 au CH de Saint-Denis.

Les résultats du DNN de la drépanocytose sont présentés dans le tableau 3. Durant cette période, 70679 nouveau-nés avaient bénéficié d'un DNN systématique de la drépanocytose. On retrouvait 9% (n = 6308) d'anomalie de l'hémoglobine, dont 3.2% de SDM (n = 200) et 55.5% de trait S (n = 3501), pourcentage stable sur les années. Sur 23 années, on remarquait le dépistage d'un nouveau-né atteint de SDM sur 353 par an et d'un nouveau-né sur 20 porteur du trait S par an. On notait que pour l'année 2016 ces résultats sont similaires, 4496 nouveau-nés dépistés dont 9% d'anomalie de l'hémoglobine (n = 403) dont 3.2% de SDM (n = 13) et 63.7% de trait S (n = 257).

La comparaison des résultats d'incidence de la drépanocytose, à travers le DNN, au CH de Saint-Denis avec la France métropolitaine, l'Ile de France, la Martinique et la Guadeloupe durant l'année 2014 est montrée dans le tableau 4. Les incidences de l'année 2014 de SDM dans ce centre étaient comparables avec celle retrouvée dans les DOM ; 1/235 à Saint-Denis pour 1/230 en Martinique et 1/226 en Guadeloupe en population générale. Cette incidence annuelle de SDM à Saint-Denis était 3 fois plus élevée qu'en Île-de-France (1/755) et 7 fois plus qu'en France métropolitaine (1/1708) en population générale. On remarquait que celle-ci restait plus importante en population ciblée : 2 fois plus qu'en Île-de-France (1/522) et 3 fois plus qu'en France métropolitaine (1/677). On retrouvait une incidence annuelle en 2014 de trait S dans notre hôpital à 1/20 proche de celle de la Martinique et de la Guadeloupe (1/14). Cette incidence annuelle de trait S à Saint-Denis était plus importante qu'en Île-de-France et France métropolitaine, que ce soit en population générale ou ciblée (1/47 et 1/29; 1/127 et 1/37 respectivement).

Tableau 3 : Résultats du dépistage néonatal de la drépanocytose au CH de Saint-Denis et calcul de l'incidence par année de 1994 à 2016

Années	Nombre de nouveau-nés dépistés	Nombre de profils de l'hémoglobine anormaux	Syndrome drépanocytaire majeur		Trait S	
			Nombre	Incidence annuelle	Nombre	Incidence annuelle
1994	2145	201 (9%)	4	1/536	98	1/22
1995	2360	193 (8%)	4	1/590	118	1/20
1996	2156	159 (7%)	6	1/359	88	1/24
1997	2470	166 (7%)	4	1/617	94	1/26
1998	2541	233 (9%)	6	1/423	137	1/18
1999	2649	202 (8%)	4	1/662	107	1/24
2000	2823	271 (9%)	5	1/566	134	1/21
2001	2954	271 (9%)	7	1/422	135	1/22
2002	2907	318 (11%)	13	1/224	145	1/20
2003	2937	328 (11%)	7	1/420	156	1/19
2004	3104	298 (9%)	8	1/388	153	1/20
2005	3026	284 (10%)	17	1/178	155	1/19
2006	2956	289 (10%)	9	1/328	158	1/19
2007	2845	250 (9%)	8	1/356	146	1/19
2008	2912	272 (9%)	8	1/364	155	1/19
2009	3088	286 (9%)	8	1/386	154	1/20
2010	3026	282 (11%)	8	1/378	158	1/19
2011	3088	248 (8%)	8	1/386	158	1/19
2012	3612	281 (8%)	9	1/401	174	1/21
2013	3931	337 (9%)	15	1/262	193	1/20
2014	4231	356 (8%)	18	1/235	206	1/20
2015	4412	380 (9%)	11	1/364	222	1/20
2016	4496	403 (9%)	13	1/346	257	1/17
TOTAL	70679	6308 (9%)	200	1/353	3501	1/20

Tableau 4 : Comparaison des incidences de l'année 2014 du dépistage néonatal de la drépanocytose au CH de Saint-Denis avec la France métropolitaine, l'Ile de France, la Martinique et la Guadeloupe

Régions françaises	Incidence annuelle des syndromes drépanocytaire majeurs		Incidence annuelle du trait S	
	Population générale	Population ciblée	Population générale	Population ciblée
CH de Saint-Denis	1/235	-	1/20	-
France métropolitaine	1/1708	1/677	1/127	1/37
Ile de France*	1/755	1/522	1/47	1/29
Martinique	1/230	-	1/14	-
Guadeloupe	1/226	-	1/14	-

* Résultats AFDPHE Ile de France hors CH de Saint-Denis (50)

4- DISCUSSION

a. Résultats

Ce travail a permis d'évaluer l'incidence annuelle des SDM à 1/353 et celle des hétérozygotes pour l'HbS à 1/20 depuis le DNN systématique de la drépanocytose en 1994 au CH de Saint-Denis. Ces résultats montrent l'importance de réaliser ce DNN devant le problème de santé publique représenté par la drépanocytose dans cette zone géographique. Cette très forte incidence annuelle de SDM ou d'hétérozygotes est retrouvée dans les DOM et non dans le reste de la France métropolitaine, ce qui justifie également la réalisation d'un DNN universel dans cet hôpital.

On remarque qu'il n'y a quasi aucun oubli ou refus du DNN de la drépanocytose dans ce centre (1 à 2 nouveau-né par an maximum par rapport au nombre de naissance) avec une procédure universelle contrairement au dépistage ciblé qui manque 2.1 % des nouveau-nés à risque en France (51). Un autre avantage est d'avoir une pratique du DNN homogène par l'ensemble du personnel sans nécessité de formation régulière ; problématique fortement présente lors du dépistage ciblé (51). De plus, les modalités de recrutement et de consentement pour ce dépistage n'entraînent pas une moindre participation au DNN des autres maladies. Et enfin, lors du DNN ciblé pour la drépanocytose, certaines études rapportent des difficultés lors de la collecte de données ethniques et/ou géographiques avec de nombreuses données manquantes.

Ce travail est également intéressant car nous observons une faible mortalité des SDM depuis la mise en place du DNN dans ce secteur ; et, les études récentes continuent de montrer l'importance du dépistage précoce pour réduire la mortalité (38,47,52).

Le CH de Saint-Denis n'appartient pas à la gestion centralisée nationale des résultats via l'AFDPHE ce qui le rend unique dans son organisation. En premier, une étiquette est collée sur le carnet de santé de chaque nouveau-né dépisté informant de la réalisation du DNN de la drépanocytose, particulièrement utile dans une population ayant une instabilité de logement. Ensuite, tous les résultats des enfants suspects de SDM sont adressés au pédiatre référent qui convoque les familles afin d'informer et de confirmer le diagnostic de SDM. Enfin, les enfants sont pris en charge et le profil des parents est étudié si possible. Ce DNN, systématique depuis de nombreuses années, a permis également de mettre en évidence d'autres hémoglobinopathies, particulièrement l'alphathalassémie chez les nouveaux-nés d'origine africaine et antillaise et l'hémoglobinoïde E chez ceux d'origine asiatique.

L'absence de données fiables dans la plupart des pays rend difficile l'estimation du nombre de personnes réellement touchées dans le monde ; et, les pays développés comprennent seulement 15% des SDM à travers le monde. A l'heure actuelle, la drépanocytose dans les pays en voie de développement est associée avec un taux élevé de mortalité (53,54). Une récente étude socio-économique sur le DNN en Angola montre une bonne rentabilité financière; une autre en Jamaïque montre une baisse de la mortalité (42,55).

La prise en charge de la drépanocytose ne devrait pas être uniquement médicale mais associée à des aides au logement, à la scolarisation et à l'enseignement professionnel car la drépanocytose touche souvent des populations particulièrement fragiles en France et à Saint-Denis.

b. Limites

Notre étude est transversale et uni-centrique limitant la généralisation à d'autres populations. Le laboratoire du CH de Saint-Denis a fait le choix de réaliser un prélèvement veineux et non capillaire sur carton Guthrie afin d'optimiser les résultats du dépistage. Cela demande une prise de sang supplémentaire à tous les nouveau-nés ; malgré cela, les dommages potentiels relatifs à la santé sont minimes.

Au-delà des dimensions culturelles, le contexte social mérite considération. Une immigration récente, tout comme des facteurs socioéconomiques, peuvent accroître les difficultés rencontrées par les familles aux prises avec un diagnostic de SDM chez leur nouveau-né, en particulier pour l'accès aux services de santé et de soutien.

La technique de laboratoire utilisée pour le DNN de la drépanocytose au CH de Saint-Denis est plus fiable que celle réalisée sur Guthrie même si elle comporte des potentiels faux-négatifs. Par ailleurs, un article récent donne des seuils précis en cas de prématurité et l'antécédent de transfusion selon l'origine ethnique de la mère permettant un meilleur ciblage des anomalies retrouvées (56).

Les problèmes du conseil génétique ainsi que du diagnostic anténatal (DAN) se posent à l'issue du dépistage d'un nouveau-né atteint de SDM comme le rappelle cet article (57). Le DNN révèle une information sensible parce qu'elle concerne un risque familial de maladie héréditaire. En effet, il paraît important de connaître son statut hétérozygote pour les générations futures et le dépistage des porteurs devrait idéalement se faire avant la grossesse de manière préconceptionnelle. Le Royaume-Uni est le seul à avoir intégré à la fois le DNN et le DAN dans la drépanocytose (58). La perception de l'utilité dépend des valeurs de chacun et peut varier selon les sensibilités culturelles des différentes communautés concernées ; celle-ci peut permettre de développer des programmes éthiquement et socialement acceptables (59). Les conceptions relatives à l'étiologie de la maladie et à son mode de transmission demeurent possiblement teintées par les antécédents culturels.

Au CH de Saint-Denis, un courrier d'information est adressé aux parents d'enfants porteurs sains d'une anomalie de l'hémoglobine pouvant aboutir à une consultation

d'information s'ils le souhaitent. Mais se pose alors la question de la pertinence de divulguer des résultats fortuits. Car parmi les risques psychosociaux figurent l'anxiété et la détresse psychologique générée par ces résultats, les répercussions sur les dynamiques familiales, la stigmatisation et la discrimination potentielle. Ces conséquences négatives peuvent être liées à une compréhension erronée du concept de porteur hétérozygote et de ses implications (60).

c. Dépistage ciblé et dimension ethno-socio-culturelle

Le dépistage ciblé de la drépanocytose en France soulève de nombreux enjeux éthiques, sociaux et culturels mais également des considérations de faisabilité et d'acceptabilité lors du choix d'une population ciblée. Il faut donc tenir compte de dérives possibles, incluant la stigmatisation des communautés à risque mais également la stigmatisation des individus et des familles au sein de certaines communautés. La portée de ces risques est mal connue et dépend sans doute largement du contexte régional, selon l'origine et le moment des différentes vagues d'immigration ainsi que le degré d'intégration des communautés (48).

On peut s'interroger sur l'intérêt de l'extension du DNN de la drépanocytose systématique à l'IDF, comme dans le CH de Saint-Denis, afin de ne pas rater des nouveau-nés comme le suggère une étude américaine (61). Il faut, en effet, tenir compte de l'augmentation du brassage ethnique des populations réduisant les critères de ciblage efficace. Etant donné la complexité ethnique et culturelle de notre population, les usurpations fréquentes d'identité, les difficultés de communication et cette haute incidence de la maladie, le CH de Saint-Denis préfère poursuivre le DNN universel.

La drépanocytose est l'exemple type de l'inégalité sanitaire et sociale. En premier lieu, l'identification des «catégories ethniques» par l'observation, ou sur la foi des déclarations des intéressés, est corrélée avec le risque génétique mais ne peut pas être considérée comme suffisamment fiable. En effet, l'information sur l'ethnicité est consignée sur les certificats de naissance aux États-Unis alors que ce n'est pas le cas en France. D'autre part, le ciblage fondé sur l'origine ethnique pose des problèmes de logistique et d'équité, pour un programme de santé publique et pour les services de maternité, pour lesquels poser la question de l'origine des parents est souvent difficile (47). Enfin, la connaissance qu'ont les individus de leurs origines ancestrales varie selon les contextes culturels et historiques.

Les décideurs politiques aux États-Unis et au Royaume-Uni ont, par conséquent, privilégié la mise en place d'un dépistage systématique. Cette prise de position reflète un consensus grandissant selon lequel un dépistage ciblé n'est pas une stratégie compatible avec les règles qui régissent le DNN en raison de la perception de générer potentiellement une stigmatisation des parents, de la possibilité de manquer des enfants atteints par erreur de ciblage ou à trier les prélèvements à risque de drépanocytose (61). Dans ces pays, c'est davantage la crainte des responsables de santé publique d'essuyer des critiques d'ordre politique, éthique (discrimination) et social qui les a incités à privilégier le dépistage systématique (62).

Plusieurs auteurs rapportent également que la compréhension de la maladie, de ses causes et de son mode de transmission demeure souvent teintée par les conceptions préexistantes véhiculées au sein de certaines communautés. Agnès Lainé, chercheuse historienne, a travaillé sur la perception de l'hérédité dans la drépanocytose avec la frontière du surnaturel et le rôle de la mère (63). L'information fournie par les professionnels de la santé peut être mal reçue, en raison du vocabulaire utilisé par exemple, mal comprise, ou chargée de signification additionnelle en fonction des modèles explicatifs préalables de la maladie (1).

La stigmatisation des individus et des familles, ainsi que des communautés concernées, est une préoccupation majeure pour cette maladie compte tenu du contexte historique et culturel (64). La discrimination à l'égard des porteurs hétérozygotes fut le résultat d'erreurs de compréhension qu'on ne pourra contrer que moyennant des efforts soutenus d'information et d'éducation (59). Une appréciation fine et exhaustive de l'équilibre entre les bénéfices, les risques et le coût est difficile car cet équilibre est centré sur les nouveau-nés atteints et leur famille, mais une analyse analogue devrait être complétée pour tous les résultats annexes dont la divulgation est envisagée.

5- CONCLUSION

En conclusion, nous montrons l'efficacité du DNN de la drépanocytose systématique au CH de Saint-Denis avec un pourcentage de 9% d'hémoglobine anormale et une incidence annuelle de SDM à 1/353 et celle de trait S à 1/20. Ces résultats renforcent le choix de cet hôpital de réaliser un DNN universel face à une incidence particulièrement haute dans cette zone géographique et aux enjeux complexes d'un dépistage fondée sur l'origine ethnique.

6- MOTS CLÉS

Drépanocytose – sickle cell disease
Dépistage néonatal – newborn screening
Migration – migration

7- RÉFÉRENCES

1. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. 2005. [Internet 27 mars 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Drepanocytose_reco.pdf.
2. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30193-9.
3. Galacteros F. Physiopathological basis of sickle cell disease, management and current therapeutics. *Bull Soc Pathol Exot*. 2001;94(2):77-9.
4. Bardakdjian-Michau J, Bahuau M, Hurtrel D, Godart C, Riou J, Mathis M, et al. Neonatal screening for sickle cell disease in France. *J Clin Pathol*. 2009;62(1):31-3.
5. Aubry P, Gaüzère B-A. Hémoglobinoses Actualités 2015. 2015 [Internet 27 mars 2017]. Disponible sur <http://medecinetroperale.free.fr/cours/hemoglobinoses.pdf>.
6. Powars DR. Natural history of sickle cell disease--the first ten years. *Semin Hematol*. 1975;12(3):267-85.

7. Rogers DW, Clarke JM, Cupidore L, Ramlal AM, Sparke BR, Serjeant GR. Early deaths in Jamaican children with sickle cell disease. *Br Med J.* 1978;1(6126):1515-6.
8. Morrissey BJ, Bycroft TP, Almassawi O, Wilkey OB, Daniels JG. Incidence and Predictors of Bacterial infection in Febrile Children with Sickle Cell Disease. *Hemoglobin.* 2015;39(5):316-9.
9. Alima Yanda AN, Nansseu JRN, Mbassi Awa HD, Tatah SA, Seungue J, Eposse C, et al. Burden and spectrum of bacterial infections among sickle cell disease children living in Cameroon. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):211.
10. Gomes E, Castetbon K, Goulet V. Mortalité liée à la drépanocytose en France : âge de décès et causes associées (1979- 2010). *Bull Epidémiol Hebd* 2015;(8):142-50.
11. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood.* 2010;115(17):3447-52.
12. Telfer P, Coen P, Chakravorty S, Wilkey O, Evans J, Newell H, et al. Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. *Haematologica.* 2007;92(7):905-12.
13. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet.* 2013;381(9861):142-51.
14. Monplaisir N, Galacteros F, Arous N, Rhoda MD, Delanoe-Garin J, Ouka-Montjean M, et al. Abnormal hemoglobins identified in Martinique. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1985;27(1):11-4.
15. Girot R. La drépanocytose. John Libbey Eurotext. 2003.
16. Haute Autorité de santé. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Saint-Denis: HAS; 2010. [Internet 23 avril 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_pnds_drepano_enfant_web.pdf.
17. Taylor SM, Parobek CM, Fairhurst RM. Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(6):457-68.
18. Tchernia G. The long story of sickle cell disease. *Rev Prat.* 2004;54(14):1618-21.
19. Elguero E, Délicat-Loembet LM, Rougeron V, Arnathau C, Roche B, Becquart P, et al. Malaria continues to select for sickle cell trait in Central Africa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(22):7051-4.
20. Onwubalili JK. Sickle-cell anaemia: an explanation for the ancient myth of reincarnation in Nigeria. *Lancet.* 1983;2(8348):503-5.

21. Nzewi E. Malevolent ogbanje: recurrent reincarnation or sickle cell disease? *Soc Sci Med* 1982. 2001;52(9):1403-16.
22. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. *Yale J Biol Med*. 2001;74(3):179-84.
23. Lainé A. Carnets de santé, Il n'y a pas de maladie plus racialisée que la drépanocytose. 2013 [Internet 29 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.carnetsdesante.fr/Laine-Agnes>.
24. Richard Nixon: Special Message to the Congress Proposing the 1971 Environmental Program. [Internet 29 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.presidency.ucsb.edu/ws/?pid=3294>.
25. ONU. Assemblée générale des Nations Unies, 63e session, Résolution A/RES/63/237, 22 décembre 2008. [Internet 3 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.un.org/fr/ga/63/resolutions.shtml>.
26. Simonnet C, Elanga N, Joly P, Vaz T, Nacher M. Genetic modulators of sickle cell disease in French Guiana: Markers of the slave trade. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Counc*. 2016;28(6):811-6.
27. Darlinson M. Modell's Haemoglobinopathologist's Almanac. Epidemiological estimates for Haemoglobin disorders compiled. B. UCL (University College of London) Centre for Health Informatics and Multiprofessional Education (CHIME) and WHO Collaborating Centre for the Community Control of Hereditary Disorders. [Internet 3 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.modell-almanac.net/>.
28. Galacteros F, Kleman K, Caburi-Martin J, Beuzard Y, Rosa J, Lubin B. Cord blood screening for hemoglobin abnormalities by thin layer isoelectric focusing. *Blood*. 1980;56(6):1068-71.
29. Therrell BL, Lloyd-Puryear MA, Eckman JR, Mann MY. Newborn screening for sickle cell diseases in the United States: A review of data spanning 2 decades. *Semin Perinatol*. 2015;39(3):238-51.
30. Bardakdjian-Michau J, Guilloud-Bataillie M, Maier-Redelsperger M, Elion J, Girot R, Feingold J, et al. Decreased morbidity in homozygous sickle cell disease detected at birth. *Hemoglobin*. 2002;26(3):211-7.
31. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics*. 1988;81(6):749-55.
32. Wang Y, Liu G, Caggana M, Kennedy J, Zimmerman R, Oyeku SO, et al. Mortality of New York children with sickle cell disease identified through newborn screening. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2015;17(6):452-9.
33. Le Galès C, Galactéros F. Economic analysis of neonatal screening for drepanocytosis in metropolitan France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1994;42(6):478-92.

34. Lena-Russo D, North ML, Girot R. Epidemiology of genetic hemoglobin diseases in metropolitan France. *Rev Prat.* 1992;42(15):1867-72.
35. Haute Autorité de Santé. Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France. 2013. [Internet 27 mars 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/rapport_dorientation_depistage_neonatal_de_la_drepanocytose_en_france.pdf.
36. OMS. Cinquante-neuvième Assemblée mondiale de la Santé. Résolution WHA59.20: Drépanocytoses. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 27 mai 2006. [Internet 3 mai 2017]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/21621/1/WHA59_R20-fr.pdf.
37. Bardakjian-Michau J, Roussey M. Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France. *Bull Epidémiol Hebd.* 2012;(27-28): 313-7.
38. Couque N, Girard D, Ducrocq R, Boizeau P, Haouari Z, Missud F, et al. Improvement of medical care in a cohort of newborns with sickle-cell disease in North Paris: impact of national guidelines. *Br J Haematol.* 2016;173(6):927-37.
39. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med.* 1986;314(25):1593-9.
40. Consensus conference. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *JAMA.* 1987;258(9):1205-9.
41. Yanni E, Grosse SD, Yang Q, Olney RS. Trends in pediatric sickle cell disease-related mortality in the United States, 1983-2002. *J Pediatr.* 2009;154(4):541-5.
42. King LGC, Bortolusso-Ali S, Cunningham-Myrie CA, Reid MEG. Impact of a Comprehensive Sickle Cell Center on Early Childhood Mortality in a Developing Country: The Jamaican Experience. *J Pediatr.* 2015;167(3):702-705.e1.
43. Niakaté A, Cavazza F, Perrin A, Brousse V, Bardakdjian J, Ducrocq R, et al. Announcing the diagnosis of sickle cell disease in a newborn to the parents. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2009;16(5):405-8.
44. Roussey M, Delmas D. Plus de 40 ans de dépistage néonatal en France : des données épidémiologiques majeures pour plusieurs maladies rares. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015;(15-16):230-8.
45. Agence Régionale de Santé. Rapport d'activité ARS 2011. 2012. [Internet 7 mai 2017]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ARS_2011_sommaire_comprese.pdf.
46. Lelong M, Kaddari F, Hanichi A, Porte P. Intérêt du dépistage néonatal systématique des hémoglobinopathies à l'hôpital des Saint-Denis (93). *Rev Fr Lab.* 2001;1(329):19-21.

47. Ducrocq R, Benkerrou M, Brahim L, Belloy M, Briard ML, Vilmer E, et al. Neonatal screening for sickle cell anemia: evaluation of a five-year experience in an area of northern Paris. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2001;8(5):474-80.
48. Institut national de santé publique Québec. Avis scientifique sur le dépistage néonatal de l'anémie falciforme : état des connaissances et enjeux pour le Québec. 2010. [Internet 1 mai 2017]. Disponible sur: https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1171_AnemieFalciforme.pdf.
49. Giordano P. Newborn screening for haemoglobinopathies. *Thalassaemia International Federation*; 2013. 2013. [Internet 1 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190476/>.
50. Bilan d'activité 2014. Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. 2014. [Internet 7 mai 2017]. Disponible sur: http://www.afdphe.org/sites/default/files/bilan_afdphe_2014.pdf.
51. Thuret I, Sarles J, Merono F, Suzineau E, Collomb J, Lena-Russo D, et al. Neonatal screening for sickle cell disease in France: evaluation of the selective process. *J Clin Pathol.* 2010;63(6):548-51.
52. McGann PT. Improving survival for children with sickle cell disease: newborn screening is only the first step. *Paediatr Int Child Health.* 2015;35(4):285-6.
53. Sadarangani M, Makani J, Komba AN, Ajala-Agbo T, Newton CR, Marsh K, et al. An observational study of children with sickle cell disease in Kilifi, Kenya. *Br J Haematol.* 2009;146(6):675-82.
54. Van-Dunem JCC, Alves JGB, Bernardino L, Figueiroa JN, Braga C, do Nascimento M de LP, et al. Factors associated with sickle cell disease mortality among hospitalized Angolan children and adolescents. *West Afr J Med.* 2007;26(4):269-73.
55. McGann PT. Time to Invest in Sickle Cell Anemia as a Global Health Priority. *Pediatrics.* 2016;137(6).
56. Cortés-Castell E, Palazón-Bru A, Pla C, Goicoechea M, Rizo-Baeza MM, Juste M, et al. Impact of prematurity and immigration on neonatal screening for sickle cell disease. *PloS One.* 2017;12(2):e0171604.
57. Benkerrou M, Brahim L, Denamur E. Information génétique et diagnostic prénatal dans la drépanocytose. *Ann Pédiatr.* 1999;46:470-8.
58. Ryan K, Bain BJ, Worthington D, James J, Plews D, Mason A, et al. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *Br J Haematol.* 2010;149(1):35-49.
59. Roberts I, de Montalembert M. Sickle cell disease as a paradigm of immigration hematology: new challenges for hematologists in Europe. *Haematologica.* 2007;92(7):865-71.

60. Joly P, Badens C, Fekih S, Philippe N, Merono F, Thuret I, et al. Information for parents of children with sickle cell trait detected by neonatal screening: A 10-year experience. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2015;22(5):562-3.
61. Panepinto JA, Magid D, Rewers MJ, Lane PA. Universal versus targeted screening of infants for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr.* 2000;136(2):201-8.
62. Giordano PC. Prospective and retrospective primary prevention of hemoglobinopathies in multiethnic societies. *Clin Biochem.* 2009;42(18):1757-66.
63. Lainé A, Dorie A. Perceptions de la drépanocytose dans les groupes atteints. <hal-00432661>. 2009. [Internet 29 mars 2017]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00432661/document>.
64. Bediako SM, Lanzkron S, Diener-West M, Onojobi G, Beach MC, Haywood C. The Measure of Sickle Cell Stigma: Initial findings from the Improving Patient Outcomes through Respect and Trust study. *J Health Psychol.* 2016;21(5):808-20.