

3 juillet 2012 / n° 27-28

Numéro thématique – La drépanocytose en France : des données épidémiologiques pour améliorer la prise en charge*Special issue – Sickle cell disease in France: epidemiological data to improve health care management*p. 311 **Éditorial / Editorial**p. 312 **Sommaire détaillé / Table of contents**

Coordination scientifique du numéro / *Scientific coordination of the issue*: Florence Suzan, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France, et pour le comité de rédaction : Juliette Bloch, Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie, Paris, France, et Bruno Morel, Agence régionale de santé Rhône-Alpes, Lyon, France

Éditorial / Editorial**Frédéric Galactéros**

Coordonnateur du Centre de référence Maladies rares « Syndromes drépanocytaires majeurs » ; Responsable de l'Unité des Maladies génétiques du globule rouge ; Médecine interne ; Hôpital Henri Mondor, AP-HP et U-PEC

La drépanocytose, maladie génétique de l'hémoglobine, mono-mutationnelle et autosomique récessive, combine, avec une pondération variable interindividuelle et dans l'histoire de la maladie de chaque patient, cinq composantes : 1) une maladie hémolytique chronique susceptible d'une entrée en phase aiguë subite et fatale, ainsi que d'un cortège de complications communes à toutes ces maladies hémolytiques ; 2) un risque infectieux sous diverses formes, dont les sepsis fulminants ; 3) un fond permanent de vaso-occlusion dont les poussées génèrent des lésions ischémiques tissulaires, dont la partie la plus bruyante se manifeste par des crises algiques paroxysmiques parfois au-delà des possibilités actuelles de contrôle antalgique et dont certaines formes, comme le syndrome thoracique, comportent un risque vital indexé en grande part à la diligence des soins ; 4) une vasculopathie artérielle n'affectant de façon délétère que des minorités de patients, notamment sur le territoire cérébral (10 à 15% des enfants homozygotes SS avant l'âge de 10 ans) ; 5) une grande variété de complications secondaires qui évoluent pour leur propre compte. Ces complications chroniques, multiples et liées à l'âge, impliquent de par leur spécificité un investissement nouveau de multiples spécialistes et alourdissent le pilotage clinique. La recherche multidisciplinaire, tant clinique que fondamentale, est la clef actuelle de la poursuite de l'augmentation de l'espérance de vie, qui accuse un déficit d'une trentaine d'années. Ces caractéristiques expliquent que la prise en charge médicale soit centrée sur les grands centres hospitaliers.

Cet aspect est renforcé par le rôle clef que joue la transfusion dans les urgences médicales ou chirurgicales et dans les complications chroniques telles que la vasculopathie cérébrale de l'enfant. Cependant, d'importants problèmes médicaux secondaires aux transfusions exigent une collaboration très active avec l'Établissement français du sang. Un vaste travail en cours en Île-de-France va permettre une appréciation précise de la question.

Comme le montre avec bonheur l'expérience du réseau Rofsed (Réseau ouest francilien de soins des enfants drépanocytaires) en pédiatrie, le triple niveau de prise en charge médicale (médecin et hôpital de proximité, Centre de référence Maladies rares) est un objectif prioritaire qui devrait être généralisé dans les régions de fortes prévalences. Mais il reste inopérant si l'entourage familial, scolaire et professionnel autour de l'enfant, puis l'enfant lui-même, ne prennent pas leur part dans la gestion de la maladie. L'éducation thérapeutique est un des pivots du traitement. L'organisation de la filière de soins pour ces patients a un impact thérapeutique et économique très favorable. Reste à transposer le modèle pédiatrique à la prise en charge des adultes : tout est à faire. Les contraintes sociales et personnelles ont un retentissement majeur sur la récurrence des hospitalisations chez ces patients et à terme sur leur pronostic ; c'est dire l'importance, comme l'expérience Rofsed le montre, de l'intégration des approches sociales, psychologiques et de conseil. L'orientation scolaire et professionnelle, en lien avec les médecines scolaires et du travail, et l'utilisation pertinente de la reconnaissance du handicap permettent à ces patients de participer à et de la vie sociale.

L'étude de la sévérité, et plus particulièrement de la mortalité, par l'Institut de veille sanitaire au travers des données du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC) et des codages PMSI, met en lumière quelques caractéristiques majeures de cette maladie : la sous-estimation antérieure du nombre de patients ; la place croissante des hospitalisations spécifiques, surtout pédiatriques, et les grandes inégalités de leur répartition géographique ; l'augmentation du nombre annuel des décès. Mais, la population drépanocytaire totale ayant considérablement crû depuis 30 ans, et comme nous ne disposons pas de la prévalence globale de la maladie, il n'est pas possible d'avoir le sens de variation global de cette incidence. L'âge moyen au décès a fortement augmenté et il est vraisemblable que cette évolution va se poursuivre, puisque la généralisation du dépistage à la naissance associée au dépistage secondaire des complications les plus morbides survenant entre 0 et 10 ans, a un impact décisif sur la mortalité dans cette tranche d'âge. Cependant on sait, par comparaison avec les États-Unis, où la drépanocytose s'inscrit dans une situation démographique stabilisée et où la proportion des adultes est des trois quarts, qu'en

France, où les adultes sont moins de 50%, va persister pendant encore au moins 10 ans une forte croissance démographique. Les approches curatives, telles que la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, ne peuvent jouer qu'un rôle marginal à cet égard.

Dans les Départements d'outre-mer, un dépistage néonatal généralisé a été mis en place progressivement dès 1985. En métropole, le dépistage a pu être instauré en 2000 à condition d'être réalisé de façon ciblée et que la prévalence soit supérieure à 1/1000 chez les nouveau-nés testés. Mais la faisabilité du ciblage actuellement effectué repose sur la notion, totalement erronée mais solidement installée dans les esprits, que la drépanocytose ne touche que les personnes à peau noire. Les conséquences en sont désastreuses. Tous les pays à situation comparable, et pour les mêmes raisons, ont opté pour un dépistage non sélectif.

En 10 ans, plus de 5 000 enfants malades ont été identifiés et orientés vers une prise en charge qualifiée en France. Plusieurs études sont en cours pour, avec le recul nécessaire, vérifier la qualité de cette prise en charge et redessiner l'histoire naturelle initiale de la maladie. L'analyse des causes et circonstances des décès apportera un éclairage actuel sur la sévérité de la maladie et la meilleure appréciation des rapports bénéfices-risques des thérapeutiques lourdes, et permettra aussi une meilleure adéquation du conseil génétique. Il faudrait aussi, aux fins de mieux connaître les données du problème, pouvoir mobiliser les ressources informatives de l'Assurance Maladie. Ceci permettrait peut-être de réaliser les quelques études médico-économiques qui font entièrement défaut.

La drépanocytose pose donc une question de santé publique en France. Nous serions collectivement avisés d'organiser des états généraux de cette pathologie où, dans un cadre général, les problèmes propres à certaines régions, notamment l'Île-de-France, pourraient être débattus.

Sommaire détaillé / *Table of contents*

NUMÉRO THÉMATIQUE — LA DRÉPANOCYTOSE EN FRANCE : DES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES POUR AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE *SPECIAL ISSUE — SICKLE CELL DISEASE IN FRANCE: EPIDEMIOLOGICAL DATA TO IMPROVE HEALTH CARE MANAGEMENT*

p. 311 **Éditorial**
Editorial

p. 313 **Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France**
Newborn screening for sickle cell disease in France

p. 317 **Études descriptives de la mortalité et des hospitalisations liées à la drépanocytose en France**
Sickle-cell disease related-mortality and hospitalizations in France: descriptive studies

p. 321 **Encadré – Le Rofsed, un réseau de soins pour la prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant**
Box – ROFSED: a healthcare network to improve the management of sickle cell disease in children

p. 322 **La drépanocytose dans les départements français d'outre-mer (Antilles, Guyane, la Réunion, Mayotte). Données descriptives et organisation de la prise en charge**
Sickle cell disease in the French overseas territories (French West Indies, French Guiana, la Reunion, Mayotte): descriptive data and management organization

p. 325 **Drépanocytose et transfusion sanguine : la politique de l'Établissement français du sang**
Sickle cell disease and blood transfusion: the strategy of the French Blood Agency

p. 328 **Drépanocytose : aspects actuels du conseil génétique en France**
Genetic counselling in sickle cell disease: new issues in France

Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France

Josiane Bardakdjian-Michau (contact@afdphe.org), Michel Roussey

Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), Paris, France

Résumé / Abstract

La drépanocytose, encore mal connue des praticiens, est aujourd'hui la première maladie génétique en France. Un dépistage puis un diagnostic effectués dès la naissance, en ciblant les populations à risque, permettent d'identifier les diverses formes génétiques de syndromes drépanocytaires majeurs et d'instaurer une prise en charge précoce réduisant l'incidence des complications graves de la petite enfance. Le dépistage néonatal de la drépanocytose devrait devenir universel par étapes.

Newborn screening for sickle cell disease in France

Sickle cell disease is little known by practitioners, and represents the first genetic disease in France. Screening and diagnosis made at birth, target at-risk populations, contribute to identifying the various genetic forms of major sickle cell syndromes, and to establish early treatment, reducing the incidence of serious complications in early childhood. Newborn screening for sickle cell disease should gradually become universal.

Mots-clés / Keywords

Drépanocytose, dépistage néonatal, syndrome drépanocytaire majeur, hémoglobinopathies, dépistage universel / Sickle cell disease, newborn screening, major sickle cell syndrome, haemoglobin disorders, universal screening

À partir des années 1980, les praticiens français se sont trouvés de plus en plus souvent face à des patients présentant une pathologie qu'ils connaissaient peu ou pas du tout : la drépanocytose. Cette maladie était considérée jusque-là comme une maladie exotique et seuls les grands centres hospitaliers avaient l'occasion de recevoir et de soigner ces patients originaires d'Afrique de l'Ouest, du Maghreb ou des Antilles.

Au cours des années qui ont suivi, face aux problèmes posés par le nombre croissant de malades, les différents acteurs concernés par leur prise en charge ont alerté les pouvoirs publics afin qu'ils mettent en œuvre les moyens nécessaires. Des enquêtes épidémiologiques ont été réalisées [1], différentes stratégies envisagées, suivies d'évaluations – en termes de coût et d'efficacité – afin d'apporter les éléments concrets nécessaires à l'organisation d'une action de santé publique [2;3].

La drépanocytose est une maladie polymorphe, avec des manifestations cliniques différentes selon l'âge des patients, et dont la prise en charge doit se faire dès la naissance. Plusieurs études réalisées aux États-Unis [4;5] avaient montré que le taux de mortalité des enfants drépanocytaires était de 15 à 30%, les causes principales étant les infections, qui peuvent provoquer le décès des patients par septicémie, et l'anémie aiguë (séquestration splénique).

Dès 1970, des programmes de dépistage néonatal (DNN) ont été organisés aux États-Unis. Ils se sont généralisés 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 syndrome drépanocytaire majeur (SDM) [6]. L'antibiothérapie prophylactique et la vaccination antipneumococcique réduisaient de manière significative la mortalité et la morbidité de ces enfants, par rapport à ceux chez qui la maladie était découverte à l'occasion d'une complication révélatrice. La mortalité infantile a pu ainsi être réduite d'un facteur 10 chez l'enfant drépanocytaire de moins de 5 ans [7]. C'est sur la base de ces expériences et de ces enseignements, en les adaptant aux besoins et aux caractéristiques de notre pays, qu'un DNN de la drépanocytose a été envisagé en France.

Plusieurs programmes de dépistage avaient été développés à titre expérimental aux Antilles à partir de 1981 [8] et en France métropolitaine [9]. Les données recueillies par le Réseau drépanocytose de l'Inserm avaient déjà permis d'évaluer l'efficacité du dépistage avant de l'étendre à la France métropolitaine [10].

En 1995, l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), prenant en compte ces expériences préliminaires françaises, a organisé et mis en place un programme de DNN national de la drépanocytose en métropole. Implanté d'emblée de manière généralisée à tous les nouveau-nés dans les départements d'outre-mer (DOM) : Guadeloupe et Martinique en 1985, la Réunion en 1990, Guyane et Mayotte en 1992, le DNN s'est étendu progressivement en France métropolitaine pour atteindre toutes les régions en 2000.

Ce nouveau dépistage, financé par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), s'est ajouté à ceux de la phénylcétonurie mis en place en 1972, de l'hypothyroïdie congénitale (1978), de l'hyperplasie congénitale des surrénales (1995), de la mucoviscidose (2002), dont bénéficient tous les nouveau-nés. Mais le dépistage de la drépanocytose en métropole a pour particularité de n'être effectué que chez les nouveau-nés dont les parents appartiennent à un groupe à risque pour cette maladie, soit essentiellement les

parents originaires d'Afrique subsaharienne, des Antilles et du Maghreb (dépistage ciblé). Les critères de ciblage sont présentés tableau 1.

Cet article décrit l'organisation actuelle du dépistage néonatal de la drépanocytose en France et ses résultats, et présente les éléments du débat entre dépistage généralisé et dépistage ciblé.

Organisation actuelle du dépistage en France métropolitaine (figure 1)

Le prélèvement

Les prélèvements de sang sont effectués par le personnel des maternités chez les nouveau-nés à 72 heures de vie par prélèvement capillaire au talon, comme les autres dépistages organisés sous la responsabilité de l'AFDPHE. Les gouttes de sang sont déposées sur un support papier spécial, séchées et acheminées par la poste dans les associations régionales (AR) de dépistage. Le personnel des maternités sélectionne les nouveau-nés qui vont bénéficier de ce dépistage ; une information est délivrée aux familles concernées, et les brochures¹ rédigées à cet effet par l'AFDPHE leur sont remises. L'AR transmet les prélèvements à six laboratoires spécialisés pour analyse : deux sont situés en Île-de-France (Paris et Créteil), un à Lille, un

¹ Toutes les brochures sont disponibles sur le site Internet de l'AFDPHE, à l'adresse : http://www.afdphe.org/ewb_pages/d/doc_informations.php

Tableau 1 Critères de ciblage des nouveau-nés à risque de syndrome drépanocytaire majeur en France métropolitaine, 2012 / Table 1 Criteria for targeting newborns at risk for major sickle cell disease syndrome in Metropolitan France, 2012

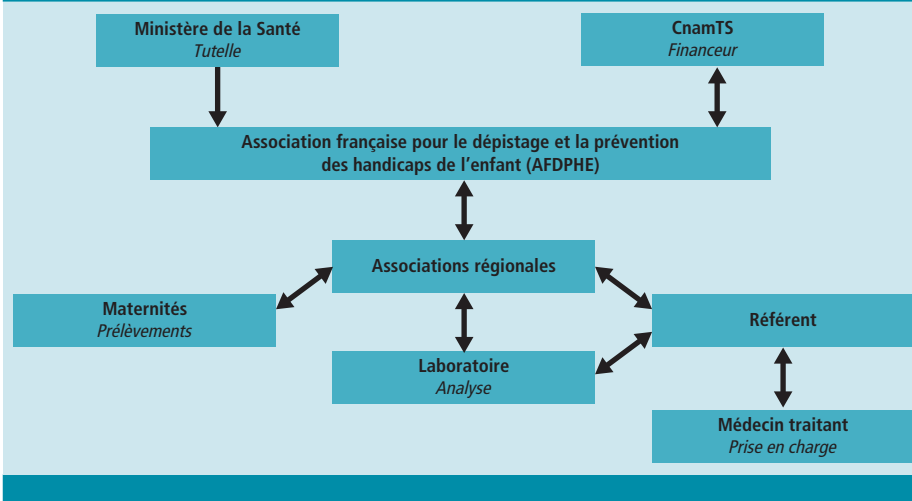
Origine géographique des populations concernées par la drépanocytose (régions à risque) :

Départements français d'outre-mer : 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, Île Maurice, Comores
Afrique du Nord : Algérie, Tunisie, Maroc
Italie du Sud, Sicile, Grèce, Turquie
Moyen-Orient : Liban, Syrie, Arabie Saoudite, Yémen, Oman

Actuellement, pour que le nouveau-né soit testé :

- 1- Les deux parents doivent être originaires d'une région à risque.
- 2- Un seul des deux si le deuxième n'est pas connu.
- 3- S'il existe des antécédents de syndrome drépanocytaire majeur dans la famille.
- 4- S'il existe un doute pour les critères 1, 2, 3.

Figure 1 Organigramme de la structure nationale du dépistage néonatal de la drépanocytose en France en 2012 / Figure 1 Flowchart of the national neonatal screening structure for sickle cell disease in France in 2012



à Marseille, un à Pointe-à-Pitre (Guadeloupe) et un à Fort-de-France (Martinique).

Techniques utilisées

L'hémoglobine est éluée à partir d'un disque de 3 mm de diamètre prélevé sur une des gouttes de sang séché, selon un protocole analytique adopté par les six laboratoires. La technique de première intention était l'isoélectrofocalisation (IEF) [11] sur un support de gel d'agarose (Perkin-Elmer), une deuxième technique étant indispensable pour confirmer la présence d'une hémoglobine anormale ou un résultat considéré comme suspect. Après évaluation de plusieurs nouvelles techniques, l'AFDPHE a opté pour plusieurs combinaisons de techniques en fonction de l'équipement des différents laboratoires :

- soit l'IEF sur un support de gel d'agarose (Perkin-Elmer) + chromatographie liquide haute pression par échange de cations (CLHP) Variant nbs Bio Rad® ;
- soit la CLHP Variant nbs Bio Rad® + IEF ;
- soit la CLHP Variant nbs Bio Rad + électrophorèse capillaire Sebia® ;
- soit l'électrophorèse capillaire Sebia® + CLHP Variant nbs Bio Rad®.

Gestion des résultats des analyses

L'hémoglobine (Hb) S est aujourd'hui un des traits génétiques les plus fréquents en France. On distingue les formes hétérozygotes (HbA/HbS), habituellement asymptomatiques, des formes homozygotes (HbS/HbS) ou hétérozygotes composites (essentiellement HbS/β⁰thalassémie, HbS/β⁺thalassémie, HbS/HbC, HbS/HbD-Punjab, HbS/HbO-Arab ou HbS/Lepore), qui sont responsables de SDM potentiellement graves sur le plan clinique et hématologique [12].

Les enfants dépistés pour un des génotypes associés à un SDM sont adressés à un centre de référence, qui organise autour de l'enfant un réseau de soins alliant les médecins de proximité (PMI et/ou médecin libéral, centre hospitalier de proximité) et le centre de référence. Les buts majeurs d'une prise en charge précoce sont :

- l'éducation des familles sur l'importance des soins préventifs et la reconnaissance des signes de gravité ;
- la mise en œuvre d'une antibiothérapie quotidienne par pénicilline orale et de la vaccination antipneumococcique ;
- l'instauration à partir de l'âge de 12-18 mois d'un examen annuel par Doppler transcrânien, en prévention des accidents vasculaires cérébraux.

Il faut tenir compte, pour beaucoup de familles, des représentations culturelles de la maladie, restaurer un projet de vie pour leur enfant et les faire adhérer à l'utilité de la prévention.

Lors de la première consultation, le résultat du dépistage doit être confirmé par une analyse de l'hémoglobine sur un prélèvement veineux de l'enfant et des deux parents. Ce prélèvement sera adressé, si possible, au laboratoire qui a effectué le dépistage. Il est indispensable d'étudier l'hémoglobine des parents car la présence d'hémoglobine fœtale à la naissance ne permet pas de différencier un S/S d'un S/β⁰thal ou, par exemple, d'une association S/PHHF (persistance héréditaire de l'hémoglobine F), cette dernière ne nécessitant pas de prise en charge. Ce dépistage ne génère que très peu de faux positifs ; cependant, certains variants du gène β globine, comme l'Hb Hope, peuvent être difficiles à déceler car leur comportement isoélectrique est similaire à celui d'une des fractions de l'Hb fœtale : l'enfant S/Hope, bien que volontiers anémique, n'est pas drépanocytaire. Les faux négatifs, dépistés AS, sont essentiellement dus à une transfusion *a minima* effectuée avant le prélèvement pour dépistage et non signalée, ce qui donne un résultat FAS. Certains enfants

peuvent avoir échappé au dépistage par défaut de ciblage. Selon une étude des centres de référence des anomalies de l'Hb [13], les faux négatifs par échec du ciblage concerneraient 2,1% des enfants SDM en France.

La fiche d'identification du nouveau cas est envoyée à l'AFDPHE, qui établit des statistiques nationales adressées ensuite au financeur, c'est-à-dire la CnamTS.

Quelques caractéristiques épidémiologiques de la drépanocytose en France

En 2010, 292 041 nouveau-nés ont bénéficié du dépistage de la drépanocytose (253 466 nés en métropole et 38 575 dans les DOM) (tableau 2) [14]. Au total, 409 SDM ont été repérés, dont 341 en métropole (247 SS ou S/β⁰thal, 32 S/β⁺thal ou S/β⁺thal, 62 SC). L'incidence moyenne de la drépanocytose en métropole était de 1/743 nouveau-nés testés et de 1/2 364 si on calcule sur l'ensemble des nouveau-nés (figure 2).

En métropole, 31,5% des nouveau-nés ont été ciblés pour dépistage, avec une répartition très hétérogène, le pourcentage allant de 5,5% en Bretagne à 60% en Île-de-France en raison des différences d'origine dans la population parentale (figure 3). Ce pourcentage n'a cessé d'augmenter depuis l'instauration du dépistage (il était de 19% en 2000). Le ciblage reste de bonne qualité car l'incidence dans cette population sélectionnée est aussi forte dans les régions où le pourcentage d'enfants testés est faible : par exemple, l'incidence est de 1/450 en Bretagne, comparable à celle de l'Île-de-France (1/470). La drépanocytose est bien devenue la première maladie dépistée en fréquence. Le tableau 3 présente les fréquences des différents dépistages effectués à 72 heures de vie pour l'année 2010. L'incidence de la drépanocytose dans la population dépistée a été relativement constante entre 2006 et 2010 (tableau 4).

Depuis l'extension du programme à l'ensemble du territoire métropolitain en 2000 (figure 4), l'incidence globale est de 1/784 (3 520 SDM dépistés sur 2 759 964 nouveau-nés testés) avec d'importantes variations régionales : de 1/518 en Île-de-France à 1/4 679 en Languedoc-Roussillon. Parmi les nouveau-nés atteints de SDM recensés, 70% résident en Île-de-France.

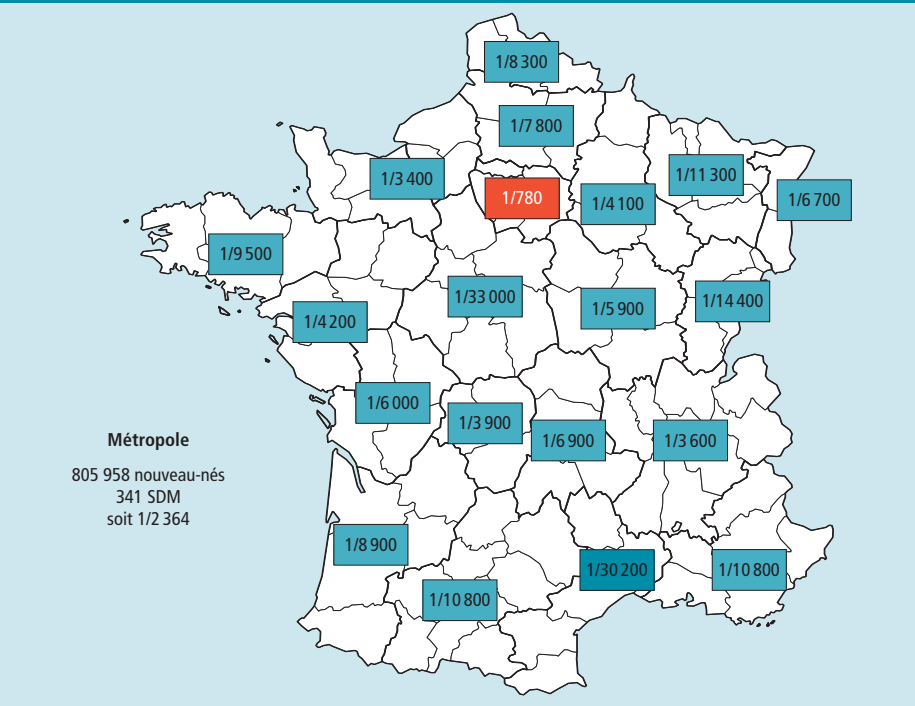
D'autres anomalies génétiques, qui peuvent nécessiter une consultation médicale, le phénotype suggérant une autre pathologie liée à l'hémoglobine et une prise en charge médicale, sont repérées par ce dépistage. Ainsi, la β⁰thalassémie majeure est une hémoglobinopathie grave non

Tableau 2 Bilan du dépistage néonatal de la drépanocytose, France, 2010 / Table 2 Situation of neonatal screening for sickle cell disease, France, 2010

| | Nombre de tests | Syndromes drépanocytaires majeurs 1/714 | Hétérozygotes | |
|-----------|-----------------|--|--|-------------|
| | | | AS 1/33 | AC 1/129 |
| Métropole | 253 466 | 341 | 6 915 | 1 829 |
| DOM | 38 575 | 68 | 1 985 | 429 |
| | 29 2041 | 409 malades | 8 900 | 2 258 |
| | | | 11 158 transmetteurs sains + 1 250 AE, AD | |

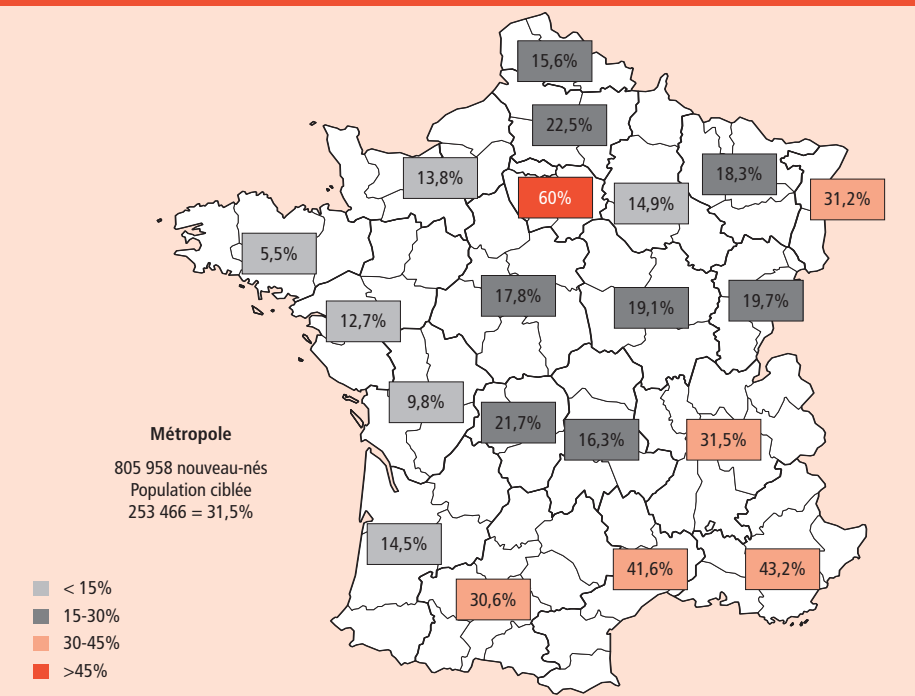
Source : [14].

Figure 2 Incidence de la drépanocytose en population générale en France métropolitaine en 2010 / Figure 2 Incidence of sickle cell disease in the general population in metropolitan France in 2010



Source : [14].

Figure 3 Pourcentage de la population ciblée en France métropolitaine en 2010 / Figure 3 Percentage of the target population in metropolitan France in 2010



Source : [14].

SDM et qui nécessite une prise en charge (3 nouveau-nés atteints en 2010 par exemple). Les C/ β^0 thalassémies et les E/ β^0 thalassémies nécessitent aussi une prise en charge. En revanche, il n'y a pas de méthode suffisamment spécifique pour dépister les β thalassémies hétérozygotes.

L'incidence est particulièrement élevée dans les DOM : 68 SDM y sont nés en 2010 (46 SS ou S/ β^0 thal, 2 S/ β^+ thal ou S/ β^0 thal, 20 S/C), soit une incidence de 1/567. En reprenant l'ensemble des SDM dépistés depuis le début du programme, on trouve l'incidence la plus élevée en Guyane (1/227), puis Guadeloupe (1/297), Martinique

(1/343), Mayotte (1/633) et, loin derrière, la Réunion (1/4551), reflet de différences fondamentales d'origine des populations.

Les techniques de dépistage utilisées permettent de mettre en évidence les hétérozygotes, qui n'ont aucune manifestation clinique de SDM, sauf exception. En 2010, 8900 enfants de génotype AS et 2 092 de génotype AC ont été identifiés par le dépistage. Ces nouveau-nés ne sont pas malades et n'ont aucun bénéfice direct à avoir été dépistés. Cependant, il est légitime que les familles soient informées de ce résultat, même si cette annonce entraîne parfois une

inquiétude, en partie apaisée par les explications fournies dans le document « Être hétérozygote... et alors ? » co-expédié avec le courrier de signalement². L'étude des parents est alors réalisée chez ceux qui le souhaitent. Une information et un conseil génétique bien compris peuvent permettre à un couple de porteurs du trait S, dépisté secondairement au dépistage de leur nouveau-né, de choisir d'avoir un autre enfant, mais en connaissance du risque. Actuellement, au moins 70% des parents qui ont eu un enfant atteint n'avaient pas connaissance du risque.

L'information aux parents de nouveau-nés hétérozygotes est délivrée de manière très hétérogène et il n'existe pas d'enquête permettant de savoir si elle est même donnée. Le premier Centre d'information et de dépistage de la drépanocytose (CIDD) a été ouvert à Paris en décembre 2006, spécifiquement dédié à l'information sur cette maladie, et notamment à destination des parents d'un nouveau-né hétérozygote.

Dépistage de la drépanocytose : systématique ou ciblé ?

Les populations à risque pour la drépanocytose sont originaires des zones d'endémie palustre (Afrique subsaharienne) et, depuis les XVII^e et XVIII^e 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.

Deux modalités d'application du dépistage sont possibles dans les pays non-endémiques où vivent de nombreuses personnes à risque :

- le **dépistage systématique ou universel** [15;16]. Les États-Unis et l'Angleterre sont les premiers pays à l'avoir mis en place. Au Brésil [17], il est pratiqué dans deux régions et dans des localités sélectionnées. En France, seuls les DOM bénéficient de ce mode de dépistage. En 2009 en Belgique, Bruxelles organisait depuis plus de 10 ans, et Liège depuis 5 ans, un dépistage systématique à partir de sang de cordon [18]. Suite à l'installation sur son territoire de groupes de migrants venant de régions à risque élevé, le dépistage systématique des hémoglobinopathies a démarré aux Pays-Bas le 1^{er} janvier 2007 [19] ;

- le **dépistage ciblé** tel qu'il est réalisé actuellement en France métropolitaine depuis 1995.

La modalité ciblée de dépistage fait actuellement débat chez les professionnels impliqués. Il était d'ailleurs prévu dans le deuxième Plan maladies rares (2010-2014) d'expérimenter en 2011, en Île-de-France, un dépistage universel de la drépanocytose, en lien avec l'AFDPHE. Cette expérimentation devait permettre de mieux déterminer les limites du dépistage ciblé, en termes de nombre d'enfants malades ou hétérozygotes ayant échappé au dépistage.

Plusieurs études [20;21] s'accordent sur le fait qu'un dépistage systématique réalisé dans des régions à faible incidence de drépanocytose reviendrait plus cher, par malade dépisté, qu'un

² Consultable à l'adresse : http://www.afdphe.org/ewb_pages/d/doc_informations.php

Tableau 3 Bilan des maladies dépistées en période néonatale en France en 2010 / Table 3 Inventory of diseases detected during the neonatal period in France in 2010

| | Nombre | Fréquence |
|--|------------|----------------|
| Hyperphénylalaninémie | 56 | 1/15 238 |
| Hypothyroïdie congénitale | 298 | 1/2 864 |
| Hyperplasie congénitale des surrénales | 51 | 1/16 732 |
| Mucoviscidose | 138 | 1/5 989 |
| Drépanocytose | 409 | 1/2 364 |

Source : [14].

Tableau 4 Drépanocytose : évolution du dépistage 2006-2010, France / Table 4 Sickle cell disease: trends in screening from 2006 to 2010, France

| | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 |
|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Métropole | | | | | |
| Nouveau-nés testés | 214 181 | 223 964 | 235 905 | 242 673 | 253 466 |
| Incidence globale | 1/2 749 | 1/2 415 | 1/2 694 | 1/2 527 | 1/2 343 |
| Incidence ciblée | 1/752 | 1/687 | 1/794 | 1/773 | 1/737 |
| DOM | | | | | |
| Nouveau-nés testés | 39 486 | 39 094 | 40 274 | 39 268 | 38 556 |
| Incidence globale | 1/439 | 1/698 | 1/629 | 1/441 | 1/567 |
| Total France | | | | | |
| Nouveau-nés testés | 252 828 | 263 114 | 276 134 | 281 982 | 292 041 |
| Incidence globale | 1/2 249 | 1/2 065 | 1/2 352 | 1/2 089 | 1/2 086 |
| Incidence ciblée | 1/674 | 1/650 | 1/765 | 1/700 | 1/714 |

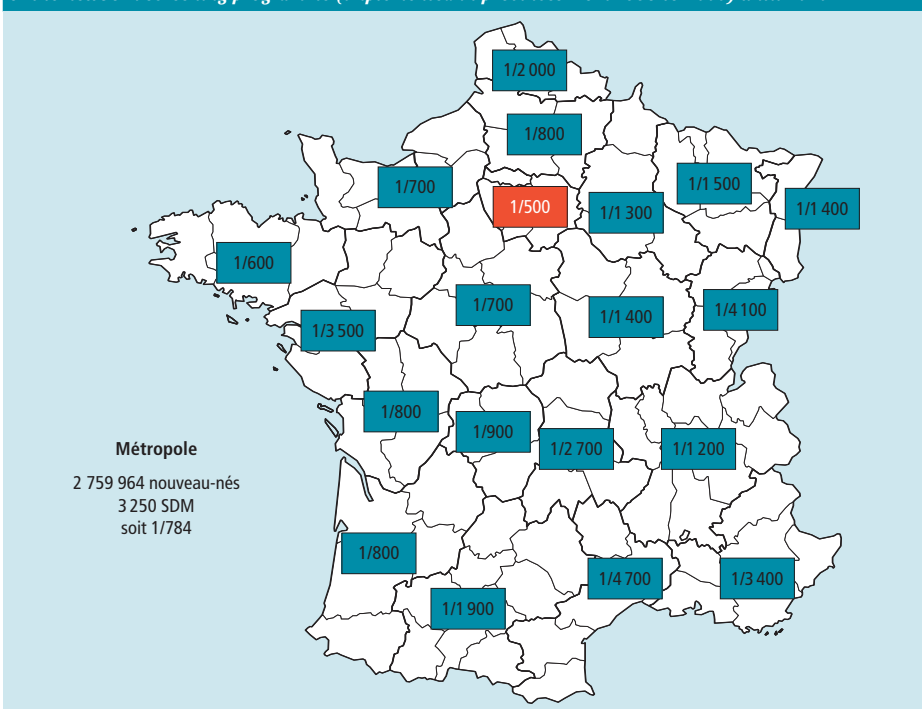
Source : [14].

dépistage ciblé sur des enfants appartenant à un groupe à haut risque identifié par son origine ethnique. La question se pose alors de la primauté des règles éthiques sur les considérations économiques.

Est-il possible de recourir à la seule notion d'origine géographique/ethnique pour évaluer un risque génétique ? 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. 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. Dans le passé, le DNN des hémoglobinopathies aux États-Unis et au Royaume-Uni était souvent sélectif, ciblé vers les femmes de certains groupes ethniques ou restreint à des zones fortement peuplées de groupes ethniques minoritaires. Actuellement, le dépistage des hémoglobinopathies est

Figure 4 Incidence de la drépanocytose en population ciblée en France métropolitaine depuis le début du programme de dépistage néonatal (mis en place en région de 1995 à 2000) jusqu'en 2010 / Figure 4 Incidence of sickle cell disease in the target population in metropolitan France since the beginning of the newborn screening programme (implemented in provinces from 1995 to 2000) until 2010



Source : [14].

universel dans ces deux pays et les programmes de ces actions de santé publique considèrent que chaque individu présente potentiellement un risque d'être porteur de variant de l'Hb, et ce quel que soit son patrimoine génétique.

En France, dans les AR, le personnel doit découper à partir du carton de prélèvement les deux taches destinées au diagnostic de la drépanocytose : le coût de ce travail à grande échelle ne doit pas non plus être sous-estimé dans les études médico-économiques.

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 considérations d'équité, de la perception de générer potentiellement une stigmatisation des parents, de la possibilité de manquer des enfants atteints par erreur de ciblage (toujours dramatique), de la conviction de la difficulté et de l'inconfort à déterminer l'ethnie des parents ou à trier les prélèvements à risque de drépanocytose [21]. 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 [22]. Conscient de cette question éthique de ciblage, le ministère de la Santé français a saisi en 2012 la Haute Autorité de santé afin d'étudier la faisabilité médico-économique d'un dépistage appliqué à l'ensemble de la population métropolitaine.

Références

- [1] Lena-Russo D, North ML, Girot R. Épidémiologie des maladies génétiques de l'hémoglobine en France métropolitaine. Rev Prat. 1992;42(15):1867-72.
- [2] Moatti JP, Le Galès C, Lena D, Orsini A. Évaluation coût-efficacité du dépistage scolaire des anomalies héréditaires de l'hémoglobine : une étude prospective dans les Bouches-du-Rhône, dépistage scolaire des hémoglobines. Rev Epidemiol Santé Publique. 1988;36(6):395-408.
- [3] Le Galès C, Galactéros F. Analyse économique du dépistage néonatal de la drépanocytose en France métropolitaine. Rev Epidemiol Santé Publique. 1994;42(6):478-92.
- [4] Powars DR. Natural history of sickle cell disease: the first ten years. Semin Hematol. 1975;12(3):267-85.
- [5] Rodgers DW, Clarke JM, Cupdore L, Ramlal AM, Sparke BR, Serjeant GR. Early deaths in Jamaican children with sickle cell disease. Br Med J. 1978;1(6126):1515-6.
- [6] 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.
- [7] Consensus Conference. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. Jama. 1987;258(9):1205-9.
- [8] Monplaisir N, Cassius de Linval JC, Sellaye M, Galactéros F, Braconnier F, Beuzard Y, et al. Detection of haemoglobinopathies at birth, using isoelectric focalization. Nouv Presse Med. 1981;10(38):3127-30.
- [9] Girot R, Galactéros F, Lena-Russo D, Maier-Redelsperger M, Bardakdjian-Michau J, Mattei M. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France métropolitaine. Colloque Drépanocytose et santé publique. Centre international de l'enfance (CIE)-Inserm, 15-16 octobre 1990. Actes du colloque. Paris: Inserm; 1991. pp. 21-30.

[10] Bardakdjian-Michau J, Guilloud-Bataille 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.

[11] Galactéros 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):1068-7.

[12] Nagel RL, Steinberg MH. Genetics of the β s gene: origins, genetic epidemiology, and epistasis in sickle cell anemia. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL (eds). *Disorders of haemoglobin*. Cambridge: Cambridge University Press 2001:711-55.

[13] 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.

[14] Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Bilan d'activité 2010. Paris: AFDPHE; 2010. 96 p. Disponible à : http://www.afdphe.org/ewb_pages/a/administration-1347.php

[15] Streetly A, Latinovic R, Henthorn J. Positive screening and carrier results for the England-wide universal newborn sickle cell screening programme by ethnicity and area for 2005-07. *J Clin Pathol*. 2010;63(7):626-9.

[16] Streetly A, Latinovic R, Hall K, Henthorn J. Implementation of universal newborn bloodspot screening for sickle cell disease and other clinically significant haemoglobinopathies in England: screening results for 2005-7. *J Clin Pathol*. 2009;62(1):26-30.

[17] Bezerra MA, Santos MN, Araújo AS, Gomes YM, Abath FG, Bandeira FM. Molecular variations linked to the grouping of beta- and alpha-globin genes in neonatal patients with sickle cell disease in the State of Pernambuco, Brazil. *Hemoglobin*. 2007;31(1):83-8.

[18] Gulbis B, Cotton F, Ferster A, Ketelslegers O, Dresse MF, Rongé-Collard E, et al. Neonatal haemoglobinopathy screening in Belgium. *J Clin Pathol*. 2009;62(1):49-52.

[19] Giordano PC. Starting neonatal screening for haemoglobinopathies in The Netherlands. *J Clin Pathol*. 2009;62(1):18-21.

[20] Grosse SD, Olney RS, Baily MA. The cost effectiveness of universal versus selective newborn screening for sickle cell disease in the US and the UK: a critique. *Appl Health Econ Health Policy*. 2005;4(4):239-47.

[21] 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.

[22] Giordano PC. Prospective and retrospective primary prevention of hemoglobinopathies in multiethnic societies. *Clin Biochem*. 2009;42(18):1757-66.

Études descriptives de la mortalité et des hospitalisations liées à la drépanocytose en France

Florence Suzan, Annie-Claude Paty (annie-claude.paty@ars.sante.fr)

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

Introduction – Dans le cadre des plans nationaux maladies rares 2005-2008 et 2011-2014, les bases du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) et des séjours hospitaliers du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) ont été explorées séparément afin de produire des indicateurs épidémiologiques sur la drépanocytose.

Matériel-méthodes – L'analyse de mortalité porte sur les décès survenus chez les individus résidant et décédés en France métropolitaine et dans les DOM, de 1981 à 2005. L'analyse des hospitalisations porte sur la période 2004-2009.

Résultats – Le nombre de décès annuels augmente régulièrement, de 13 par an en moyenne en 1981-1985 à 40 par an en 2001-2005, l'Île-de-France et les départements d'outre-mer concentrant 70% des effectifs de décès. Sur la période 2004-2009, 7 355 patients porteurs de drépanocytose ont été hospitalisés en moyenne tous les ans, avec une augmentation moyenne du nombre d'hospitalisations de 3,5% par an.

Discussion-conclusion – Une augmentation du nombre de décès et d'hospitalisations liées à la drépanocytose est observée, sans que la part due à l'augmentation du nombre de patients puisse être précisément évaluée. Malgré les limites de ces deux bases de données, leur exploitation dans le cadre d'une maladie rare apparaît prometteuse.

Sickle-cell disease related-mortality and hospitalizations in France: descriptive studies

Introduction – Under the French Rare Diseases National Plans 2005-2008 and 2011-2014, the national databases of the Epidemiology Centre on the Medical Causes of Death (CépiDC) and the French Hospital Information System (PMSI) were explored separately to produce epidemiological indicators on sickle cell disease.

Material-methods – The mortality analysis covers deaths among individuals who lived and died in France, including overseas territories, between 1981 and 2005. The hospitalization rate analysis covers the 2004-2009 period.

Results – The number of annual deaths increases regularly, from 13 per year on average in 1981-1985 to 40 per year in 2001-2005, 70% of them occurring in the Paris surrounding region and French overseas territories. Over the period 2004-2009, 7,355 patients with sickle-cell disease are cared for every year on average, with a number of hospitalizations increasing 3.5% per year on average.

Discussion-conclusion – An increase of the number of deaths and hospitalizations due to sickle cell disease is observed, but the part due to the increase of the number of patients can not be precisely assessed. Despite the limitations of these two national databases, their exploitation for a rare disease seems interesting.

Mots-clés / Keywords

Mortalité, hospitalisation, drépanocytose, PMSI-MCO, France / Mortality, hospitalization, sickle-cell disease, hospital discharge data, France

Introduction

Dans le cadre des plans nationaux maladies rares (PNMR) 2005-2008 et 2011-2014 [1;2], l'Institut de veille sanitaire (InVS) est chargé de produire des indicateurs de surveillance épidémiologique de maladies rares. L'exploration de la base du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et de la base nationale des séjours hospitaliers du programme de médicalisation des systèmes

d'information (PMSI) a montré la faisabilité d'utiliser ces deux sources d'information. La drépanocytose, maladie génétique se caractérisant par une hémolyse chronique, a été une des premières maladies rares étudiées du fait de sa prévalence élevée parmi les maladies rares, de son impact en termes de santé publique et de l'existence d'un dépistage néonatal, systématique dans les départements d'outre-mer (DOM) et ciblé en métropole. En effet, les populations à risque sont en France majoritairement originaires des Antilles et de l'Afrique subsaharienne.

Matériel-méthodes

Source de données

Les deux bases de données utilisées ont été explorées séparément. Les deux études menées sont donc distinctes.

Le CépiDc procède à la codification des causes de décès mentionnées sur les certificats de décès. Il attribue à chaque maladie un code de la classification internationale des maladies (CIM) et sélectionne la cause initiale de décès, c'est-à-dire

celle qui a déclenché l'évolution morbide conduisant directement au décès. Les autres causes de décès sont retenues comme causes associées, c'est-à-dire comme une maladie ou un état morbide important, ayant contribué au décès mais sans l'avoir provoqué.

Les données sur les hospitalisations sont issues du PMSI, base nationale des séjours hospitaliers.

Les codes CIM sélectionnés sont ceux issus de la 9^e version de la classification utilisée jusqu'en 1999 (282.5 : drépanocytose latente ; 282.6 : drépanocytose manifeste) puis ceux de la 10^e révision (CIM10) à partir de 2000 (D57.0 : anémie à hématies falciformes avec crises (maladie Hb-SS avec crises)) ; D57.1 : anémie à hématies falciformes sans crises ; D57.2 : affections à hématies falciformes hétérozygotes doubles¹ ; D57.3 : trait de la maladie des hématies falciformes et D57.8 : autres affections à hématies falciformes.

Analyse

Mortalité liée à la drépanocytose

L'analyse porte sur les décès survenus de 1981 à 2005 chez les individus résidant et décédés en France métropolitaine et dans les DOM, que la drépanocytose soit codée en cause initiale du décès ou en cause associée. Cette analyse, dite « en cause multiple », prend mieux en compte le poids global de la pathologie étudiée. Les effectifs étant faibles, les taux brut de mortalité ont été calculés sur une période de cinq ans, et les intervalles de confiance calculés selon la loi de Poisson ou loi des événements rares.

Description des hospitalisations liées à la drépanocytose

L'analyse porte sur tous les séjours, hospitalisations et séances, comportant en diagnostic principal (DP), relié (DR) ou associé (DA), un diagnostic de drépanocytose, pour les patients résidant en France métropolitaine, aux Antilles et à la Réunion sur la période 2004 à 2009 (hors Guyane).

À la différence de l'étude sur la mortalité, le code « D57.3 : trait de la maladie des hématies falciformes » n'a pas été retenu, car la continuité avec les codes CIM9 ne s'imposait pas dans cette analyse portant sur une période plus récente.

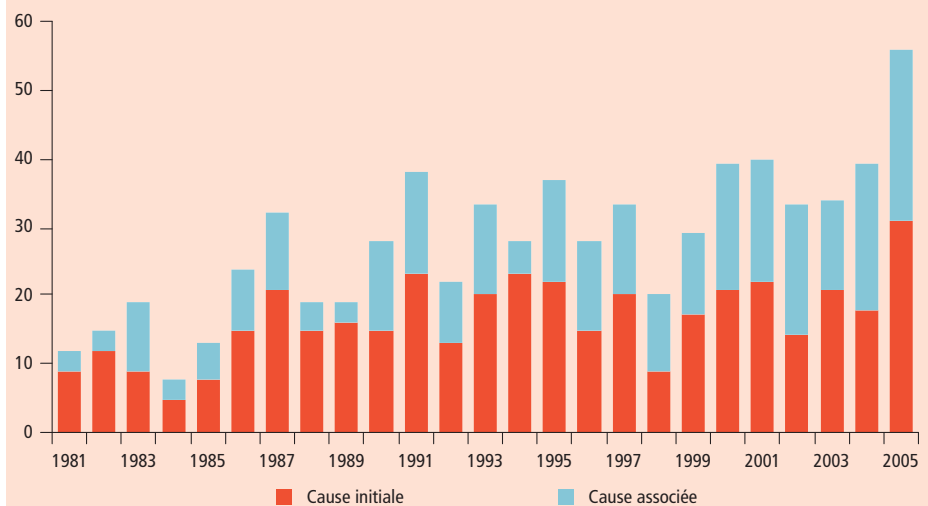
Le taux annuel d'hospitalisations (hors séances) prend en compte l'ensemble des hospitalisations réalisées au cours de l'année. Le taux annuel de patients hospitalisés est calculé après chaînage (procédure faisant le lien entre les hospitalisations d'un même patient) et se rapporte donc au nombre de patients hospitalisés par an, quel que soit leur nombre d'hospitalisations. Ces deux taux sont standardisés sur la population Insee 2006. Afin de quantifier les tendances au cours du temps, des pourcentages de variation annuelle moyenne sont estimés selon un modèle de régression de Poisson.

Les analyses ont été réalisées sur SAS® v9.1.

La méthodologie détaillée de l'étude est accessible à l'adresse : http://www.invs.sante.fr/surveillance/maladies_rares/index.htm

¹ La β -thalassémie à hématies falciformes est incluse dans le code D57.2 depuis 2006.

Figure 1 Évolution des effectifs de décès liés à la drépanocytose entre 1981 et 2005, France entière / Figure 1 Trends in the number of sickle-cell disease related deaths between 1981 and 2005, France, including overseas territories



Source : CépiDc 1981-2005, InVS 2011.

Résultats

Mortalité liée à la drépanocytose

Entre 1981 et 2005, 698 décès liés à une drépanocytose, sans prédominance de sexe, sont survenus en France, dont 414 cas (59,3%) pour lesquels la drépanocytose est retenue en cause initiale (figure 1). Le nombre de décès annuels augmente régulièrement, de 13 par an en moyenne en 1981-1985 à 40 par an en 2001-2005, cette augmentation portant notamment sur les décès avec drépanocytose notifiée en cause associée.

Le taux de mortalité brut France entière est de 0,65 décès par million d'habitants (IC95% [0,56-0,75]) sur la période 2001-2005. Une grande hétérogénéité est constatée entre les quatre DOM (tableau 1) : l'Île-de-France (IdF) et les DOM concentrent 70% des effectifs de décès, dont 28% des décès en IdF et 31% aux Antilles.

En analyse en cause multiple, l'âge médian au décès recule régulièrement, passant de 18 ans en 1981-1985 à 36 ans (34 ans chez l'homme, 38 ans chez la femme) en 2001-2005. Une diminution significative de la part des décès de moins de 24 ans est ainsi observée : de 63% en 1981-1985 elle est passée à 28% en 2001-2005, tandis que le pourcentage de décès des 25-44 ans a augmenté de 16% à 37% et celui des 45-59 ans de 10 à 21%.

Parmi les 241 décès liés à la drépanocytose en 2001-2005, les causes initiales de décès sont la drépanocytose (n=127), une maladie de l'appareil

circulatoire (n=23, dont 7 maladies vasculaires cérébrales), une maladie digestive (n=16), une maladie infectieuse (n=14), une maladie de l'appareil respiratoire (n=7) et une complication de la grossesse et de l'accouchement dans 3 cas.

Hospitalisations liées à la drépanocytose

Sur la période 2004-2009, 7 355 patients porteurs de drépanocytose ont été pris en charge en hospitalisation en moyenne tous les ans (figure 2), ce qui représente environ 23 000 hospitalisations (77%) et séances (23%) par an.

Le taux annuel de patients hospitalisés est passé de 9,7 patients pour 100 000 habitants en 2004 à 13,8 pour 100 000 en 2009, soit une augmentation de 6,8% (IC95% [4,9-8,7]) par an, alors que le taux d'hospitalisations a augmenté de 24,7 hospitalisations pour 100 000 habitants en 2004, à 30,6 hospitalisations pour 100 000 en 2009, soit une augmentation moyenne du nombre d'hospitalisations de 3,5% (IC95% [1,7-5,2]) par an.

La drépanocytose est codée en DP dans 47% des cas, en DR dans 24% et en DA dans 29% des cas.

Les codes D57.0, D57.1 et D57.2 de la CIM10 concernent respectivement 53,2%, 31,7% et 6,4% des hospitalisations.

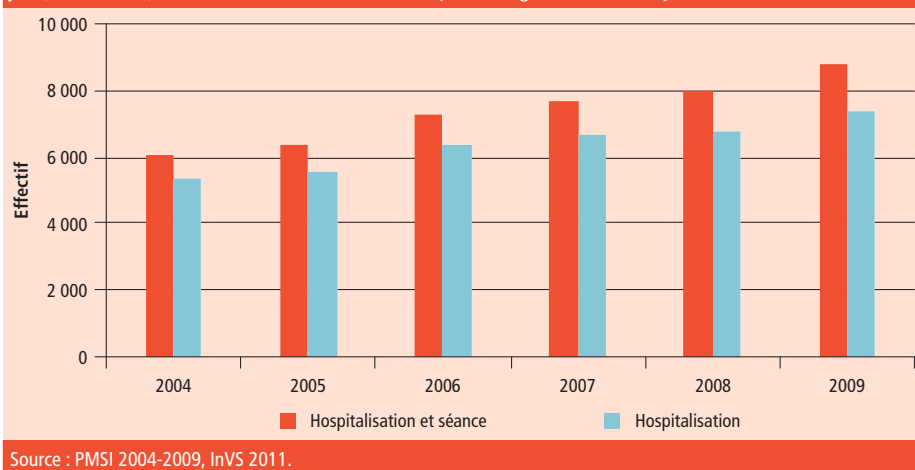
L'IdF regroupe 56% des personnes atteintes de drépanocytose hospitalisées pour séjour ou séance, en raison de la population à risque de

Tableau 1 Distribution régionale des décès liés à la drépanocytose pendant la période 2001-2005, France entière (analyse en cause multiple) / Table 1 Regional distribution of sickle-cell disease related deaths in 2001-2005, France (multiple cause analysis)

| Région | Total des décès sur 5 ans | Nombre moyen annuel de décès | Taux brut de mortalité (par millions d'habitants) | IC à 95% |
|----------------|---------------------------|------------------------------|---|---------------|
| Île-de-France | 57 | 11,4 | 1,01 | [0,76-1,31] |
| Martinique | 37 | 7,4 | 18,87 | [13,29-26,02] |
| Guadeloupe | 26 | 5,2 | 11,87 | [7,75-17,39] |
| Guyane | 12 | 2,4 | 12,75 | [6,59-22,26] |
| La Réunion | 8 | 1,6 | 2,11 | [0,91-4,16] |
| France entière | 202 | 40,4 | 0,65 | [0,56-0,75] |

Source : CépiDc 2001-2005, InVS 2011.

Figure 2 Évolution du nombre de patients drépanocytaires hospitalisés par an, 2004-2009, France et DOM (sauf Guyane) / Figure 2 Trends in the number of patients with sickle-cell disease hospitalized per year, 2004-2009, France and overseas territories (excluding French Guiana)



cette région (tableau 2). Dans les DOM, ce sont les Antilles qui ont les pourcentages les plus élevés de séjours.

Le sex-ratio des hospitalisations varie selon l'âge : il est de 1,2 chez les moins de 20 ans et s'inverse au delà, à 0,6, les hospitalisations devenant alors plus fréquentes chez les femmes.

L'âge médian au moment de l'hospitalisation est de 15 ans chez les hommes et de 21 ans chez les femmes et ne varie pas entre 2004 et 2009. Un peu plus de 65% des séjours sont effectués avant l'âge de 25 ans.

Sur un suivi de 12 mois, les personnes atteintes de drépanocytose sont hospitalisées en moyenne 3 fois, sans évolution au cours de la période étudiée : près de 60% d'entre elles ont été réadmis au moins 1 fois au cours des 12 mois qui ont suivi leur première hospitalisation, 25% plus de 2 fois et 5% plus de 7 fois.

La durée des hospitalisations est courte, avec 57% des hospitalisations d'une durée inférieure ou égale à 2 jours, dont 37% sont inférieures à 24 heures. La durée moyenne de séjour sur 12 mois est de 3,7 jours, tous motifs d'hospitalisation confondus. La durée cumulée des séjours sur 12 mois est de près de 10 jours en moyenne : elle est de 11 jours chez les 15-24 ans, 10 jours chez les 25-49 ans, 9 jours chez les 1-14 ans et les plus de 50 ans, et 6 jours chez les enfants de moins d'un an.

Discussion-conclusion

La qualité du codage CIM est un enjeu majeur pour analyser les maladies rares à partir de bases de données. Dans le cadre de la drépanocytose, l'évolution de la CIM9 vers la CIM10 s'est effectuée sans réelle continuité. La CIM9 privilégie le phénotype avec une terminologie ne permettant pas de distinguer, dans le code « drépanocytose latente », les porteurs sains des formes homozygotes sans crise. Ainsi, pour l'analyse de la mortalité qui couvre une longue période de 25 ans, le code D57.3 de la CIM10 correspondant au trait drépanocytairre a dû être conservé afin d'assurer la comparabilité avec les données plus anciennes. En revanche, la période d'étude récente de l'analyse des hospitalisations a permis d'exclure les porteurs sains.

La CIM10 spécifie, en revanche, à la fois le génotype et/ou le phénotype, avec cependant une ambiguïté sur le code D57.1. En 2006, une mise à jour de cette classification a inclus la drépanocytose hétérozygote composite S/β-thalassémie dans le code déjà existant D57.2.

Pour toutes ces raisons, les analyses portent sur la drépanocytose sans distinction de forme. Le repérage de la drépanocytose par l'intermédiaire des crises vaso-occlusives, symptomatologie qui lui est spécifique et qui marque son évolution,

aurait été intéressante mais n'a pas été possible du fait de l'absence de code CIM spécifique.

Dans le cadre de cette étude effectuée à une échelle nationale, le retour au dossier du patient n'a pas été envisagé, l'objectif initial étant d'exploiter les bases de données disponibles pour le compte de maladies rares. Par ailleurs, la base nationale du PMSI est anonymisée.

Le nombre annuel de décès liés à la drépanocytose, quoique faible, augmente régulièrement en France entre 1981 et 2005. Cette augmentation peut être expliquée par le sous-diagnostic de la drépanocytose avant la mise en place du dépistage ciblé en 1995, la non-prise en compte dans la base du Cépidec avant 1998 des résidents DOM décédant en métropole, l'augmentation de la population à risque due aux flux migratoires et l'évolution du certificat de décès. En effet, celui-ci a été modifié après 1997, avec la possibilité de saisir l'ensemble des causes associées au décès (la drépanocytose est plus souvent codée en cause associée après 2000 - figure 1), la mise en place d'un système automatisé de codage et le passage à la CIM10.

L'âge médian au décès a doublé en 20 ans : ce recul de 18 ans à 36 ans témoigne de la meilleure prise en charge des personnes atteintes de drépanocytose et est notamment le reflet de la diminution importante de la mortalité infantile ces dernières décennies [3]. O. Platt et coll. observent, dans une cohorte de plus de 3 700 patients inclus dans les années 1980 aux États-Unis, un âge médian au décès de 42 ans chez les hommes et 48 ans chez les femmes [4]. Une différence de sexe est également retrouvée dans les données présentées ici. Dans la cohorte de 141 patients américains de D. Darbari et coll. suivis entre 1976 et 2001, l'âge moyen au décès est de 36 ans [5]. Il est à noter que ces indicateurs sont issus de cohortes hospitalières, alors que ceux produits dans la présente étude sont basés sur des données en population générale.

L'analyse des données du PMSI est soumise, elle aussi, à des précautions d'interprétation. Afin d'estimer la prévalence, nous avons sélectionné la drépanocytose aussi bien en DP qu'en DR et DA, pour inclure toutes les personnes atteintes de drépanocytose. Cette sélection ne permet donc pas de connaître la prise en charge spécifique de la maladie, mais couvre toutes les hospitalisations chez des patients drépanocytaires, même celles qui ne sont pas liées directement à cette pathologie.

L'augmentation moyenne du nombre d'hospitalisations de 3,5% par an semble pouvoir être expliquée par une augmentation du nombre de patients, car le nombre d'hospitalisations par patient sur 12 mois reste stable tout au long des six années étudiées. Ceci est corroboré par le nombre de cas inscrits en affection de longue durée (ALD) qui augmente également (7 818 en 2007, 8 965 en 2009 ; source : CnamTS/RSI/MSA).

La prévalence hospitalière annuelle, c'est-à-dire le nombre de patients hospitalisés au moins une fois par an, est de 8 742 en 2009, nombre très proche de celui des patients suivis en ALD cette même année. De même, le nombre d'enfants de moins de 2 ans identifiés dans le PMSI (n=1 481) est proche du nombre d'enfants dépistés par l'Association

Tableau 2 Distribution des séjours hospitaliers liée à la drépanocytose par région de domicile, 2004-2009, France et DOM (sauf Guyane) / Table 2 Distribution of hospital stays related to sickle-cell disease per region of residence, 2004-2009, France, including overseas territories (except French Guiana)

| | Distribution par région de domicile | Pourcentage des cas hospitalisés dans la région de domicile | Taux d'hospitalisation pour 100 000 habitants |
|------------------------------|-------------------------------------|---|---|
| France Métropolitaine | | | |
| Île-de-France | 56,10% | 98,80% | 111,3 |
| Rhône-Alpes | 3,90% | 97,90% | 14,7 |
| Provence-Alpes-Côte d'Azur | 3,30% | 98,50% | 15,8 |
| Pays-de-Loire | 2,40% | 93,90% | 15,6 |
| Centre | 2,10% | 78,90% | 19,4 |
| Haute-Normandie | 2,00% | 90,50% | 25,9 |
| Autres régions | 14,40% | | 10,5 |
| DOM | | | |
| Martinique | 7,70% | 98,10% | 437,1 |
| Guadeloupe | 6,40% | 97,20% | 356,1 |
| La Réunion | 1,60% | 98,80% | 45,4 |

Source : PMSI 2004-2009, InVS 2011.

française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) (n=1 394 entre 2006 et 2009 [6], soit 6% de cas incidents supplémentaires retrouvés dans le PMSI, dont la couverture est nationale, alors que le dépistage est ciblé aux populations à risque en métropole).

Le calcul de la prévalence sur plusieurs années d'hospitalisation aurait le mérite de s'exonérer de l'hypothèse que les patients sont hospitalisés au moins une fois par an (patients hospitalisés rarement, diagnostiqués à l'âge adulte...). Cet indicateur n'est pas présenté ici car il surestimerait le nombre de patients. En effet, le numéro anonyme du chaînage, qui permet de faire le lien entre deux hospitalisations d'un même patient, est généré à partir du numéro d'assuré social et produit des doublons quand l'assuré passe du statut d'ayant-droit à celui d'ouvrant-droit. *A contrario*, des patients drépanocytaires ne sont jamais hospitalisés et ne peuvent donc être repérés par le PMSI. La prévalence des patients porteurs de drépanocytose reste donc une inconnue à l'heure actuelle en France. Aux États-Unis, la difficulté de son calcul à un niveau national a été soulignée [7].

L'inversion du sex-ratio avec l'âge lors des hospitalisations est probablement expliquée par le suivi rapproché de ces grossesses à risque, nécessitant un suivi régulier et une prise en charge spécifique de l'accouchement [8]. Le meilleur suivi en général des femmes drépanocytaires, le moindre recours à l'hospitalisation chez les hommes lors d'épisodes de crise vaso-occlusive peuvent également l'expliquer.

Les résultats présentés ici constituent les premières études à l'échelle nationale de mortalité et d'hospitalisations liées à la drépanocytose en France. Une augmentation du nombre de décès et d'hospitalisations relatives à cette pathologie est observée au cours du temps, sans que la part due à l'augmentation du nombre de patients puisse être précisément évaluée. Malgré les limites du CépîDc et du PMSI, leur exploitation dans le cadre d'une maladie rare semble prometteuse.

Références

- [1] Plan national maladies rares 2005-2008. Paris : Ministère de la Santé et des Solidarités ; 2005. 45 p. Disponible à : http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2006/doc/plan_national.pdf
- [2] Plan national maladies rares 2011-2014. Qualité de la prise en charge, recherche, Europe : une ambition

renouvelée. Axes, mesures, actions. Paris : Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé ; 2011. 56 p. Disponible à : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_maladies_rares.pdf

[3] Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood*. 2004 ;103(11):4023-7.

[4] Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330(23):1639-44.

[5] Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, Rana S, Gordeuk VR, Castro O. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematol*. 2006;81(11):858-63.

[6] Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Bilan d'activité 2010. Paris: AFDPHE; 2010. 96 p. Disponible à : http://www.afdphe.org/ewb_pages/a/administration-1347.php

[7] Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. *Am J Prev Med*. 2010;38(4 Suppl):S512-21.

[8] Howard J, Oteng-Ntim E. The obstetric management of sickle cell disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(1):25-36.

Encadré – Le Rofsed, un réseau de soins pour la prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant / Box – ROFSED: a healthcare network to improve the management of sickle cell disease in children

Mariane de Montalembert (mariane.demontal@nck.aphp.fr)^{1,2}, Fanny Cavazza², Cathy Gaillard², Anne-Sophie Lelong², Sandrine Mensah², Amélie Perrin², Nathalie Derozier³

1/ Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP ; Université Paris Descartes ; Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, Paris, France

2/ Réseau Rofsed, Paris, France

3/ Agence régionale de santé d'Île-de-France, Paris, France

La drépanocytose nécessite des soins préventifs quotidiens, des vaccins spécifiques, des consultations et examens biologiques et radiologiques réguliers, ainsi que des structures hospitalières permettant la prise en charge en urgence de complications susceptibles de menacer en quelques heures le pronostic vital [1].

Un Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs a été créé en 2005, qui regroupe des sites d'expertise dans huit hôpitaux d'Île-de-France¹.

En 2010, 243 enfants atteints de syndrome drépanocytaire majeur sont nés en région parisienne² et ont été adressés, en fonction de leur maternité de naissance, à l'un des sites d'expertise pédiatrique. Parmi eux, 56 enfants (nés dans les Yvelines, les Hauts-de-Seine et dans certaines maternités de Paris) ont été adressés à l'hôpital Necker. En outre, chaque année, environ 30 enfants drépanocytaires venant d'Afrique consultent à Necker. La file active d'enfants drépanocytaires suivis à Necker compte ainsi 600 à 650 enfants, dont environ 100 vivent dans Paris *intra-muros* et 550 en banlieue. La majorité des patients vivent ainsi à plus d'une heure de trajet du site d'expertise. Ils peuvent être amenés à consulter un médecin proche de leur domicile, alors que la quasi-totalité des praticiens de ville n'a pas été formée à la prise en charge de la drépanocytose.

Le Rofsed : objectifs, statut et moyens

Le Réseau ouest francilien de soins des enfants drépanocytaires (Rofsed) a été créé en 2005 à l'hôpital Necker. Ses buts sont la coordination des soins et l'éducation thérapeutique.

Il s'agit d'une structure de type association Loi de 1901, financée très majoritairement par l'Agence régionale de santé (ARS), ayant passé une convention avec l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris et l'hôpital Necker. L'équipe est composée d'un médecin, une infirmière formatrice, une pharmacienne compétente en éducation thérapeutique, une psychologue, une coordinatrice administrative et une secrétaire.

La coordination des soins

Aujourd'hui, le Rofsed compte 593 patients adhérents. L'inclusion d'un enfant est proposée dès l'annonce du diagnostic. Le réseau organise le circuit de soins avec la désignation des partenaires de soins : le médecin de ville et/ou la PMI, le CH de proximité, le site de Necker se positionnant uniquement comme expert pour les enfants résidant loin. Si la famille a déjà un médecin traitant, Rofsed le contacte pour lui proposer d'adhérer ; sinon, on suggère aux parents de choisir un praticien déjà adhérent au réseau. Seuls 10 à 20% des médecins sollicités acceptent d'adhérer, la majorité craignant une surcharge de travail. Pour le médecin de ville, l'adhésion au Rofsed implique sa présence à des séances de formation organisées près de son cabinet et la tenue d'un dossier médical partagé. En 2011, environ 110 médecins de la région parisienne étaient adhérents du Rofsed, pour moitié des pédiatres et pour moitié des généralistes.

Une fois le médecin choisi, le réseau définit avec la famille le parcours-patient, fait circuler l'information notamment à l'aide d'un dossier médical partagé, homogénéise les conduites thérapeutiques

en référence aux recommandations nationales et s'assure de la qualité du suivi avec des systèmes d'alerte en cas de non-respect du calendrier des visites. La définition du « qui fait quoi » doit être posée dès le début de la prise en charge. En outre, un soutien psychologique, instauré dès l'annonce du diagnostic, est relayé par un suivi avec la psychologue du centre de proximité grâce à l'existence d'un réseau de psychologues hospitalières. À l'âge scolaire, la psychologue guide et accompagne les familles dans les démarches d'orientation scolaire.

Le suivi régulier est fait par les médecins de proximité. Les complications classiques sont traitées par le CH de proximité. Les médecins du CH de proximité s'adressent à ceux de l'hôpital Necker en cas de nécessité d'avis d'expert, d'échange transfusionnel, de chirurgie, parfois de plateau technique très spécialisé. Les intensifications de traitement (traitement par hydroxyurée, transfusions mensuelles, greffe de moelle) sont discutées en commun.

La formation des médecins de ville, par groupes de 6 à 8 au cabinet de l'un d'entre eux, est assurée par des cours interactifs, essentiellement sous forme de discussions de cas cliniques.

Des réunions régulières sont organisées sur les sites avec les CH de proximité ayant signé une convention avec le Rofsed.

L'éducation thérapeutique

Elle est importante pour que les patients comprennent les enjeux des traitements quotidiens fastidieux, discernent les signaux d'alerte devant les conduire dans les unités d'urgence (pâleur extrême, splénomégalie, fièvre élevée...), mais soient aussi rassurés sur leur capacité à gérer leur maladie et pour que, de ce fait, s'atténue leur angoisse de souffrir à nouveau, elle-même génératrice de phénomènes douloureux [2].

Les séances d'éducation thérapeutique, individuelles ou collectives, pour les parents et par groupes de pairs pour les enfants, ont lieu à domicile, dans les locaux du Rofsed et dans les CH de proximité. Les méthodes pédagogiques interactives utilisées sont adaptées à l'âge et au nombre de personnes. Les outils pédagogiques ont été créés par le réseau et sont téléchargeables gratuitement sur le site <http://www.rofsed.fr>.

Perspectives

Une des principales difficultés est l'évaluation objective du service rendu. Il n'existe pas aujourd'hui d'indicateur simple d'évaluation de la qualité de ces pratiques, ni pour le Rofsed ni pour aucun réseau de santé. Une réflexion est en cours avec l'ARS et d'autres réseaux de santé sur l'élaboration d'un référentiel permettant d'en évaluer le rapport coût-bénéfice.

Par ailleurs, une question importante se pose aujourd'hui concernant l'extension du réseau au-delà du secteur géographique initialement défini. L'application de ce mode de travail aux patients adultes est aussi à discuter. Enfin, des partages de moyens et d'expérience avec d'autres réseaux pourraient être envisagés.

Références

[1] De Montalembert M. Management of sickle cell disease in France. *BMJ* 2008; 337: a 1397. doi: 10.1136/bmj.a1397.

[2] Hofmann M, de Montalembert M, Beaucquier-Maccotta B, de Villartay P, Golse B. Post traumatic stress syndrome in children affected by sickle cell disease and their parents. *Am J Hematol*. 2007;82:171-2.

¹ Centre hospitalier intercommunal de Créteil, CHU Trousseau, Bicêtre, Robert Debré, Necker, Tenon, Henri Mondor et Hôpital européen Georges Pompidou.

² Données communiquées par Josiane Bardakdjian, de l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant - AFDPHE)

La drépanocytose dans les départements français d'outre-mer (Antilles, Guyane, la Réunion, Mayotte). Données descriptives et organisation de la prise en charge

Maryse Etienne-Julan (maryse.etienne-julan@chu-guadeloupe.fr)¹, Gisèle Elana², Gylna Loko³, Narcisse Elenga⁴, Tania Vaz⁴, Matthias Muszlak⁵

1/ Centre de référence maladies rares de la drépanocytose aux Antilles-Guyane (CRMRDAG), Unité transversale de la drépanocytose, CHU de Pointe-à-Pitre Abymes ; UMR-S Inserm U 665, Université des Antilles et de la Guyane, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France

2/ CRMRDAG, CHU de Fort-de-France, Martinique, France

3/ CRMRDAG, Centre hospitalier Mangot-Vulcin, Martinique, France

4/ Centre de compétences des maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse (MCGRE) de la Guyane, Centre hospitalier de Cayenne, Guyane, France

5/ Centre de compétences des MCGRE de l'Océan Indien, Centre hospitalier de Mayotte, Mayotte, France

Résumé / Abstract

Introduction – La drépanocytose est une priorité de santé publique dans les départements français d'outre-mer (DOM) avec la mise en place d'un dépistage néonatal (DNN) systématique et d'une prise en charge organisée dès la fin des années 1980. Cet article décrit les données épidémiologiques sur la drépanocytose dans les différents DOM et l'organisation de la prise en charge.

Méthodes – Les données présentées sont issues du rapport 2010 de l'Association française de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), des programmes de médicalisation du système d'information (PMSI) ou des rapports d'activité des différentes structures de prise en charge.

Résultats – L'incidence des syndromes drépanocytaires majeurs à la naissance est de 1/4 551 à la Réunion, 1/633 à Mayotte, 1/343 en Martinique, 1/297 en Guadeloupe et 1/227 en Guyane. La fréquence des porteurs du trait drépanocytair est de 5,2% pour l'ensemble des DOM versus 2,7% pour l'hexagone pour la période 2006-2010. L'évolution de l'organisation de la prise en charge, avec des structures bien identifiées, est présentée pour chacun des départements.

Conclusion – La drépanocytose est une pathologie fréquente dans les DOM, avec des fréquences variables d'un département à l'autre. Les flux migratoires, la non-adhésion au suivi des patients peu ou asymptomatiques, la situation administrative précaire de nombreux patients étrangers, les difficultés géographiques ou de communication sont à l'origine de nombreux perdus de vue.

Sickle cell disease in the French overseas territories (French West Indies, French Guiana, la Reunion, Mayotte): descriptive data and management organization

Introduction – Sickle cell disease is a major public health concern in French overseas territories with the implementation of a systematic neonatal screening and a comprehensive management programme in the 1980s. The present article describes sickle cell related epidemiological data and management organization of the different overseas territories.

Methods – Data were collected from the 2010's annual report of the French Association for Screening and Prevention of Infant Handicaps (AFDPHE) and from the different hospital medical information system or annual reports, including PMSI.

Results – The incidence of major sickle cell disease syndromes at birth was 1/4,551 in la Reunion, 1/633 in Mayotte, 1/343 in Martinique, 1/297 in Guadeloupe, and 1/227 in French Guiana. The overall frequency of AS carriers was 5.2% for all the overseas territories versus 2.7% in mainland France from 2006 to 2010. The development of medical organization and the different management services identified are also presented.

Conclusion – Sickle cell disease is frequent in French overseas territories. Its frequency is variable from one territory to another. Too many patients are lost to follow up due to migratory flows, non compliance to treatment of patients with asymptomatic disease, deprived socioeconomic conditions of foreign patients, and geographical or communication difficulties.

Mots-clés / Keywords

Drépanocytose, départements français d'outre-mer, dépistage néonatal systématique, centre de référence, centres de compétences / Sickle cell disease, French overseas departments, systematic neonatal screening, reference centre, competence centres

Introduction

De par sa haute prévalence, sa mortalité et sa morbidité élevées, la drépanocytose représente un véritable problème de santé publique dans les départements français d'outre-mer (DOM) [1]. 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 indocari-béens, 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. 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. À Mayotte, on retrouve majoritairement des populations d'origine comorienne ou malgache.

La place réelle de la drépanocytose n'a pu être évaluée dans ces régions que lorsque les maladies

infectieuses et infantiles ont été contrôlées. La maladie était jusqu'alors diagnostiquée lors de la survenue de complications spécifiques mettant souvent en jeu le pronostic vital.

Les premières études épidémiologiques relatives aux Antilles françaises datent des années 1980 [2;3]. La drépanocytose occupait alors 10% de l'activité du service de pédiatrie du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Pointe-à-Pitre Abymes et le taux de létalité estimé était de 17% [4]. Ces études ont montré que l'incidence de la drépanocytose est de 1 nouveau-né drépanocytair sur 260 et que 12% de la population était porteuse d'une hémoglobine anormale, avec 9,7% de porteurs du trait S et 2,8% de porteur du trait C [2;3].

Ces travaux ont permis d'une part, la mise en place du dépistage néonatal (DNN) systématique de la drépanocytose en 1984 en Guadeloupe et en Martinique, en 1991 en Guyane française et à la Réunion et en 1992 à Mayotte. Ce DNN est coordonné par des associations régionales affiliées à l'Association française de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) et assuré dès l'origine par des laboratoires locaux

en Guadeloupe et en Martinique (Laboratoire de l'unité transversale de la drépanocytose du CHU de Pointe-à-Pitre Abymes et Laboratoire polyvalent du CH du Lamentin) et par le Laboratoire de dépistage de Lille pour la Guyane, la Réunion et Mayotte. D'autre part, ces travaux ont abouti à la reconnaissance locale de la drépanocytose comme priorité de santé publique.

Depuis la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, la drépanocytose est l'une des 100 priorités nationales de santé publique. Elle est désormais incluse comme priorité dans les plans régionaux de santé publique et les schémas régionaux d'organisation sanitaire des DOM. Dans le cadre du Plan national « maladies rares » 2004-2009, un centre de référence maladies rares de la drépanocytose aux Antilles-Guyane a été labellisé en juillet 2006, d'une part, et deux centres de compétences pour la prise en charge des maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse (MCRGRE), d'autre part, ont été labellisés en 2008, l'un en Guyane et l'autre à la Réunion-Mayotte. Au niveau national, cette politique a permis l'élaboration de protocoles nationaux de diagnostic et de soins

pour les enfants et adolescents drépanocytaires et également pour les adultes [4;5].

Les centres de référence et de compétences ont pour missions l'élaboration de référentiels et de recommandations de pratiques cliniques, la mise en place d'actions d'information et de formation du grand public et des professionnels de santé, l'organisation de filières de soins, la participation à la surveillance épidémiologique et la participation à la recherche sur la pathologie dont ils ont la charge.

Nous présentons ici les données épidémiologiques de la drépanocytose dans les différents départements français d'outre-mer (DOM) et l'organisation de la prise en charge de cette pathologie.

Méthode

Sources de données

L'AFDPHE centralise l'ensemble des données des DNN en France hexagonale et dans les départements et autres collectivités d'outre-mer. Les résultats du DNN de la drépanocytose présentés sont issus du rapport d'activité 2010 de l'AFDPHE [6]. Les incidences calculées concernent uniquement les nouveau-nés testés.

Les données d'activité hospitalière (nombre de patients hospitalisés, d'hospitalisations conventionnelles ou de jour) ont été obtenues à partir des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) des différents centres hospitaliers et transmises par les médecins référents des différentes structures de prise en charge.

Les nombres de patients suivis et de consultations réalisées sont issus des rapports d'activité du centre de référence et des centres de compétences.

Résultats

Dépistage néonatal et épidémiologie de la drépanocytose dans les DOM

Le DNN exhaustif permet de disposer de données épidémiologiques précises sur l'incidence à la naissance de la drépanocytose dans les DOM (tableau 1). La drépanocytose est donc une maladie génétique relativement fréquente dans les départements français d'Amérique et à Mayotte et beaucoup plus rare à la Réunion.

De 2006 à 2010, la fréquence globale des porteurs du trait drépanocyttaire AS était de 5,24% (1 cas sur 19) des nouveau-nés testés sur l'ensemble des DOM, *versus* 2,67% (1 cas sur 37) de ceux testés en France hexagonale où le DNN est ciblé [6]. Dans ce dernier cas, les enfants testés correspondent à 31,5% des nouveau-nés en France hexagonale [6]. En effet, la fréquence de la drépanocytose étant estimée au niveau national comme inférieure à 0,5/1 000 dans la population générale et afin de réduire les coûts du dépistage, il a été décidé de limiter le DNN aux nouveau-nés à risque. Ces derniers ont été définis par le fait qu'au moins un des parents est originaire de zones à haut risque de drépanocytose à savoir, en France hexagonale, essentiellement d'Afrique subsaharienne, d'Afrique du Nord, des DOM et de la région méditerranéenne [7].

Tableau 1 Nombre et incidence des nouveau-nés présentant un syndrome drépanocyttaire majeur dans les départements français d'outre-mer / **Table 1** Number and incidence at birth of newborns with a major sickle cell disease syndrome in the French overseas territories

| DOM | Nombre de nouveau-nés testés | Nombre de malades présentant un syndrome drépanocyttaire majeur (SS, SC, SBthal, SOArab, SDPunjab, ASAntilles) | | | | | Incidence à la naissance |
|----------------------|------------------------------|--|-----|--------|-------|-------|--------------------------|
| | | SS | SC | SBthal | Autre | Total | |
| La Réunion 1990-2010 | 232 086 | 45 | 1 | 5 | 0 | 51 | 1/4 551 |
| Guyane 1992-2010 | 95 918 | 259 | 150 | 13 | 0 | 422 | 1/227 |
| Mayotte 1992-2010 | 91 767 | 145 | 0 | 0 | 0 | 145 | 1/633 |
| Guadeloupe 1985-2010 | 170 010 | 477 | 82 | 13 | 0 | 572 | 1/297 |
| Martinique 1985-2010 | 121 761 | 252 | 80 | 18 | 5 | 355 | 1/343 |
| Sous-total | 711 542 | 1 178 | 313 | 49 | 5 | 1 545 | 1/461 |
| France hexagonale | 2 759 964 | 2 504 | 700 | 307 | 9 | 3 520 | 1/784 |

Source : données de l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE).

Organisation de la prise en charge et files actives

Aux Antilles

En 1990, les autorités sanitaires départementales de Guadeloupe reconnaissent la drépanocytose comme priorité de santé publique. En Martinique, le CH du Lamentin a développé, depuis de longues années, les soins aux drépanocytaires dans les services hospitaliers et dans une structure associative, le Centre d'accueil et de recherche pour la drépanocytose.

Dans chacun de ces deux départements, un centre intégré de la drépanocytose a été créé (en 1990 en Guadeloupe [8], en 1999 en Martinique) afin de mettre en place un programme global coordonné de prise en charge de la maladie. Ces structures sont en relation directe avec les laboratoires locaux assurant le DNN et prennent en charge les nouveau-nés dépistés dans des délais moyens de l'ordre de 2 à 3 mois après leur naissance. La prise en charge assurée par ces centres inclut également un suivi médical, psychologique et social pour les enfants et les adultes, le dépistage et la prise en charge des complications spécifiques, la gestion des traitements spécifiques, l'éducation des familles et des patients, l'offre de conseil génétique et du diagnostic prénatal, le dépistage et l'information des transmetteurs, des actions d'information de la population et de formation des professionnels de la santé [8-10]. Il en a résulté une modification de la morbidité et une réduction

significative de la létalité : 17% des enfants suivis en 1986 *versus* 2,3% à la fin des années 1990 [8].

Depuis 2006, le Centre de référence de la drépanocytose aux Antilles-Guyane associe trois structures hospitalières : le CHU de Pointe-à-Pitre Abymes, le CH de la Basse-Terre, le CH du Lamentin (Martinique) avec des services dédiés à la prise en charge des patients drépanocytaires enfants et adultes (tableau 2). L'évolution actuelle de la carte sanitaire de la Martinique fera du CHU de Fort-de-France un autre site de ce centre de référence. Les priorités fixées par ce centre sont en particulier de développer ou d'optimiser :

- la prise en charge des patients drépanocytaires (dépistage de la vasculopathie cérébrale, développement de la sécurité transfusionnelle, développement des collaborations avec le Centre de référence maladies rares des syndromes drépanocytaires majeurs d'Île-de-France, développement de l'éducation thérapeutique, activité de recours formalisée au bénéfice des professionnels de santé, formation des professionnels de santé...);
- les partenariats avec les associations de patients et de familles de drépanocytaires ;
- l'intégration scolaire ou professionnelle des patients ;
- une activité de recherche sur la maladie ;
- des collaborations internationales, en particulier dans la Caraïbe.

Tableau 2 Composition du Centre de référence maladie rare de la drépanocytose aux Antilles-Guyane / **Table 2** Organization of the Reference Centre for Sickle Cell Disease in the French West Indies and Guiana

Siège social : Centre hospitalier universitaire (CHU) de Pointe-à-Pitre Abymes

Coordonnateur : Dr Maryse Etienne-Julan

| | | |
|------------|------------------------------|--|
| Guadeloupe | CHU de Pointe-à-Pitre Abymes | Unité transversale de la drépanocytose, services de médecine interne rhumatologie, de pédiatrie, de chirurgie infantile, des urgences, de gynécologie-obstétrique, de chirurgie orthopédique, du Samu/Smur, de génétique médicale. |
| | CH de la Basse-Terre | Service de pédiatrie et néonatalogie, service de médecine interne, infectiologie, pneumologie. |
| Martinique | CH du Lamentin | Centre intégré de la drépanocytose, services de médecine polyvalente, des urgences, de gynécologie-obstétrique, de chirurgie viscérale, d'ophtalmologie, d'ORL. |
| | CHU de Fort-de-France | Service de pédiatrie. |

CH : Centre hospitalier ; CHU : Centre hospitalier universitaire

En 2008, ce centre de référence prenait en charge 561 enfants et 1 102 adultes atteints de drépanocytose sur l'ensemble de ces sites à travers 5 015 consultations, 1 238 hospitalisations conventionnelles et 1 641 hospitalisations de jour.

En Guyane

En Guyane, les résultats du DNN sont adressés au médecin référent et au service de la protection maternelle et infantile (PMI) départemental qui a pour mission de recueillir et de transmettre l'information auprès des professionnels de santé, de s'assurer du bon suivi médico-social des enfants drépanocytaires ainsi que la recherche des enfants « perdus de vue » [11]. Les délais de prise en charge sont parfois longs [11]. Les enfants drépanocytaires sont pris en charge essentiellement par les services de pédiatrie des CH de Cayenne et de Saint-Laurent du Maroni, du Centre médico-chirurgical de la Croix-Rouge à Kourou ou par les services de la PMI. Les patients adultes sont pris en charge par les services hospitaliers de médecine, par les généralistes de ville, par les centres de santé ou, lors d'évènements aigus, par les services hospitaliers d'accueil des urgences. Dans la région de l'ouest guyanais, la population est très mobile, avec une forte immigration et une difficulté de communication et d'accessibilité géographique [9]. Ces conditions rendent difficile l'organisation de la prise en charge des patients. La situation devrait s'améliorer avec le recrutement d'une infirmière coordinatrice dont le rôle est de retrouver les enfants dépistés.

Depuis 2008, le Centre de compétences des MCGRE et le réseau drépanocytose de Guyane associent des services et des professionnels de santé référents des centres hospitaliers de Cayenne, de Saint-Laurent du Maroni et le service de pédiatrie du Centre médico-chirurgical de Kourou. Il s'appuie sur le réseau Guyane drépanocytose créé en décembre de la même année pour assurer ses missions extrahospitalières. Ce dernier s'est fixé comme objectifs de créer, faciliter et optimiser les conditions de prise en charge de la pathologie drépanocytaire dans une relation obligatoire et formalisée avec le Centre de compétences (tableau 3).

La file active des patients suivis en 2009 est pour le CH de Cayenne de 180 enfants et 111 patients adultes. Au CH de Saint-Laurent du Maroni, 38 enfants et 72 adultes ont été admis au cours de l'année 2009. À ce jour, le réseau estime que la population de patients drépanocytaires en Guyane s'élève à 2 000 personnes.

À la Réunion et Mayotte

Sur l'île de la Réunion, les patients dépistés en période néonatale sont adressés au CH départemental de Saint-Denis (CHD) ou au Groupe hospitalier Sud-Réunion (GHSR) par l'association locale qui centralise les résultats, pour une consultation spécialisée d'hématologie pédiatrique, puis orientés vers les médecins impliqués dans la prise en charge de la drépanocytose pour le suivi.

À Mayotte, les résultats du DNN sont adressés au médecin référent et au service de PMI départemental et les enfants dépistés en période néonatale sont adressés, par la PMI, en consultation spécialisée de la drépanocytose au CH de Mayotte (CHM).

Le Centre de compétences des MCGRE de l'Océan Indien concerne les départements de la Réunion et de Mayotte, distants de plus de 1 500 km. Il comprend un site à Mayotte et deux à la Réunion : le CH de Mayotte, le CH général Félix-Guyon de Saint-Denis et le GHSR de Saint-Pierre, ces deux derniers étant inclus dans le CHR de la Réunion, avec un médecin coordonnateur et un médecin référent par site (tableau 3).

À Mayotte en 2009, 135 enfants et 22 adultes étaient suivis par le centre. La consultation pour les patients adultes a été mise en place au cours de l'année 2008. D'octobre 2007 à septembre 2008, 185 hospitalisations de patients drépanocytaires ont été recensées. Celles-ci concernaient dans 61% des cas des patients âgés de moins de 16 ans.

À la Réunion, 17 enfants drépanocytaires étaient suivis au CHR. Pour cette cohorte de patients, 66 hospitalisations conventionnelles et 9 hospitalisations de jour ont été enregistrées en 2009.

Le dépistage de la vasculopathie cérébrale par échodoppler transcrânien a été mis en place en 2009 sur les différents sites.

Une dizaine d'enfants présentant une β -thalassémie majeure, dont un ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques et 2 ayant une hémoglobinose H, sont également suivis.

Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase est fréquent mais il n'y a pas de registre permettant d'en recenser les cas.

Conclusion

Les données du DNN systématique confirment la forte incidence de la drépanocytose dans les DOM. L'incidence à la naissance est variable d'un département à l'autre, en raison vraisemblablement des différences dans la composition des populations locales. Cette incidence, ramenée aux estimations de la population de janvier 2010 réalisées par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee), permet d'estimer le nombre total de patients drépanocytaires aux Antilles françaises à 2 500 personnes environ. Or, moins de 2 000 personnes étaient suivies en 2008 par le centre de référence. Cette différence s'explique essentiellement par le départ vers l'Hexagone de nombreux patients ou par le refus du suivi par les patients peu symptomatiques. En Guyane ou à Mayotte, les patients perdus de vue sont fréquents en raison des difficultés de communication et géographiques, des flux migratoires ou de la situation administrative précaire de nombreux patients étrangers. La réorganisation de la filière de prise en charge avec la mise en place de réseaux devrait permettre un meilleur maillage des territoires.

Remerciements

Les auteurs remercient Vanessa Tarer, attachée de recherche clinique au centre de référence de la drépanocytose aux Antilles-Guyane, pour sa lecture attentive et ses corrections.

Références

- [1] Bardakdjian J, Wajcman H. Épidémiologie de la drépanocytose. *Rev Prat.* 2004;54:1531-33.
- [2] Monplaisir N, Galacteros F, Arous N, Rhoda MD, Delanoë-Garin J, Ouka-Montjean M, *et al.* Abnormal hemoglobins identified in Martinique. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1985;27:11-4.
- [3] Monplaisir N, Saint-Martin C, Seytor S, Cassius de Linval J, Ouka M, Mèrault G, *et al.* Étude épidémiologique des hémoglobinopathies aux Antilles. In: *Maladies héréditaires du globule rouge.* Paris: Douin. Progrès en Hématologie. 1994;6:219-23.
- [4] 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. 69 p. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_pnds_drepano_enfant_web.pdf
- [5] Haute Autorité de santé. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Saint-Denis: HAS; 2010. 86 p. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf
- [6] Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Bilan d'activité 2010. Paris: AFDPE; 2010. 96 p. Disponible à : http://www.afdpe.org/ewb_pages/a/administration-1347.php
- [7] Thuret I, Sarles J, Merono F, Suzineau E, Collomb J, Lena-Russo D, *et al.* Neonatal screening for sickle cell

Tableau 3 Composition des centres de compétences des syndromes drépanocytaires majeurs, maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse de la Guyane et de l'Océan indien / **Table 3** Organization of the competence centres for major sickle disease syndromes, rare constitutive disease of erythrocytes and erythropoiesis in French Guiana and French territories of the Indian Ocean

| Le Centre de compétences de la Guyane | | |
|---|---|--|
| Coordonnateur : Dr Tania Vaz, Centre hospitalier de Cayenne | | |
| Composantes du Centre de compétences de la Guyane | CH André Rosemon de Cayenne | Service de pédiatrie, d'hospitalisation de jour, des maladies infectieuses. |
| | CH de l'Ouest Guyanais | Services de pédiatrie, service de médecine, service de gynécologie obstétrique. |
| | Centre médicochirurgical de Kourou | Consultations de pédiatrie. |
| Le Centre de compétences de l'Océan Indien | | |
| Coordonnateur : Dr Matthias Muszlak, Centre hospitalier de Mayotte | | |
| Composantes du Centre de compétences à la Réunion | CH Régional de la Réunion-CH général Félix Guyon de Saint-Denis | Services de pédiatrie, de génétique médicale, d'hématologie médicale, des urgences pédiatriques. |
| | CH régional de la Réunion-GHSR de Saint-Pierre | Services de pédiatrie, d'hématologie, d'accueil des urgences. |
| Composantes du Centre de compétences à Mayotte | CH de Mayotte | Services des urgences, de médecine, de pédiatrie. |
| CH : Centre hospitalier ; CHU : Centre hospitalier universitaire ; GHSR : Groupe hospitalier Sud-Réunion. | | |

disease in France: evaluation of the selective process. *J Clin Pathol*. 2010;63(6):548-51.

[8] Diara JP, Bibrac A, Saint-Martin C, Keclard L, Etienne-Julan M. Intérêt de la prise en charge précoce de la drépanocytose : expérience de la Guadeloupe. In: Girot R, Bégue P, Galactéros F. La drépanocytose. John Libbey Eurotext, 2003. pp. 303-15.

[9] Zohoun LS, Merault G, Reinette P, Rosa J. Politiques de santé et drépanocytose. *Rev Prat*. 1992;42:1873-7.

[10] Mbou FM, Martineau L, Eischen A, Elana G, Dupuis E. Clinical course (ten years) of sickle cell disease in Martinique after neonatal screening. *Arch Pediatr*. 2004;11(1):57-8.

[11] Boukhari R, Perennou V, Carles G. Dépistage néonatal de la drépanocytose dans l'ouest guyanais. Cinquième réunion du comité local de la Société de pathologie exotique Antilles-Guyane. Couplée à la première Journée scientifique du CIC-EC Antilles-Guyane CIE 802 Inserm; 31 octobre 2008, Cayenne. *Bull Soc Pathol Exot*. 2009;102(3):199-205. Disponible à : <http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T102-3-3427-7p.pdf>

Drépanocytose et transfusion sanguine : la politique de l'Établissement français du sang

France Noizat-Pirenne (france.noizat-pirenne@efs.sante.fr)^{1,2}, Philippe Bierling¹

1/ Établissement français du sang (EFS) Île-de-France, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France
2/ Inserm U955, Créteil, France

Résumé / Abstract

Le traitement transfusionnel reste un élément majeur de la prise en charge thérapeutique de la drépanocytose. Sachant qu'il existe des différences au niveau des groupes sanguins en fonction de l'origine géographique des individus, le traitement transfusionnel peut se heurter à des problèmes d'incompatibilité. En effet, en France métropolitaine, les donneurs sont à près de 95% d'origine européenne, alors que les patients sont très majoritairement d'origine afro-antillaise. Les incompatibilités érythrocytaires peuvent entraîner une cascade de réactions chez le receveur, pouvant dans certains cas mettre en jeu le pronostic vital. L'Établissement français du sang œuvre à tous les niveaux de la chaîne transfusionnelle pour optimiser la transfusion des patients, depuis le prélèvement jusqu'à la délivrance des produits sanguins et le suivi post-transfusionnel. La promotion du don de sang, dans les populations de même origine géographique que les patients, est un élément clé pour l'optimisation de la transfusion.

Sickle cell disease and blood transfusion: the strategy of the French Blood Agency

Transfusion remains a major treatment in sickle cell disease (SCD) management. Transfusion in these patients may be difficult to achieve because of the differences in blood groups between the individuals of different ethnic backgrounds, inducing compatibility problems. In metropolitan France, donors are mainly of European descent as compared to patients who are mainly of African descent. Absence of compatibility leads to serious consequences in SCD patients, some of them can be life threatening. The French Blood Agency (EFS) works at all levels of the transfusion process (from donation to delivery of blood products, and post-transfusion monitoring) to optimize transfusion safety in SCD patients. The promotion of blood donation in populations of the same geographical origin as patients is a key element for optimizing transfusion.

Mots-clés / Keywords

Drépanocytose, groupes sanguins, polymorphismes, allo-immunisation, trait drépanocytaire, accidents transfusionnels / Sickle cell disease, blood groups, polymorphisms, alloimmunization, sickle cell trait, transfusion accidents

Introduction

La transfusion sanguine demeure un traitement essentiel de la maladie drépanocytaire. En 2010 en Île-de-France, si l'on se réfère au logiciel médico-technique de l'Établissement français du sang (EFS)¹, 1 500 patients ont été transfusés une ou plusieurs fois, ce qui correspond à l'utilisation de près de 18 000 concentrés de globules rouges (CGR). Ce chiffre est cependant sous-estimé car un certain nombre de patients ne sont pas renseignés comme drépanocytaires, et d'autres sont transfusés avec des CGR par des dépôts conventionnés des établissements de soins, non reliés au logiciel de l'EFS.

La transfusion permet de traiter les symptômes de la maladie, mais aussi de prévenir des complications, notamment la vasculopathie cérébrale chez les enfants [1]. Du fait du nombre croissant de malades, de l'augmentation des indications transfusionnelles et des effets secondaires observés (*cf. infra*), la transfusion des patients drépanocytaires est devenue un véritable enjeu de santé publique.

Au travers de ses missions, l'EFS est un partenaire majeur de la prise en charge thérapeutique

de la drépanocytose. L'EFS organise la collecte et la qualification biologique des dons de sang, prépare les CGR, réalise les examens pré-transfusionnels des patients, choisit et distribue les CGR les plus compatibles, réalise les échanges transfusionnels², surveille le bon déroulement des transfusions² et enfin développe des axes de recherche en lien étroit avec la problématique transfusionnelle des patients.

L'EFS, au travers de ses actions et de ses métiers, exerce en permanence un travail d'optimisation de la sécurité transfusionnelle des patients drépanocytaires.

Caractéristiques de la transfusion des drépanocytaires

Les problèmes majeurs de la transfusion au cours de la drépanocytose concernent la surcharge en fer et les réactions hémolytiques post-transfusionnelles [2]. La transmission d'agents infectieux, risque extrêmement faible, ne présente aucune particularité liée à la pathologie du receveur.

Les hémolyses post-transfusionnelles constituent l'accident le plus grave. Elles sont caractérisées par la destruction des GR transfusés.

Cet accident peut mettre en jeu le pronostic vital et avoir des conséquences sur le cours de la maladie drépanocytaire. La cause essentielle de ces hémolyses est la production par le patient d'anticorps dirigés contre les globules rouges du donneur. On parle d'allo-immunisation. Celle-ci est beaucoup plus fréquente chez les patients drépanocytaires, car il existe des différences importantes de groupes sanguins entre des donneurs, d'origine essentiellement européenne en France métropolitaine, et des patients d'origine africaine ou antillaise [3].

Pour diminuer l'incidence de l'allo-immunisation et ses conséquences, il serait important de pouvoir transfuser à ces patients des CGR provenant de donneurs de même origine géographique, car c'est parmi leurs dons que se trouveront les unités de sang les plus compatibles. Il existe malheureusement, pour différentes raisons, un déséquilibre entre les besoins et les ressources en sang provenant de donneurs natifs de ces régions. L'EFS a donc une politique active de promotion du don vis-à-vis des populations africaines et antillaises.

Enfin, les équipes des laboratoires de routine de l'EFS, ainsi que les équipes de recherche, mettent tout en œuvre pour diminuer l'allo-immunisation et ses conséquences.

¹ <http://www.donusang.net>

² À l'exception des transfusions réalisées dans des unités d'aphérese thérapeutique.

L'allo-immunisation post-transfusionnelle des patients drépanocytaires : conséquence du polymorphisme des antigènes de groupes sanguins

La caractéristique du système immunitaire est de combattre tout intrus reconnu comme étranger par l'organisme. Le globule rouge exprime à sa surface un ensemble de molécules appelées antigènes et regroupées en groupes sanguins. Il existe près de 30 groupes sanguins. Chaque groupe est caractérisé par des antigènes qui sont présents ou absents à la surface du globule rouge, en fonction des individus, mais aussi en fonction de leur origine géographique. Le groupe ABO, le plus connu, comporte deux antigènes, A et B, qui déterminent selon leur absence ou leur présence le groupe ABO de l'individu. Les sujets de groupe A expriment uniquement l'antigène A, les sujets de groupe B uniquement l'antigène B, les sujets de groupe AB, à la fois l'antigène A et l'antigène B ; enfin, les sujets de groupe O n'expriment ni A ni B.

Les fréquences des groupes ABO varient peu en fonction des populations ; cependant, le groupe B est plus fréquent chez les Afro-Antillais que chez les Caucasiens. Les différences sont plus marquées pour d'autres groupes, tels les groupes Rhésus (RH), Duffy (FY), Kidd (JK) et MNS.

Ainsi, pour le groupe RH, on décrit 5 antigènes principaux qui peuvent ou non être exprimés à la surface du globule rouge : l'antigène D ou Ag RH1 (communément appelé facteur Rhésus), les antigènes C, E, c et e. La fréquence de l'expression de l'antigène D est de 85% dans la population européenne, et un peu plus élevée dans les populations afro-antillaises.

Les différences majeures concernent surtout les antigènes C et E, fréquemment exprimés dans la population européenne et peu exprimés chez les Africains et Antillais. Ainsi, le groupe (ou phénotype) RH commun dans la population européenne est D+C+E-c+e+, le groupe RH commun en Afrique subsaharienne est D+C-E-c+e+. Ce dernier phénotype est ainsi présent chez 50 à 75% des individus d'origine afro-antillaise, alors que sa fréquence est de moins de 2% chez les individus d'origine européenne [4]. Si l'on transfuse à un patient du sang de donneur européen, il y a donc de fortes chances de lui apporter l'antigène C. Le

patient pourra réagir en produisant des anticorps vis-à-vis de cet antigène, appelés anti-C. Ces anti-C, par des mécanismes divers, peuvent alors détruire (on parle d'hémolyse) les GR transfusés en se fixant sur l'antigène C du GR du donneur.

Pour les groupes FY, JK et MNS, les antigènes Fy^a, Jk^b et S sont fréquemment exprimés par les donneurs d'origine européenne et peu fréquemment exprimés par les patients d'origine afro-antillaise, d'où la fréquence des anticorps correspondants chez les patients et des hémolyses post-transfusionnelles associées. Ces disparités sont encore aggravées par l'existence d'antigènes variants et affaiblis (cf. *infra*).

L'hémolyse, par conflit entre le GR du donneur *via* ses antigènes et l'anticorps du receveur, peut se manifester cliniquement par une absence de rendement transfusionnel, mis en évidence par un taux d'hémoglobine qui n'augmente pas après la transfusion. Fréquemment, la destruction des GR du receveur (hémolyse) se traduit par un accident grave, pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Agir sur l'allo-immunisation des patients drépanocytaires et ses conséquences grâce à la promotion du don

La promotion du don au sein des populations d'origine africaine et antillaise est une mission importante à laquelle l'EFS doit répondre pour augmenter les possibilités de transfuser des CGR compatibles avec le patient (tableau).

On observe que, pour toutes les catégories d'âge, 40 à 50% des patients étaient transfusés pour la première fois en 2010. Parmi les patients, 40% reçoivent de 1 à 3 CGR, correspondant probablement à un seul épisode transfusionnel, alors que plus de 30% reçoivent plus de 10 CGR/an. Les besoins des patients sous protocole transfusionnel sont en croissance régulière depuis 3 ans. Enfin, dans la tranche 0 à 5 ans, deux fois plus de patients ont été transfusés en 2010 qu'en 2009.

En termes de communication, l'EFS propose maintenant des brochures expliquant la drépanocytose aux donneurs, et la nécessité de donner son sang pour ces patients lorsque les donneurs sont africains ou antillais. Au niveau régional, l'EFS Île-de-France a monté une exposition dédiée à la transfusion au cours de la drépanocytose, sous forme de six panneaux sur pied. Cette exposition

peut être mise à disposition des associations de patients mais aussi de toute autre entité qui en ferait la demande. Enfin, l'EFS Île-de-France participe aussi aux actions de SOS-Globi³, dont la section 94 siège à son Conseil d'établissement.

L'EFS développe la recherche sur les mécanismes de l'allo-immunisation et en ingénierie cellulaire

L'EFS s'investit dans la compréhension des réactions immuno-hématologiques après transfusion au cours de la drépanocytose. Trois axes sont développés :

- le premier axe, développé par les équipes de l'EFS Alpes-Méditerranée, de l'EFS Île-de-France et de l'EFS Martinique, concerne la mise en évidence et la caractérisation des variants d'antigènes de groupes sanguins ;

- le deuxième axe concerne les mécanismes de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire, et est développé par l'EFS Île-de-France et l'EFS Bourgogne-Franche-Comté ;

- le troisième axe concerne l'étude des mécanismes des hémolyses au décours des transfusions, pour permettre la mise en œuvre des traitements adaptés à ces accidents gravissimes et, bien sûr, de les prévenir. Cet axe est développé par l'EFS Île-de-France.

Via ses activités d'ingénierie cellulaire, l'EFS étudie enfin la possibilité de développer des thérapies de grade clinique à base de cellules mésenchymateuses pour traiter l'ostéonécrose, complication grave de la drépanocytose.

Des développements sont aussi réalisés au niveau de l'expansion *ex vivo* de progéniteurs de globules rouges, pour permettre à plus long terme de pallier l'absence de certains sangs très rares, indispensables pour la transfusion de certains patients drépanocytaires [5].

Le trait drépanocytair est-il un obstacle au don de sang ?

Une caractéristique des donneurs d'origine afro-antillaise est la fréquence du trait drépanocytair, qui correspond à l'état de porteur sain du

³ SOS Globi : Fédération des malades drépanocytaires et thalassémiques (<http://www.sosglobi.fr>)

Tableau Consommation de concentrés de globules rouges (CGR) par les patients drépanocytaires en Île-de-France, selon l'âge et le nombre de CGR transfusés, 2009-2010 | **Table** Consumption of packed red cells (PRC) from sickle cell patients in Ile-de-France, by age and number of PCR transfusions, 2009-2010

| Classe d'âge | Patients transfusés en 2010 | Patients déjà transfusés en 2009 | 1 à 3 CGR | | 4 à 6 CGR | | 7 à 10 CGR | | >10 CGR | | >59 CGR | | Total CGR |
|------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|------------------|----------------------|---------------|
| | | | Patients (N) | Total CGR (N) | Patients (N) | Total CGR (N) | Patients (N) | Total CGR (N) | Patients (N) | Total CGR (N) | Patients (N) | Total CGR (N) | |
| 0-5 ans | 235 | 121 (51,5%) | 164 | 239 | 27 | 125 | 24 | 209 | 20 | 248 | 0 | 0 | 821 |
| 6-9 ans | 181 | 116 (64,1%) | 94 | 153 | 21 | 99 | 13 | 108 | 53 | 1046 | 0 | 0 | 1 406 |
| 10-15 ans | 154 | 96 (62,3%) | 64 | 128 | 23 | 103 | 15 | 133 | 51 | 1360 | 1 | 75 | 1 799 |
| 16-25 ans | 352 | 218 (61,9%) | 107 | 216 | 66 | 323 | 36 | 299 | 121 | 3384 | 22 | 1 707 | 5 929 |
| 26-81 ans | 573 | 319 (55,7%) | 170 | 352 | 122 | 599 | 63 | 548 | 204 | 5183 | 14 | 1 102 | 7 784 |
| Total (%) | 1 495 | 870 (58,2%) | 599 (40,1%) | 1 088 (6,1%) | 259 (17,3%) | 1 249 (7,0%) | 151 (10,1%) | 1 297 (7,3%) | 449 (30,0%) | 11 221 (63,3%) | 37 (2,5%) | 2 884 (16,3%) | 17 739 |

Source : EFS Île-de-France

gène de la drépanocytose, ou état d'hétérozygotie. En Martinique, 10% des donneurs de sang sont des porteurs sains. Les fréquences varient selon l'origine précise des individus. Le trait drépanocytaire ne représente pas une contre-indication au don de sang car la fonctionnalité des GR de ces donneurs est quasi identique, en termes de transport de l'oxygène, à celle de GR de donneurs ne portant pas le trait drépanocytaire.

Il n'en reste pas moins que ces CGR issus de donneurs hétérozygotes posent deux problèmes.

Le premier concerne les difficultés de déleucocytation des CGR. La déleucocytation des produits sanguins labiles (PSL) est obligatoire en France depuis 1998. Cette technique consiste à éliminer les globules blancs présents dans les produits, vecteurs de certains agents infectieux (comme, par exemple, le cytomégalovirus) et favorisant certaines réactions d'intolérance à la transfusion. L'étape de filtration peut être incomplète ou ne pas aboutir avec des CGR issus de donneurs hétérozygotes, du fait d'une adhérence des GR au filtre et d'un bouchage complet ou partiel de ceux-ci. Une étude réalisée en Île-de-France a montré que près de 30% des CGR issus de donneurs hétérozygotes bouchaient les filtres, ce phénomène étant fréquemment récurrent pour l'ensemble des dons d'un même donneur.

Le second problème concerne l'évaluation du rendement transfusionnel chez le patient, déterminé par le pourcentage d'hémoglobine A apporté par le produit sanguin et le pourcentage d'hémoglobine S du patient, sachant que les CGR issus de GR hétérozygotes contiennent jusqu'à 40% d'hémoglobine S.

Il est important de préciser qu'en l'état actuel de nos pratiques, le trait drépanocytaire n'est pas un obstacle au don de sang. En revanche, il faut se poser la question de sa recherche sur les dons de sujets originaires d'un groupe ethnique à forte prévalence du trait, afin d'éviter la perte du CGR lors du processus de préparation. Il conviendra alors de ne pas prélever en GR les donneurs hétérozygotes, ceux-ci pouvant être dirigés vers le don de plaquettes ou de plasma. L'EFS a engagé une réflexion sur ce sujet. La

détermination du trait chez les donneurs pourrait, de plus, présenter un avantage en termes de santé publique, en permettant à des porteurs qui s'ignorent de prendre en compte leur statut d'hétérozygote dans le cadre d'un conseil génétique.

Une mission nationale : la Banque de sang rare

Parmi les groupes sanguins, il en existe une catégorie appelée « groupes sanguins rares ». Ces groupes sont caractérisés par l'absence, au niveau des GR, d'un antigène exprimé par l'ensemble de la population, de telle sorte que la fréquence de ce groupe est inférieure à 1/4 000 dans la population générale.

Lorsqu'un sujet avec un sang rare, caractérisé par exemple par l'absence de l'antigène X, est transfusé avec des CGR ordinaires, il recevra systématiquement du sang dont les GR expriment cet antigène X, avec à chaque transfusion la possibilité de faire un anti-X et d'hémolyser les GR transfusés. Dans la population afro-antillaise, il existe un certain nombre de spécificités rares pour lesquelles la transfusion est encore plus complexe, car ces spécificités rares sont totalement absentes du pool des donneurs d'origine européenne.

Pour pallier le risque lié aux sangs rares, l'EFS conserve plus de 5 000 CGR rares congelés à -80°C au niveau de la Banque nationale de sang de phénotype rare de l'EFS de l'Hôpital Henri Mondor, à Créteil. Cette activité est le fruit d'une collaboration entre l'EFS qui gère les CGR (congélation, décongélation, stockage), et le Centre national de référence des groupes sanguins, qui gère le fichier des donneurs et receveurs de sang rare.

Pour les patients drépanocytaires, cette banque de sang congelé présente un intérêt majeur puisque près de la moitié des CGR congelés correspondent à des sangs rares de la population afro-antillaise.

Conclusion

L'EFS s'engage de manière active dans l'amélioration de la prise en charge transfusionnelle des patients atteints de drépanocytose. Son plan

institutionnel de sécurité sanitaire, élaboré dans le cadre du contrat d'objectifs et de performance 2010-2013 signé avec l'État, reconnaît que cette prise en charge est un véritable enjeu de santé publique et précise que l'EFS doit : (i) améliorer la prise en charge transfusionnelle des patients (protocoles transfusionnels adaptés) par une meilleure connaissance de leur polymorphisme avec la mise en place d'outils de génotypage adaptés, et par l'étude des allo-immunisations, des hyperhémolyses, des inefficacités transfusionnelles et des surcharges martiales ; (ii) assurer leurs besoins spécifiques en CGR par une évaluation des besoins, le développement d'outils de recrutement adaptés, l'amélioration de la connaissance phénotypique de ces donneurs (autorisation d'identification dans les fichiers de l'EFS, génotypage en qualification biologique des dons), une réflexion sur la préparation et l'utilisation du sang issu des hétérozygotes A/S et l'organisation de réserves de produits cryoconservés.

Remerciements

Nous remercions le Dr Anne François, responsable de l'Unité de régulation des approvisionnements de l'EFS Île-de-France, pour avoir extrait et commenté les données de la consommation des CGR par les patients drépanocytaires.

Références

- [1] Adams RJ, Brambilla D; Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2769-78.
- [2] Win N, Doughty H, Telfer P, Wild BJ, Pearson TC. Hyperhemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Transfusion.* 2001;41(3):323-8.
- [3] Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O, Dosik H, Moohr J, *et al.* Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood.* 1990;76(7):1431-7.
- [4] Noizat-Pirenne F. Particularités immunohématologiques dans les populations africaines et antillaises. Implications transfusionnelles. *Transfus Clin Biol.* 2003;10(3):185-91.
- [5] Giarratana MC, Rouard H, Dumont A, Kiger L, Safeukui I, Le Pennec PY, *et al.* Proof of principle for transfusion of in vitro-generated red blood cells. *Blood.* 2011;118(19):5071-9.

Drépanocytose : aspects actuels du conseil génétique en France

Marie-Pierre de Torhout Lehougre¹, Bénédicte Gérard (benedicte.gerard@chru-strasbourg.fr)²

1 / Unité des maladies génétiques du globule rouge, CHU Henri Mondor, AP-HP, Créteil, France
2 / Laboratoire de diagnostic génétique, Hôpital civil, Strasbourg, France

Résumé / Abstract

Le syndrome drépanocytaire majeur (principalement sujets SS, SC et SB^o) constitue un enjeu sanitaire majeur en France du fait de son incidence : plus de 400 nouveau-nés atteints de cette maladie génétique naissent en France chaque année, correspondant à environ 1 600 grossesses à risque. Une réflexion nationale doit être menée afin de coordonner la prise en charge médicale des sujets atteints de cette maladie, le dépistage et l'information des sujets à risque. Le conseil génétique, nécessaire avant tout test de dépistage, doit être donné par des professionnels formés spécifiquement à la maladie drépanocytaire, à sa prise en charge et aux multiples enjeux, à la fois psychologiques, médicaux et éthiques, du conseil génétique.

Genetic counselling in sickle cell disease: new issues in France

In France, the sickle cell disease (mainly, SS, SC and SB^o) is a major health issue, because of its incidence: each year, more than 400 newborns are affected from sickle cell disease, corresponding to 1,600 pregnancies at risk. A national organisation should be taken in consideration to coordinate the medical care of the affected patients, the screening and genetic information of the carriers. Genetic counselling must be done before carrier testing by professionals educated specifically with sickle cell disease, its medical care, and psychological, medical and ethical issues of the genetic counselling.

Mots-clés / Keywords

Drépanocytose, maladie génétique, conseil génétique / Sickle cell disease, genetic disease, genetic counselling

L'enjeu médical

Chaque année, en France, le dépistage néonatal permet de détecter environ 400 cas de syndromes drépanocytaires majeurs (SDM, principalement sujets SS, SC et SB^o). Ainsi, en 2010, 341 nouveau-nés en métropole (dont 80% en Île-de-France) et 68 en provenance des DOM ont été dépistés puis pris en charge dans des centres spécialisés [1;2]. Il s'agit donc de la maladie génétique la plus fréquente en France, devant la mucoviscidose.

En amont de ce dépistage néonatal, une information claire et loyale devrait être donnée à tous les sujets à risque d'être porteurs sains d'une mutation S de l'hémoglobine. Aujourd'hui, la prescription de cet examen, qui détermine de fait un statut génétique mais au moyen de méthodes biochimiques, échappe aux règles édictées par les lois de bioéthique encadrant la prescription et la réalisation des examens des caractéristiques génétiques. Ces lois imposent l'information des personnes par des professionnels compétents (médecins et conseillers en génétique, appartenant à un réseau déclaré au ministère chargé de la Santé), l'anticipation des implications du résultat à venir pour l'individu ou sa descendance et la protection du patient contre une utilisation de l'information génétique à des fins discriminatoires.

Dans cet esprit, une information préalable devrait être donnée, par des professionnels compétents dans les domaines du conseil génétique et de la drépanocytose, en amont de toute recherche de mutation S chez un apparenté, ce qui constitue un enjeu sanitaire majeur vu l'ampleur des besoins.

Les dépistages

Cet enjeu sanitaire a été identifié en France dès 1994, et pris en compte en 2000 avec l'instauration du dépistage néonatal (DNN) de la drépanocytose. Aujourd'hui, 250 000 tests sont réalisés chez des nouveau-nés sélectionnés selon l'origine des parents. Ce DNN détecte la quasi-totalité des enfants drépanocytaires à la naissance et

pourrait permettre d'identifier 75% des couples à risque si l'on proposait un dépistage aux parents d'un nouveau-né dépisté hétérozygote AS (porteur sain de la mutation S).

Parallèlement à ce DNN, certaines maternités proposent une analyse de l'hémoglobine aux femmes enceintes originaires de régions à risque : en cas de découverte d'un statut maternel hétérozygote AS, un dépistage est alors proposé à son conjoint. Ce dépistage, idéalement proposé en tout début de grossesse, peut parfois être l'occasion de découvrir une pathologie de l'hémoglobine jusque-là passée inaperçue (drépanocytose SC, thalassémie, par exemple).

Suite à ce dépistage, les couples à risque avéré (25%) d'avoir un enfant drépanocytaire ne sont vus en consultation de conseil génétique que vers 5-6 mois de grossesse, délai lié à l'organisation des consultations en maternité et à l'attente des résultats des analyses. Les couples n'ont parfois aucune connaissance préalable de la drépanocytose et seront néanmoins confrontés à une décision très difficile : comment en effet choisir, si l'amniocentèse diagnostique un syndrome drépanocytaire majeur, d'interrompre une grossesse très évoluée sur la simple description d'un ensemble de symptômes cliniques, alors que le bébé ne présente aucune anomalie échographique? La difficulté est encore majorée par le fait que certains obstétriciens, confrontés à une demande tardive (après 22 SA), repoussent l'amniocentèse au-delà de 30 SA pour minimiser le risque fœtal, rendant du même coup l'interruption médicale de grossesse (IMG) quasi inacceptable.

Il n'existe pas actuellement en France de politique de dépistage en période préconceptionnelle des personnes potentiellement porteuses de cette mutation génétique. La question d'un dépistage systématique de porteurs sains de maladies génétiques a déjà été soulevée en France pour d'autres maladies (mucoviscidose notamment), mais de tels dépistages n'ont pas été mis en place pour des raisons éthiques et techniques (Avis n°83 et 97 du Comité consultatif national d'éthique).

Le conseil génétique

La consultation de conseil génétique constitue l'ultime étape d'un processus d'annonce qui a le plus souvent débuté ailleurs : parfois chez le médecin généraliste, médecin de PMI ou gynécologue de ville, le plus souvent lors de la prise en charge de la grossesse en milieu hospitalier.

Elle a pour but de donner ou de corriger des informations concernant la maladie, le mode de transmission et les possibilités diagnostiques, prénatales et néonatales, et constitue un préalable incontournable à la demande de diagnostic prénatal (DPN).

L'ajustement du vocabulaire aux capacités de compréhension de chacun est bien évidemment indispensable, mais ne garantit pas à lui seul cette bonne compréhension :

- d'une part, parce que la drépanocytose concerne une population extrêmement hétérogène, tant par ses origines que son niveau social et culturel, et que la représentation de la maladie est fortement corrélée à l'expérience individuelle [3];

- d'autre part parce que cette maladie est lourdement chargée de fantasmes, croyances, idées reçues et partout rattachée à la souffrance et à la mort. Les secrets et tabous dont elle est l'objet nuisent, sans aucun doute, à la transmission d'une information adaptée et favorisent certainement la persistance d'un savoir empirique ;

- enfin, parce que l'extrême variabilité phénotypique et le polymorphisme de la maladie rendent malaisé un exposé formel : le praticien sait ce que l'enfant pourrait avoir mais en aucun cas ce qu'il sera et deviendra.

Seule une connaissance précise de la pathologie dans ses nombreux aspects garantira la justesse du propos médical. Or, on le constate trop souvent, les premières explications données sont tantôt lénifiantes ou dilatoires, tantôt dramatisées, mais ne reflètent pas la réalité.

Notons que les enjeux pour le moins particuliers rencontrés par les cliniciens en charge de

ce dispositif ont conduit bon nombre d'équipes à s'attacher la présence d'un psychologue clinicien [4].

Se découvrir AS et « un couple à risque »

Si la découverte du trait S ne suscite pas d'inquiétude particulière chez le clinicien, il en va très différemment pour celui qui le porte : en se découvrant porteur et transmetteur, le sujet est confronté à une problématique qui concerne dans le même temps son héritage familial et sa descendance et qui suscite, dans l'instant, une inquiétude parfois forte pour sa propre santé. Être porteur mais non malade est souvent un paradoxe difficile à comprendre.

Lorsque cette révélation a lieu durant la grossesse, elle constitue d'emblée une menace pour le futur enfant et mobilise le clinicien autour d'enjeux beaucoup plus décisifs et délicats : informer la future mère en l'incitant à avertir son conjoint et encourager le couple à se rendre, au plus vite, auprès du spécialiste pour bénéficier d'un conseil génétique.

Le diagnostic prénatal quand et pourquoi ?

Un DPN est proposé en France aux couples dont l'enfant présente un risque d'être SS ou SB°. De même, lorsque le statut biologique du père est inconnu, un DPN peut parfois être justifié si le père est originaire d'une région du monde où la prévalence du trait est très élevée.

Le DPN n'est, en règle, pas proposé pour des risques de type SC ou Sb⁺, associés à des formes généralement plus modérées de drépanocytose. Toutefois quelques très rares exceptions (2 en 25 ans, dans des contextes d'antécédents graves dans la fratrie) sont faites ; les demandes doivent alors être spécifiquement argumentées et acceptées par le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN). En effet, les lois de bioéthique précisent que le DPN ne doit être réalisé que « dans le but de détecter une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic ». Le rôle du CPDPN est alors d'étudier ces demandes avec le médecin en charge du conseil génétique et le psychologue et d'apprécier le risque d'une atteinte sévère de l'enfant à naître. La recevabilité de la demande sera également évaluée en fonction de l'intensité de la détresse des parents, de leur capacité à accepter ou non la naissance d'un enfant porteur de cette maladie, et de leur compréhension des motivations de leur demande.

En France, selon le rapport de l'Agence de la biomédecine, 214 DPN de drépanocytose ont été effectués en 2009 : 65 fœtus étaient atteints et 45 IMG ont été réalisées sur cette indication (70% des cas). Le DPN et l'IMG ne constituent donc pas l'unique recours face à un risque de

drépanocytose : dans beaucoup de cas, les parents se connaissant à risque pour cette maladie choisiront de ne pas réaliser de DPN. Ou bien, en cas de fœtus atteint, ce couple choisira la poursuite de la grossesse et l'accueil de l'enfant atteint. Cette maladie génétique bénéficie en effet d'une prise en charge médicale spécifique qui améliore de façon constante l'espérance et la qualité de vie des sujets atteints, rendant de fait très difficile le choix d'une IMG. Les parents d'un enfant atteint d'une forme très symptomatique de la maladie, et qui consultent très précocement pour l'organisation d'un DPN lors d'une nouvelle grossesse, auront, eux, plus souvent recours à l'IMG en cas de résultat péjoratif.

Le mécanisme d'élaboration de ces décisions et l'impact de tels choix sur les couples sont actuellement analysés dans le cadre d'une étude réunissant anthropologues, psychologues et médecins spécialistes¹.

La possibilité de réaliser un DPN (et le cas échéant une IMG) dépendra essentiellement de la précocité de la recherche du trait drépanocyttaire chez les parents et de la réactivité du professionnel qui le découvre. Avec le ressenti des mouvements fœtaux et l'éveil de l'attachement, cette question engagera la future mère beaucoup plus dramatiquement. La demande de DPN peut parfois correspondre à un souhait d'évacuer le danger qui pèse sur l'enfant, sans réellement envisager la possibilité qu'il soit malade. La mise en perspective, par le spécialiste, de l'examen et de ses risques – avec son but ultime : savoir pour recourir le cas échéant à l'IMG – relance fortement mais nécessairement l'enjeu de la recherche.

La consultation de conseil génétique prendra, bien évidemment, des allures radicalement différentes lorsqu'elle s'adressera à des personnes déjà touchées par la maladie, soit elles-mêmes soit un proche. La demande de DPN sera alors corrélée positivement à une connaissance précise de la maladie. Notons toutefois que, malgré toutes les précautions, l'expérience de l'IMG plonge inévitablement les mères et les pères dans une détresse qui a ceci de particulier qu'à la douleur de la perte s'ajoute la culpabilité de la décision, rendant l'expérience d'autant plus difficile à revivre.

L'émergence de la tentation de la guérison : la recherche de compatibilité

Les techniques de plus en plus performantes de diagnostics et de soins offrent non seulement

l'espoir mais la possibilité de se libérer d'un destin familial tragique. Les succès grandissants de l'allogreffe de moelle, avec donneur intrafamilial HLA identique, amènent de plus en plus de parents à évoquer l'espoir d'une compatibilité HLA lorsque survient une nouvelle grossesse. Or, il semble très important aux conseillers généticiens de dissocier les enjeux du DPN de l'enfant à venir et son éventuelle compatibilité pour fournir une source de cellules thérapeutiques (sang de cordon) à son aîné malade, afin de ne pas participer à la tentation de concevoir un enfant dans le but d'en soigner un autre.

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) a encore dernièrement renforcé cette attente en légalisant le double DPI (Loi de bioéthique du 6 août 2004). Le fœtus doit alors répondre à la double exigence d'être indemne de la maladie et HLA-compatible avec l'enfant malade. Le DPI permet non seulement de s'affranchir de l'IMG mais d'espérer aussi la guérison de l'enfant malade. Malheureusement, les délais d'attente avant la réalisation du DPI sont souvent très longs (jusqu'à 2 ans), et cette approche donne, d'après les experts, de faux espoirs aux parents : en effet, après chaque cycle de stimulation, seul 1 embryon sur 5 sera compatible avec les critères attendus (bien moins que pour les autres indications), ce qui diminue d'autant les chances de grossesse avérée. D'ailleurs, depuis 2004, une seule naissance a été rapportée en France après double DPI, ce qui confirme sa difficulté de réalisation.

Ces nouveaux enjeux sont de plus en plus présents lors des conseils génétiques. Ils obligent les praticiens à une réévaluation permanente des questions éthiques qui s'y rattachent en tenant compte de l'évolution positive du pronostic clinique de la drépanocytose grâce à la recherche, mais aussi de l'évolution générale de notre société où la maladie et le défaut chez l'enfant s'avèrent de moins en moins tolérés.

Ces nouvelles demandes obligent le monde médical à rester particulièrement vigilant aux conséquences futures pour l'équilibre du couple et de ses enfants nés et à naître, en tenant compte des espoirs légitimes de parents fortement éprouvés par la maladie drépanocyttaire de leur enfant.

Références

[1] Bardakdjian-Michau J, Roussey M. Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France. Bull Epidemiol Hebd. 2012;(27-28) :313-7.

[2] Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Bilan d'activité 2010. Paris: AFDPE; 2010. 96 p. Disponible à : http://www.afdphe.org/ewb_pages/a/administration-1347.php

[3] Lainé A. (dir). La drépanocytose. Regards croisés sur une maladie orpheline. Paris: Karthala; 2004. 331 p.

[4] Lehougre MP, Roméro M. Annonce du diagnostic et retentissements psychologiques sur la famille. MT Pédiatrie. 2008;11(1):17-24.

¹ Lainé A. Les choix des personnes et couples à risque face aux tests génétiques et à l'intervention sur le vivant : le cas de la drépanocytose (projet en cours). Agence de la biomédecine et AP-HP (ABM; appel d'offres 2009 « AMP, diagnostic pré-implantatoire, diagnostic génétique).

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec citation exacte de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

Directrice de la publication : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Laetitia Gouffé-Benadiba
Secrétaires de rédaction : Farida Mihoub, Marie-Martine Khamassi

Comité de rédaction : Dr Sabine Abitbol, médecin généraliste ; Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Pierre-Yves Bello, Direction générale de la santé ; Dr Juliette Bloch, CNSA ; Dr Sandrine Danet, Drees ; Dr Claire Fuhrman, InVS ; Dr Bertrand Gagnière, Cire Ouest ; Anabelle Gilg Soit Ilg, InVS ; Dorothée Grange, ORS Île-de-France ; Philippe Guilbert, Inpes ; Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Éric Jouglu, Inserm CépIdc ; Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS ; Dr Guy La Ruche, InVS ; Agnès Lefranc, InVS ; Dr Bruno Morel, ARS Rhône-Alpes ; Dr Valérie Schwoebel, Cire Midi-Pyrénées ; Hélène Therre, InVS.

Institut de veille sanitaire - Site Internet : <http://www.invs.sante.fr>

Préresse : Imprimerie Centrale, 15, rue du Commerce, L-1351 Luxembourg
N° INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466