



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

DÉPISTAGE NÉONATAL DE LA DRÉPANOCYTOSE EN FRANCE

QUESTIONS / RÉPONSES

SOMMAIRE

Quelques repères chiffrés	2
Qu'est-ce que la drépanocytose ?	2
Combien d'enfants drépanocytaires naissent chaque année en France et dans le monde ? .	3
Pourquoi dépister la drépanocytose dès la naissance ?	4
Comment le dépistage néonatal de la drépanocytose est-il actuellement organisé et réalisé en France ?	4
Comment ce dépistage se passe-t-il en Europe ?	4
Pourquoi la HAS ne préconise-t-elle pas d'étendre ce dépistage à tous les nouveau-nés en métropole ?	5
Quelles questions la découverte d'une hétérozygotie chez un nouveau-né soulèvent-elles ?	5
Annexe	6

Quelques repères chiffrés :

- 382 cas de drépanocytose détectés à la naissance en France, 310 en métropole, 72 Outre-Mer (observés en 2012)
- 309 858 nouveau-nés dépistés (2012) ; 271 887 en métropole, 39 971 en Outre-Mer
- Au niveau mondial, environ 312 000 nouveau-nés drépanocytaires en 2010 (estimation)

Qu'est-ce que la drépanocytose ?

La drépanocytose¹ est une maladie liée à une mutation génétique à l'origine d'une anomalie de l'hémoglobine des globules rouges, qui assure le transport de l'oxygène à tous les tissus et organes. Il s'agit d'une maladie grave, rare et peu connue en France, qui toucherait environ 10 000 personnes (tous âges confondus).

La drépanocytose se manifeste de manière très variée selon les personnes. Elle se caractérise par une anémie, une obstruction des vaisseaux pouvant provoquer d'importantes douleurs et par une sensibilité aux infections bactériennes. En France, l'âge moyen au décès des personnes drépanocytaires a augmenté depuis les années 1980, passant de 22 ans sur la période 1980-1985 à 34 ans sur la période 2001-2004 et 40 ans sur la période 2005-2008.

Aspects génétiques

Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique récessive, c'est-à-dire que pour que la maladie apparaisse, deux copies du gène muté doivent être transmises, l'une par la mère et l'autre par le père. Un enfant avec deux exemplaires de la mutation est dit homozygote SS.

Lorsqu'un seul exemplaire du gène muté (appelé allèle S) est présent, l'enfant est hétérozygote AS, c'est-à-dire qu'il n'est pas atteint de la drépanocytose. Il peut éventuellement transmettre la mutation à sa future descendance.

La mutation génétique impliquée dans la synthèse d'hémoglobine anormale associée à la drépanocytose serait apparue il y a des milliers d'années au sein de populations de régions d'Afrique subsaharienne, et probablement d'Inde, fortement exposées au paludisme, en conférant au porteur (d'une seule copie du gène muté) une certaine protection contre le paludisme parasitaire dont la cellule cible est le globule rouge et transmise par l'anophèle femelle.

¹ Encore appelée anémie falciforme.

Mode de transmission de la drépanocytose : maladie à transmission autosomique récessive

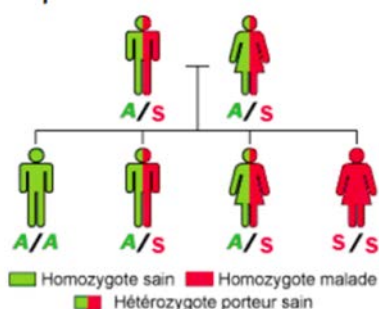
Le terme « autosomique » signifie que les deux gènes en cause dans la maladie sont situés sur l'une des 22 autres paires de chromosomes que les chromosomes sexuels (X et Y), les « autosomes ». La maladie peut donc apparaître aussi bien chez une fille que chez un garçon. Chaque individu porte deux copies de chaque gène : une copie héritée de la mère et une copie héritée du père. Le terme « récessif » signifie que les deux copies du gène doivent être altérées pour que la maladie apparaisse. Ainsi, les parents d'un enfant atteint de la maladie ne sont peut-être pas malades eux-mêmes, mais ils sont tous les deux « porteurs » d'au moins un exemplaire du gène défectueux (ils sont hétérozygotes AS, cf. ci-dessous). Dans ce cas, le risque d'avoir un enfant atteint de la drépanocytose pour un couple où les deux parents sont « porteurs », est de un sur quatre à chaque grossesse.

Les deux parents portent le gène muté (« S »), mais ne sont pas malades (mais hétérozygotes).

L'enfant S/S a récupéré les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de drépanocytose (homozygote SS).

Les enfants A/S ne sont pas malades mais sont porteurs du gène muté et risquent de le transmettre à leur descendance.

L'enfant A/A n'a hérité d'aucun gène muté, ni celui de sa mère ni celui de son père, il possède deux gènes non mutés: il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.



Combien d'enfants drépanocytaires naissent chaque année en France et dans le monde ?

En 2012, 382 cas de drépanocytose ont été identifiés en France chez les nouveau-nés (310 cas en métropole, 72 Outre-Mer) dans la population des 309 858 nouveau-nés ayant bénéficié d'un dépistage pour la drépanocytose² (271 887 en métropole, 39 971 Outre-Mer).

En métropole, 310 cas de drépanocytose ont été identifiés parmi les 271 887 nouveau-nés qui ont bénéficié d'un dépistage (soit 34% de la population néonatale dépistée). La prévalence est ainsi de 0,11% dans la population dépistée.

La majorité des cas identifiés est regroupée en Ile-de-France (plus de 60%, 189 cas, loin devant la région Rhône Alpes (6,9%, 22 cas) et la Région Centre (5%, 16 cas).

Outre-mer, 72 cas de drépanocytose ont été identifiés parmi les 39 971 nouveau-nés qui ont bénéficié d'un dépistage (soit 100% de la population néonatale dépistée). La prévalence est ainsi de 0,19% dans la population dépistée.

La fréquence des cas de drépanocytose détectés est globalement stable sur la période 2006-2012 dans la population dépistée.

L'absence de données fiables dans la plupart des pays rend difficile l'estimation du nombre de personnes réellement touchées dans le monde. Selon de récentes estimations (2010), 5,4 millions de personnes seraient porteuses de l'allèle S et environ 312 000 nouveau-nés seraient atteints de

² Ce dépistage concerne tous les nouveau-nés dans les DOM et les nouveau-nés de parents originaires de zone géographique à risque en métropole.

drépanocytose dans le monde, en majorité en Afrique sub-saharienne (75,5%), de façon moindre en zone arabo-indienne (16,9%), en Amérique du Nord et du Sud (4,6%), en Eurasie (3%), l'Asie du Sud-Est n'étant pas concernée.

Pourquoi dépister la drépanocytose dès la naissance ?

L'objectif est de mettre en place dès la naissance une prise en charge spécialisée et des mesures préventives des complications infectieuses pour l'enfant atteint de drépanocytose (antibioprophylaxie quotidienne et attention particulière portée aux vaccinations) ainsi que des mesures d'accompagnement auprès des parents (information sur les manifestations cliniques précoces, sur le mode de transmission de la maladie, sur la conduite à tenir en cas de fièvre ou de crises douloureuses, sur les mesures à prendre en cas d'urgence, ou encore une sensibilisation sur l'importance d'un suivi rapproché), avant que les premiers symptômes n'apparaissent. La prise en charge ultérieure concerne de multiples complications aiguës et chroniques liées à des anémies et des phénomènes vaso-occlusifs.

Comment le dépistage néonatal de la drépanocytose est-il actuellement organisé et réalisé en France ?

Il est réalisé dans le cadre du dépistage de maladies rares à la 72^{ème} heure de vie à partir d'un prélèvement sanguin au talon du nouveau-né, par les personnels soignants des maternités.

Dans les DOM, le dépistage de la drépanocytose est réalisé chez tous les nouveau-nés. En France métropolitaine, il concerne les nouveau-nés dont les parents sont originaires de régions à risque. Une liste régions à risque de drépanocytose et des critères larges de ciblage ont été publiés par l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPH) dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire (juillet 2012) cf. liste ci-dessous.

Critères de ciblage des nouveau-nés à risque de syndrome drépanocytaire majeur en France métropolitaine, 2012³

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 dépisté
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.

Comment ce dépistage se passe-t-il en Europe ?

En Europe, le dépistage néonatal de la drépanocytose concerne essentiellement cinq pays : France, Royaume-Uni, Espagne, Belgique, Pays-Bas. Il y est pratiqué de façon très différente, tant en ce qui concerne l'étendue du territoire (sur sa totalité ou seulement dans certaines régions) que des populations dépistées (ensemble des nouveau-nés et/ou les plus à risque).

En Europe, la France a été pionnière, avec un dépistage de la drépanocytose à la naissance mis en place sur la totalité du territoire national depuis 2000. C'est également le cas au Pays-Bas depuis 2006. Il est réalisé en routine :

³ Galactéros F, Bardakdjian-Michau J, Roussey M, Suzan F, Paty AC, De Montalembert M, *et al.* Numéro thématique. La drépanocytose en France : des données épidémiologiques pour améliorer la prise en charge. BEH 2012;(27-28):-311.

- en Espagne, au sein des maternités de quelques provinces, de façon systématique ou ciblée ;
- en Belgique, dans deux villes, de façon systématique ;
- au Royaume-Uni, en Angleterre, en Ecosse, en Irlande du Nord, de façon systématique mais pas au Pays de Galles.

Pourquoi la HAS ne préconise-t-elle pas d'étendre ce dépistage à tous les nouveau-nés en métropole ?

Ce rapport⁴ est fondé sur une revue de la littérature scientifique portant sur :

- les aspects épidémiologiques de la drépanocytose, l'efficacité et l'efficience d'une stratégie de dépistage systématique versus ciblé,
- les stratégies actuelles de dépistage néonatal de la drépanocytose en Amérique du Nord et en Europe.

La drépanocytose étant une maladie rare à l'échelle du territoire national, l'expertise tant sur la maladie que son dépistage est concentrée auprès des professionnels de santé impliqués dans les centres de référence et la structure en charge de la gestion de ce dépistage (AFDPHE) et de quelques associations de patients. En raison de cette forte concentration de l'expertise et au vu des difficultés de gestion des liens d'intérêts, des auditions ont été organisées afin de s'assurer que l'ensemble des arguments scientifiques ont été identifiés. Ces auditions ont permis de recueillir les positions argumentées de spécialistes de la drépanocytose et de son dépistage de divers horizons et disciplines, parties prenantes à ce dépistage à différents titres ainsi que des représentants d'associations de patients.

La HAS a ainsi auditionné des experts médicaux de la maladie, des représentants de l'Association Française du Dépistage et de la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) en charge de la gestion des dépistages néonataux, des experts en sciences humaines et sociales ainsi que des représentants d'associations de patients.

La HAS souligne dans son avis qu'il n'y a pas d'éléments permettant de justifier la pertinence d'une stratégie de dépistage néonatal systématique de la drépanocytose en France métropolitaine.

L'efficacité d'une stratégie de DNN de la drépanocytose à tous les nouveau-nés en métropole ne peut être démontrée, en raison des inconnues tant épidémiologiques que démographiques, et dès lors l'évaluation de l'efficience d'une telle stratégie de dépistage n'est pas réalisable.

Des données robustes illustrant un manque d'efficacité de la stratégie ciblée actuelle ne sont pas non plus disponibles. Il a notamment été constaté :

- des taux stables de détection des cas de drépanocytose en France métropolitaine (et d'hétérozygotie AS), alors que la part de la population dépistée augmentait ;
- ainsi qu'un nombre de cas potentiellement manqués faible (mais non quantifié), en majorité par absence d'évaluation du risque (et non par échec du ciblage)⁵.

Quelles questions la découverte d'une hétérozygotie chez un nouveau-né soulèvent-elles ?

La découverte éventuelle d'une hétérozygotie chez un nouveau-né est indissociablement liée au dépistage néonatal de la drépanocytose. L'objectif premier du dépistage néonatal de la drépanocytose n'est pas la recherche du trait drépanocytaire. Cependant les tests utilisés identifient inévitablement des hétérozygoties. Cette découverte soulève la question de l'information à délivrer autour de cet état. Il s'agit en effet d'une information complexe qui peut être associée à des interrogations et incompréhensions quant aux conséquences tant sur la santé, qu'en termes de projets familiaux. Des pratiques d'information hétérogènes ont été rapportées dans la littérature, tant dans les pays anglo-saxons qu'en France.

La HAS aborde ces aspects dans le rapport réalisant :

- un état des connaissances sur les éventuelles conséquences au plan médical du trait drépanocytaire dans la littérature,

⁴ Dépistage néonatal de la drépanocytose en France : Pertinence d'une généralisation du dépistage à l'ensemble des nouveau-nés

⁵ (étude observationnelle et avis d'experts)

- et un état des débats quant aux conséquences de l'information en termes de projets familiaux, pour le nouveau-né, et sa famille.

La HAS a souligné que le contenu de l'information devrait faire l'objet d'un consensus et que sa délivrance devrait permettre un temps d'échange entre parents et professionnels de santé formés.

Annexe

Dépistage systématique, ciblé

« Dépister » consiste à réaliser au sein d'un groupe de personnes ne présentant pas de symptômes apparents d'une maladie, des tests performants simples et rapides permettant de distinguer celles qui ont un risque faible d'être porteuses de la pathologie et celles dont le risque est suffisamment élevé pour justifier la poursuite de la procédure diagnostique. Il s'agit de s'assurer que le dépistage permet effectivement d'atténuer les problèmes de santé et qu'il ne revient pas seulement à allonger la durée pendant laquelle les personnes se savent malades. Le dépistage doit pouvoir conduire à modifier le processus de la maladie.

En fonction de la population cible, un dépistage peut être :

- soit systématique, la population recrutée étant non sélectionnée (en dehors d'un critère d'âge éventuellement) ;
- soit ciblé lorsqu'il s'adresse à une sous-population sélectionnée sur des critères préalablement définis, lesquels permettent de la considérer comme à « haut » risque (en général facteurs de risque mis en évidence dans la littérature). Une sous-population est considérée à haut risque pour une maladie ou un trouble donné si la prévalence de cette maladie ou de ce trouble est beaucoup plus élevée dans cette sous-population que dans la population générale.

De façon générale, comment évalue-t-on la pertinence d'un dépistage ?

Que la question porte sur la population à dépister et/ou sur la technique utilisée pour le réaliser, et quelle que soit la maladie considérée, l'évaluation de la pertinence d'un dépistage consiste à évaluer, dans un premier temps, la balance entre les bénéfices de santé attendus et les risques associés au dépistage, et le cas échéant, dans un second temps, le différentiel de coûts rapportés au différentiel de résultats de santé associés.