

# Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France

Josiane Bardakdjian-Michau

Service de biochimie et de génétique, CHU Henri-Mondor, 51, avenue du maréchal de Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil  
<josiane.michau@hmn.aphp.fr>

## Résumé

La drépanocytose est aujourd'hui parmi les plus fréquentes des maladies génétiques en France et ne peut être ignorée du praticien ayant une activité pédiatrique. Un dépistage puis un diagnostic effectué dès la naissance, ciblé sur les populations à risques, permet d'identifier les diverses formes génétiques de syndromes drépanocytaires majeurs et d'instaurer une prise en charge précoce réduisant l'incidence des complications graves.

**Mots clés :** drépanocytose, dépistage néonatal, syndrome drépanocytaire majeur, hémoglobinopathies

L'hémoglobine (Hb) S est aujourd'hui un des traits génétiques les plus fréquents en France. Il faut distinguer les formes hétérozygotes (HbA/HbS), habituellement silencieuses, des formes homozygotes (HbS/HbS) ou hétérozygotes composites (essentiellement HbS/ $\beta^0$ thalassémie, HbS/ $\beta^+$ thalassémie ; HbS/HbC, HbS/HbD-Punjab ou HbS/HbO-Arab) qui sont responsables de syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) potentiellement graves sur le plan clinique et hématologique [1].

Comme le pronostic d'un SDM est d'autant plus favorable que sa prise en charge est précoce, il devient impératif d'en effectuer le diagnostic dès la naissance. Après une préétude franco-américaine de faisabilité [2] plusieurs programmes de dépistage, à titre expérimental, ont été développés aux Antilles à partir de 1981 et en France métropolitaine : à Marseille en 1985,

à Paris et à Lille en 1987 [3]. Les données recueillies par le Réseau Drépanocytose Inserm avaient déjà permis d'effectuer une évaluation de l'efficacité du dépistage avant sa généralisation en France métropolitaine [4].

Depuis 1995, l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFD-PHE), prenant en compte ces expériences préliminaires, a organisé et mis en place un programme de dépistage néonatal national de la drépanocytose, il a été généralisé en France métropolitaine en 2000. Ce nouveau dépistage financé par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), s'est ajouté à celui de la phénylcétonurie, de l'hypothyroïdie, de l'hyperplasie des surrénales, complété plus récemment par celui de la mucoviscidose, dont bénéficient tous les nouveau-nés depuis de nombreuses années. Mais,

## Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France

le dépistage de la drépanocytose en métropole a pour particularité de n'être pas systématique, il est effectué chez les nouveau-nés dont les parents appartiennent à un groupe à risque pour cette maladie (essentiellement Afrique, Antilles et Maghreb). Cependant, tous les nouveau-nés aux Antilles-Guyane et à la Réunion sont testés.

### Organisation du dépistage en France métropolitaine

#### Le prélèvement

Les prélèvements de sang sont effectués chez les nouveau-nés au 3<sup>e</sup> jour de vie comme pour les autres dépistages organisés sous la responsabilité de l'AFDPHE, par les sages femmes des maternités, et par prélèvement capillaire au talon : les gouttes de sang sont déposées sur un support papier spécial, séchées et acheminées par la poste dans les centres régionaux de dépistage (figure 1). Ce sont les sages-femmes qui sélectionnent les nouveau-nés qui vont pouvoir bénéficier de ce dépistage après qu'une information ait été donnée aux familles concernées ainsi que les brochures rédigées à cet effet par l'AFDPHE (figure 2). Le centre régional transmet les prélèvements sélectionnés à cinq laboratoires spécialisés qui les analysent : deux sont situés en Ile-de-France (Paris et Créteil), un à Lille, à Marseille et à Pointe-à-Pitre.

#### 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 cinq laboratoires. La technique de première intention est l'isoélectrofocalisation [5] sur un support gel d'agarose (Perkin

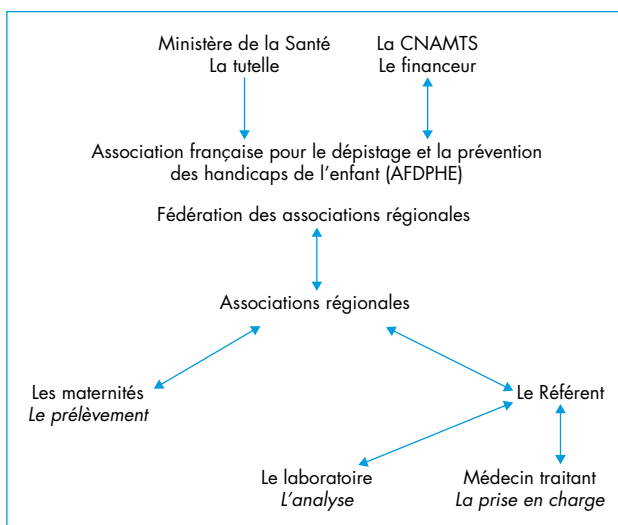


Figure 1. Organigramme de la structure nationale du dépistage néonatal.



Figure 2. Documents donnés à la maternité lors du prélèvement.

| Sensibilité  | Spécificité   |
|--|---|
| Faux négatifs  | Faux positifs   |
| Oubli du prélèvement                                       | Phénotype S/F   |
| Erreur d'identification                                    | S/Bougardirey Mali  |
| Erreur dans la séquence analytique                         | S/Hope  |
| Transfusion néonatale et <i>in utero</i>                   | S/PHHF  |
| Prélèvement de sang cordon « Grands » prématurés           | Autres S « like »<br>ex : Hb D  |
| Hb A/S Antilles  | Phénotype AFS S>A   |
| Autres : mutants $\alpha$ ou $\gamma$ migration A « like » | S/ $\beta^+$ thal contrôle AS...<br>- prématurité<br>- diabète maternel<br>- asynchronisme du switch $\gamma/\beta$ |

Figure 3. Spécificité et sensibilité de ce dépistage.

Elmer), une deuxième technique est indispensable pour confirmer sur un prélèvement la présence d'une hémoglobine anormale ou un résultat considéré comme suspect. Deux techniques peuvent être utilisées selon les laboratoires : soit l'électrophorèse sur agar à pH acide, soit la chromatographie liquide haute pression par échange de cations (CLHP Variant Bio Rad-Sickle cell short programme).

### Résultats

Quand, après analyse complète, un nouveau-né possible atteint est repéré, une fiche d'identification du nouveau cas est adressée au pédiatre référent, selon le protocole en vigueur pour tous les dépistages organisés par l'AFDPHE. Il va organiser un rendez-vous précoce avec la famille du nouveau-né suspect. 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. Le prélèvement sera adressé, si possible au laboratoire qui a effectué le dépistage. Il est indispensable d'étudier l'hémoglobine des parents car un profil FS à la naissance ne permet pas de différencier un S/S d'un S/ $\beta^+$ thal ou, par exemple d'une association S/PHHF (persistance héréditaire de l'hémoglobine F) qui ne nécessite pas une prise en charge. Ce dépistage ne génère que très peu de faux positifs (figure 3), cependant certains variants du gène  $\beta$ globine, comme l'Hb Hope peuvent être difficiles à déceler car leur comportement isoélectrique est similaire à celle d'une des fractions de l'Hb fœtale : l'enfant S/Hope, bien que volontiers anémique, n'est pas drépanocytaire. Les faux négatifs sont essentiellement dus à la méconnaissance d'une transfusion à minima.

Après confirmation et annonce du diagnostic, le médecin référent devra s'assurer que la prise en charge du nouveau-né est optimale, effective et adaptée aux contraintes parentales. La fiche d'identification du nou-

veau cas est envoyée au laboratoire de dépistage et au secrétariat de l'association régionale.

En 2005, 236 998 nouveau-nés ont bénéficié du dépistage de la drépanocytose (198 065 nés en métropole et 38 933 nés dans les DOM). Au total, 358 syndromes drépanocytaires majeur (SDM) ont été repérés : dont 277 en métropole. L'incidence moyenne de la drépanocytose en métropole est de 1/715 nouveau-nés testés et de 1/2795 sur l'ensemble des nouveau-nés. En métropole, 25,6 % des nouveau-nés sont ciblés ; ce pourcentage varie de 3,5 à 54,1 % selon les régions, à raison des différences d'origine dans la population parentale. 81 SDM naissent dans les DOM, soit une incidence de 1/481. Parmi les nouveau-nés atteints de SDM recensés depuis le début du dépistage (mise en place à des dates différentes avant la généralisation à l'ensemble du territoire en 2000), la grande majorité est née en Ile-de-France, les autres enfants drépanocytaires sont nés, à proximité des grands centres urbains, principalement dans l'est et le sud du pays (figure 4).

### Les hétérozygotes

Les techniques de dépistage utilisées permettent de mettre en évidence les hétérozygotes, qui n'ont aucune manifestation clinique de SDM, sauf exception. En 2005, 7 423 AS et 1 873 AC ont été dépistés. 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, à vrai dire quasiment éliminée par le feuillet explicatif co-expédié avec le courrier de signalement. L'étude des parents est alors réalisée chez ceux qui souhaitent une future grossesse. Une infor-

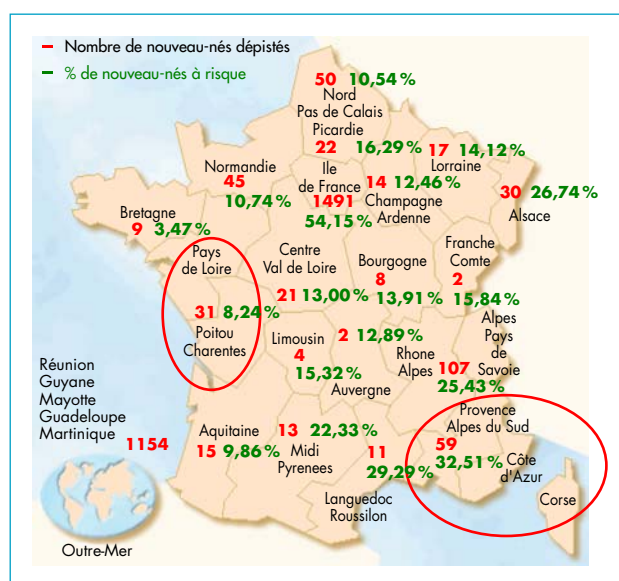


Figure 4. Répartition des SDM à la naissance en France.

mation et un conseil génétique bien compris peuvent permettre à un couple éventuellement porteur du trait S, dépisté secondairement au dépistage de leur nouveau-né, de choisir d'avoir un autre enfant, mais en en connaissant le risque.

Actuellement, l'information pour les parents de nouveau-nés hétérozygotes est très hétérogène et nous n'avons aucun moyen de savoir si elle est même donnée. Le premier Centre d'information et de dépistage de la drépanocytose (CIDD) s'est ouvert en décembre 2006, 37 boulevard Saint-Marcel, à Paris dans le XIII<sup>e</sup>. Il est probablement un lieu très favorable pour l'information des parents d'un nouveau-né porteur sain.

En ce qui concerne l'annonce du diagnostic et le suivi de l'enfant drépanocytaire, le lecteur intéressé peut se reporter aux articles consacrés à ces sujets dans le présent dossier.

### Les autres anomalies de l'hémoglobine

D'autres hémoglobinopathies sont également détectables avec les techniques de dépistage néonatal utilisées. On peut constater la présence d'hémoglobine Bart's, qui signe la présence d'une alphathalassémie. La famille peut être convoquée et informée dans certains cas précis (plus de 10 % d'Hb Bart's, origine géographique des parents, etc.). D'autres hémoglobines anormales sont également mises en évidence par les différentes techniques utilisées, HbC, HbD, HbO, HbE. Il est possible de mettre en évidence une  $\beta$ -thalassémie majeure par les différentes techniques de dépistage néonatal, mais il n'est pas de méthode suffisamment spécifique pour repérer les  $\beta$ -thalassémies hétérozygotes à la naissance. L'interprétation d'un résultat peut être difficile voire impossible pour les nouveau-nés transfusés ou dans les cas de grande prématurité.

### Conclusion

Des évaluations régulières du dépistage, de la prise en charge et du suivi des enfants malades sont indispensables pour mesurer son efficacité et pour informer régulièrement les décideurs des organismes de tutelles. Ces protocoles de dépistage et de suivi des patients utilisés en France métropolitaine, sont inspirés de protocoles ayant fait preuve de leur efficacité dans d'autres pays. Mais ils ont été adaptés aux problèmes particuliers posés par les populations de migration récente en France métropolitaine. L'organisation étant un peu différente dans les régions où la drépanocytose concerne toute une population comme les Antilles, mais également dans des pays comme les États-Unis où le phénomène migratoire est ancien. La Grande-Bretagne, où la situation est très similaire à celle prévalant en France, a choisi en 2000, pour des raisons éthiques évidentes et malgré une prétendue tradition communautariste, de généraliser le dépistage à l'ensemble des nouveau-nés sans distinction d'origine.

### Références

---

1. Nagel RL, Steinberg MH. Genetics of the  $\beta^s$  gene : origins, genetic epidemiology, and epistasis in sickle cell anemia. In : Steinberg M, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, eds. *Disorders of haemoglobin*. Cambridge : Cambridge University Press, 2001 : 711-55.
2. 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 : 1068-71.
3. Girot R, Galactéros F, Lena-Russo D, Maier-Redelsperger M, Bardakdjian-Michau J, Mattei M. *Dépistage Néonatal de la Drépanocytose en France Métropolitaine*. Colloque CIE-INSERM 1990 : 21-30.
4. Bardakdjian-Michau J, Guilloud-Bataille M, Maier-Redelsperger M, et al. Decrease morbidity in homozygous sickle cell disease detected at birth. *Hemoglobin* 2002 ; 26(3) : 211-7.
5. Basset P, Beuzard Y, Garrel MC, Rosa J. Isoelectric focusing of human hemoglobin: its application to screening, to the characterization of 70 variants, and to the study of modified fraction of normal hemoglobins. *Blood* 1978 ; 51 : 971-82.