



UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Information des parents de nouveau-nés dépistés hétérozygotes
pour la drépanocytose en période néonatale :
Enquête de pratique dans le Nord et le Pas de Calais en 2020**

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2022 à 18 heures
au Pôle Formation

Par Malo FREPPEL

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dominique TURCK

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Nassir MESSAADI

Madame le Docteur Karine MENTION

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Mélissa BARBATI

Liste des abréviations

ABM : Agence de la biomédecine

AFDPHE : Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ANSP : Agence nationale de santé publique

ARS : Agence régionale de santé

AVC : Accident vasculaire cérébral

CCNE : Comité Consultatif National d'Ethique

CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CHU : Centre hospitalier universitaire

CLHP : chromatographie en phase liquide à haute performance

CNCDN : Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CRDN : Centre régional de dépistage néonatal

CVO : Crise vaso-occlusive

DGOS : Direction Générale de l'offre de soins

DGS : Direction générale de la santé

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA : Hémoglobine Adulte

HbF : Hémoglobine fœtale

IC : Intervalle de confiance

IEF : Iso-électrofocalisation

MT : Médecin Traitant

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SDM : Syndrome drépanocytaire majeur

SFDN : Société française de dépistage néonatal

SFP : Société française de pédiatrie

SFSP : Société française de santé publique

STA : Syndrome thoracique aigu

TIR : Trypsine Immuno-Réactive

Table des matières

Résumé	5
Introduction.....	6
1. La drépanocytose : généralités	6
1.1 Définitions	6
1.2 Physiopathologie de la drépanocytose	7
1.3 Diagnostic de la drépanocytose	9
1.4 Transmission et bases génétiques.....	10
1.5 Manifestations cliniques et complications de la drépanocytose	11
1.6 Traitements et prise en charge	15
2. Epidémiologie	18
3. Organisation du dépistage néonatal en France	21
3.1 Les fondements du dépistage néonatal	21
3.2 Historique de la mise en place du dépistage néonatal en France.....	22
3.3 Les missions des Centres régionaux du dépistage néonatal	24
3.4 Perspectives et enjeux.....	26
4 Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France.....	27
4.1 Techniques du dépistage néonatal.....	27
4.2 Particularités du dépistage néonatal de la drépanocytose.....	30
4.3 Questionnements sur la transmission de l'information de l'hétérozygotie	31
4.4 Les défis de la transmission de l'information de l'hétérozygotie.....	32
4.5 Objectifs de l'étude	34
Matériels et méthodes	35
1. Caractéristiques générales de l'étude.....	35
2. Population concernée	35
2.1 Critères d'inclusion	35
2.2 Critères d'exclusion	36
3. Méthode de recueil des données.....	36
4. Variables recueillies.....	37
4.1 Données anamnestiques recensées par le CRDN.....	37
4.2 Données issues du questionnaire aux médecins traitants.....	37
5. Critères de jugement.....	38
5.1 Critère de jugement principal.....	38
5.2 Critères de jugement secondaires.....	38
6. Aspects réglementaires et éthiques.....	39

7. Analyses statistiques	40
Résultats	41
1. Caractéristiques générales de la population.....	41
2. Réponses des médecins traitants au questionnaire	43
2.1 Réception et transmission de l'information du trait drépanocytaire	43
2.2 Descriptif des pratiques chez les médecins transmettant l'information	46
2.3 Descriptif des raisons de l'absence de transmission de l'information.....	50
3. Pratiques des autres CRDN en France.....	53
Discussion	54
1. Analyse des résultats et comparaison aux données de la littérature	54
2. Forces et limites de l'étude	63
3. Perspectives.....	65
Conclusion	69
Références.....	70
Annexes	74

Résumé

Introduction : Le trait drépanocytaire AS est dépistable à la naissance chez les nouveau-nés ciblés par le dépistage néonatal de la drépanocytose. L'information de cet état de porteur sain doit être transmise aux familles. Dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais le centre régional de dépistage néonatal (CRDN) a opté pour une transmission de l'information par le biais du médecin traitant. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'efficacité de cette pratique locale en déterminant le taux de transmission de cette information aux parents des nouveau-nés dépistés AS. Les objectifs secondaires étaient de décrire les raisons des échecs de transmission de cette information, d'évaluer le taux de dépistage du couple à l'issue, de réaliser un état des lieux national sur les modalités de transmissions de l'information du trait AS dépistés à la naissance.

Matériels et méthodes : Il s'agissait d'une étude descriptive, rétrospective, multicentrique réalisée auprès des médecins traitants des nouveau-nés dépistés hétérozygotes pour la drépanocytose à la naissance au test de Guthrie dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais du 1/01/2020 au 31/12/2020.

Résultats : L'étude a porté sur 260 nouveau-nés dépistés AS. Les 162 médecins traitants de 197 d'entre eux ont pu être contactés avec succès. Pour 31,2% des nouveau-nés dépistés AS, leur médecin traitant avait transmis l'information de façon certaine aux familles. Le taux de dépistage du couple de parents à l'issue de cette information était de 13,6%. Les raisons évoquées par le médecin traitant expliquant l'impossibilité de transmettre l'information, quand elle était connue, étaient le caractère insaisissable des familles dans 52,5% des cas, la méconnaissance ou le refus de ce rôle dans 35%, la méconnaissance de la drépanocytose dans 25% et pour des considérations éthiques dans 12,5% des cas. En l'absence de consensus national, il existe une grande hétérogénéité entre les régions françaises sur les pratiques de transmissions de l'information du trait drépanocytaire dépisté à la naissance aux parents.

Conclusion : Cette étude a montré un taux insuffisant de transmission de l'information du trait drépanocytaire aux parents des nouveau-nés dépistés par leur médecin traitant dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais en 2020. Notre travail pourrait aboutir à l'élaboration de nouvelles modalités de transmission de l'information dans la région.

Introduction

1. La drépanocytose : généralités

1.1 Définitions

L'hémoglobine, située dans le globule rouge, est la protéine responsable du transport de l'oxygène à l'ensemble des organes. Elle est constituée de 2 paires de chaînes de globine associées entre elles et chaque chaîne contient une molécule d'hème. L'oxygène dans le sang se fixe de manière réversible à l'hème via un atome de fer (1).

Principalement, il existe 4 chaînes de globines différentes : α , β , γ , δ . Deux chaînes de globines alpha s'apparient avec deux chaînes beta, gamma ou delta constituant respectivement l'hémoglobine A (dite adulte), l'hémoglobine F (dite fœtale), et l'hémoglobine A₂. La composition de l'hémoglobine varie au cours du développement. L'hémoglobine F (HbF : $\alpha_2 \gamma_2$) est prédominante au stade fœtal et en période néonatale. Elle est associée en plus faible quantité à l'hémoglobine A (HbA : $\alpha_2 \beta_2$) dont la synthèse débute peu avant la naissance. Le taux d'HbF va diminuer progressivement au profit de l'HbA. Ce switch s'effectue vers l'âge de deux mois. L'HbA devient alors majoritaire pour atteindre 95% de l'hémoglobine exprimée après 1 an, avec moins de 4% d'Hémoglobine A₂ (HbA₂ : $\alpha_2 \delta_2$) et moins de 1 % d'Hémoglobine F (2).

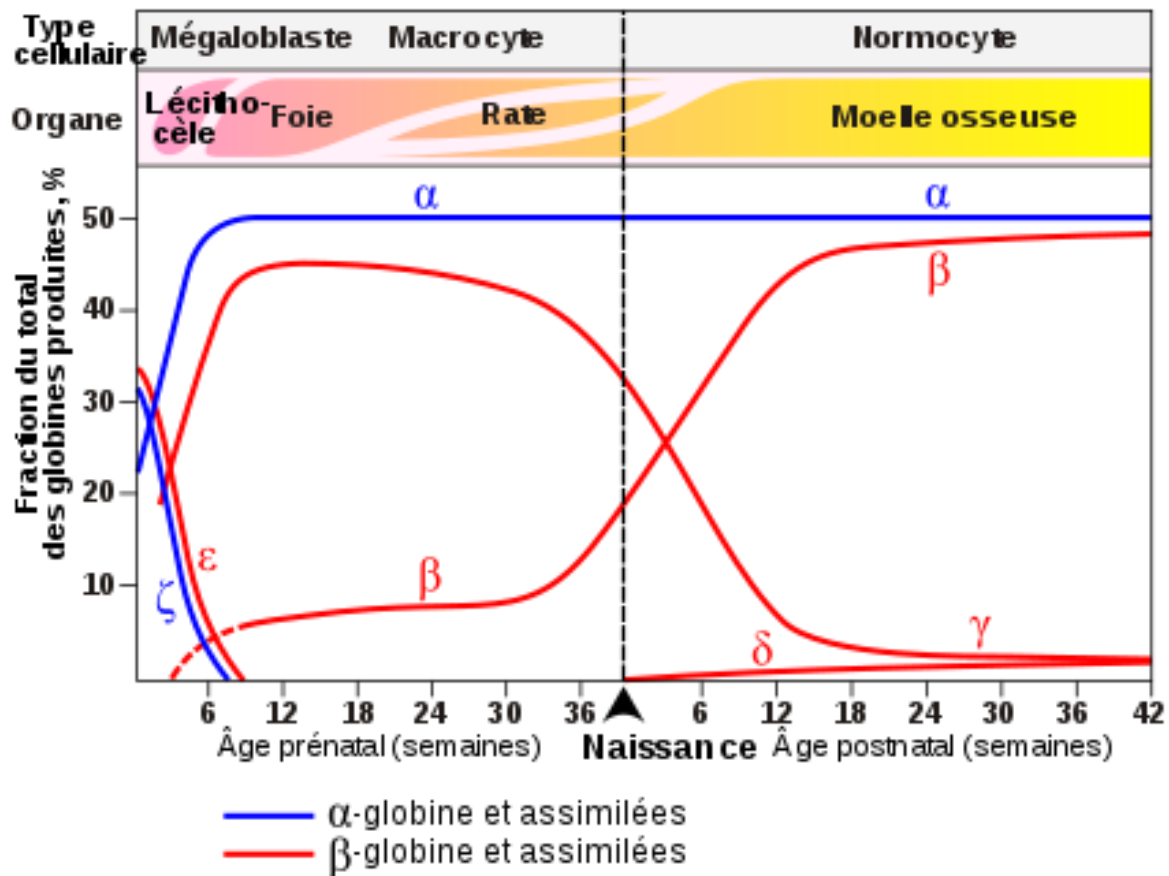


Figure 1. Expressions des différentes globines au cours du temps (3)

Une hémoglobinopathie est une maladie de l'hémoglobine. Il en existe de deux ordres : celles dues à une diminution quantitative de la fabrication des chaînes de globines (exemple : les thalassémies) et celles dues à une altération qualitative de la structure des chaînes de globine (dont fait partie la drépanocytose)

1.2 Physiopathologie de la drépanocytose

La drépanocytose est une hémoglobinopathie d'origine génétique liée à la présence d'une hémoglobine anormale dite hémoglobine S (HbS : $\alpha_2 \beta_2^S$). Cette hémoglobine S est exprimée du fait d'une mutation au niveau du 6^{ème} codon du gène de la beta globine situé sur le chromosome 11. La transversion d'une adénine par une

thymidine entraîne la substitution d'un acide glutamique par une valine en position 6 de la chaîne de β -globine. Cette mutation change la structure de l'hémoglobine (4).

On appelle « syndrome drépanocytaire majeur » (SDM) les formes homozygotes S/S (c'est-à-dire dans lesquelles les deux chaînes de β -globines sont mutées β^S) ou les formes hétérozygotes composites S/X, associant la mutation de la chaîne β^S sur un allèle (dit S) et une autre mutation jugée délétère sur le second allèle (X) : S/C, S/D-Punjab, S/O-Arab, S/E, S/Lepore, S/ β^+ thalassémique, S/ β^0 thal, A/SAntilles ou A/SOman (2).

Dans certaines circonstances favorisantes telles que l'hypoxie, les variations de température (le froid ou la chaleur), la fièvre, la déshydratation ou l'acidose, l'HbS se polymérise dans le globule rouge. Elle le déforme alors, le rigidifie et le fragilise ; le globule rouge prend la forme d'une faucille, c'est le processus de falciformation (4).

La présence de ces globules rouges fragilisés explique d'une part l'anémie hémolytique chronique des patients drépanocytaires et d'autre part la survenue de crises vaso-occlusives du fait de la perte de déformabilité des globules rouges à l'origine d'un blocage dans la micro-circulation. Cependant le modèle physiopathologique est complexifié par la participation de l'ensemble des cellules circulantes du sang au développement de la maladie. Il est montré que les neutrophiles, les monocytes, les plaquettes et les réticulocytes participent au ralentissement circulatoire par des phénomènes d'adhérence accrue à l'endothélium favorisant ainsi la falciformation des globules rouges dans ces zones vasculaires au diamètre réduit. Ces phénomènes d'adhérence sont également liés à un état pro-inflammatoire et pro-oxydant exacerbé dans la drépanocytose (4,5).

L'hémolyse intravasculaire joue aussi un rôle important en conduisant à la libération d'hémoglobine et d'hème libres circulants. Ce phénomène perturbe le métabolisme du monoxyde d'azote car l'hémoglobine libre a une affinité 1000 fois supérieure pour le monoxyde d'azote que l'hémoglobine encapsulée dans les globules rouges. La présence d'hémoglobine libre diminue la biodisponibilité du monoxyde d'azote et est à l'origine d'une altération du tonus vasculaire caractérisée par une diminution locale des capacités de vasodilatation. La libération de l'hème participe au phénotype pro-adhérent des cellules endothéliales en activant l'expression de certaines molécules d'adhérence telles que la P-sélectine (4–7).

1.3 Diagnostic de la drépanocytose

Le diagnostic de la drépanocytose repose sur l'analyse de l'hémoglobine qui se fait à partir d'un prélèvement sanguin. Des renseignements et examens complémentaires sont nécessaires à l'interprétation à savoir : l'absence de transfusion dans les 3 mois précédant le prélèvement, une numération formule sanguine, un bilan martial (au minimum la ferritine) et une recherche de syndrome inflammatoire biologique (CRP) (8).

Le diagnostic utilise les mêmes techniques séparatives que le dépistage néonatal que nous détaillerons plus loin : l'iso électrofocalisation, l'électrophorèse capillaire et la chromatographie liquide haute performance (HPLC). D'autres techniques non séparatives sont aussi utilisées, en mettant en évidence des propriétés spécifiques des hémoglobines anormales : test de solubilité d'Itano (9).

L'intérêt de ces différentes techniques est de mettre en évidence la présence d'une hémoglobine anormale (IEF et électrophorèse) et la polymérisation de l'hémoglobine S (test de solubilité) ainsi que de quantifier les différentes fractions normales et

pathologiques d'hémoglobine (HPLC). C'est la quantification des différentes fractions d'hémoglobine qui permet de déterminer si la mutation est présente à l'état homozygote ou hétérozygote.

Tout comme pour le dépistage, l'association de techniques différentes est nécessaire pour rendre un diagnostic plus sûr. En biologie, pour rendre un diagnostic de drépanocytose, il faut 3 techniques différentes d'étude de l'hémoglobine concordantes au choix (8).

1.4 Transmission et bases génétiques

La drépanocytose se transmet sur un mode autosomique récessif. Pour qu'un sujet soit malade, il doit avoir hérité de ses deux parents d'un allèle S. Il est alors homozygote ou SS (10).

Les sujets qui ont hérité d'un allèle A et d'un allèle S sont dits hétérozygotes ou AS. Ils ont le trait drépanocytaire et sont porteurs sains. Ils peuvent transmettre l'allèle muté à leur descendance.

Les sujets sains dits AA n'ont hérité d'aucun gène muté et ne peuvent donc pas transmettre la maladie.

Le risque d'avoir un enfant malade pour un couple dont les deux partenaires sont hétérozygotes est de 25%, et cela pour chaque grossesse. Ils ont 25% de chance d'avoir un enfant sain AA et 50% de risque d'avoir un enfant hétérozygote AS.

Pour un couple dont l'un des partenaires est sain et l'autre hétérozygote, il n'y a pas de risque d'avoir un enfant malade. Cependant ils ont 50% de risque d'avoir un enfant hétérozygote qui pourra à son tour transmettre l'allèle muté et donc potentiellement la maladie en fonction du statut du partenaire.

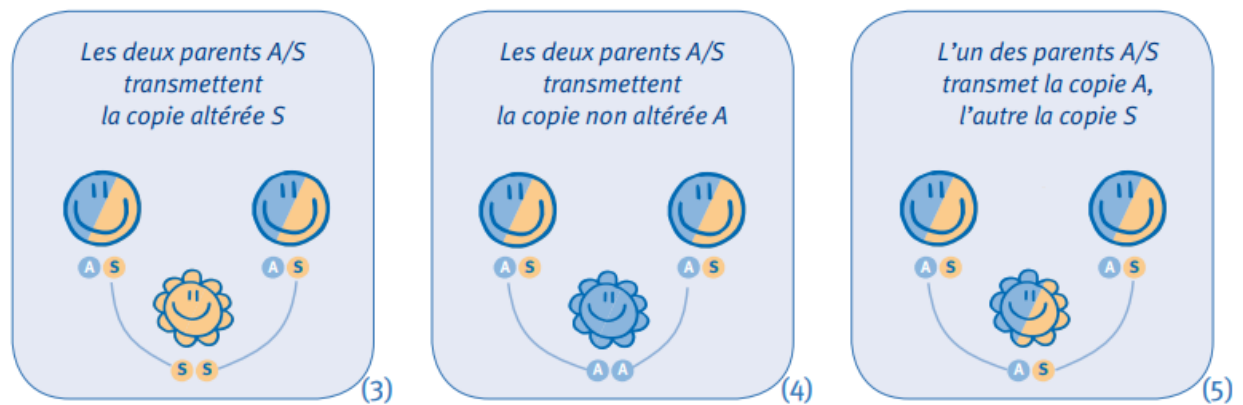


Figure 2. Transmission de la drépanocytose à partir de deux porteurs sains (11)

1.5 Manifestations cliniques et complications de la drépanocytose

Il existe une grande variabilité d'expression clinique des SDM mais aussi une variabilité pour l'individu lui-même au cours du temps. Les trois principales catégories de manifestations cliniques sont l'anémie hémolytique chronique avec épisodes d'acutisation, les phénomènes vaso-occlusifs et la susceptibilité aux infections bactériennes.

1.5.1 *Les complications aiguës*

Les crises vaso-occlusives (CVO) sont les complications les plus fréquentes de la drépanocytose. Il s'agit du premier motif d'hospitalisation mais leur fréquence est variable d'un patient à l'autre, elles ont un caractère répétitif. Les premières CVO peuvent survenir dès l'âge de 6 mois et se manifester par une dactylite (appelée syndrome main-pied). Au-delà de deux ans, elles touchent principalement les os longs mais toutes les parties du corps peuvent être concernées (5,12).

Le syndrome thoracique aigu (STA) est défini par la survenue de symptômes respiratoires en contexte fébrile ou non, associée à des nouveaux infiltrats pulmonaires sur la radiographie thoracique. Il est la deuxième cause d'hospitalisation

et la première cause de mortalité chez les patients drépanocytaires. Il peut se déclarer d'emblée ou se développer au cours d'une hospitalisation pour une autre complication, ce qui appuie l'importance de sa prévention (5,12).

Le priapisme est une complication fréquente qui touche de 2 à 11% des enfants et de 20 à 42% chez l'adulte. Il est le plus souvent observé dans la forme homozygote SS. La prise en charge est une urgence car il peut causer des séquelles fonctionnelles irréversibles (5,12).

Les épisodes d'aggravation aiguë de l'anémie sont définis par la perte de plus de deux points d'hémoglobine par rapport au taux d'hémoglobine de base. Chez l'enfant les quatre principales situations d'anémie aiguë sont la séquestration splénique aiguë, l'infection à parvovirus B19, les infections sévères notamment le paludisme, et l'hémolyse post-transfusionnelle. Le taux d'hémoglobine de base dans les génotypes SS et S/ β^0 thal est de $8,1 \pm 1,3$ g/dl et il est de 11,5 g/dl chez les SC. La transfusion pour corriger une anémie se décide surtout sur des critères cliniques et a pour but de rétablir le taux d'hémoglobine de base sans le dépasser. Dans la situation d'une hémolyse post-transfusionnelle, toute nouvelle transfusion de concentrés érythrocytaires est le plus souvent contre-indiquée (5,8,12,13).

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont plus fréquents chez les enfants drépanocytaires que dans la population pédiatrique générale. L'AVC ischémique survient le plus souvent chez l'enfant de moins de 10 ans, avec ou sans vasculopathie cérébrale connue, et l'AVC hémorragique survient en général après l'âge de 10 ans. Les signes cliniques sont similaires à ceux de l'adulte c'est-à-dire des signes neurologiques focaux d'installation brutale et/ou des céphalées très intenses de caractère inhabituel et résistantes aux antalgiques usuels (5,12).

Les infections bactériennes, en particulier à germes encapsulés (Pneumocoque, Haemophilus influenzae, Méningocoque) sont plus fréquentes et plus graves chez le patient drépanocytaire du fait d'une dysfonction splénique, et concernent principalement les enfants de moins de 5 ans. De plus l'exposition fréquente et prolongée aux antibiotiques entraîne des infections à des germes résistants aux antibiotiques de première intention. Les infections respiratoires bactériennes à Pneumocoque, Mycoplasma pneumoniae ou Chlamydia pneumoniae et les infections virales telles que la grippe ou le SARS-Cov2 peuvent faire le lit du syndrome thoracique aigu. L'ostéomyélite est une complication infectieuse à considérer chez l'enfant, elle survient souvent sur un segment osseux ayant déjà subi des CVO ; les pathogènes majoritaires sont Staphylococcus aureus et Salmonella spp. Enfin, toute infection peut être le trigger d'une crise vaso-occlusive (5,12).

1.5.2 Les complications chroniques

Les complications chroniques sont de plus en plus fréquentes en raison de l'augmentation progressive de l'espérance de vie des patients drépanocytaires estimée actuellement à plus de 40 ans (14). La drépanocytose est une maladie systémique, ce qui explique la diversité de ses complications chroniques. Comme pour les manifestations aiguës, leur expression est variable d'un individu à l'autre.

Le spectre des atteintes rénales est hétérogène avec des dysfonctions tubulaires, des atteintes glomérulaires, des épisodes d'hématurie avec nécrose papillaire ou encore la néphropathie drépanocytaire dont l'histoire naturelle débute dès le plus jeune âge avec une évolution possible vers l'insuffisance rénale chronique terminale (5,8,15).

L'ostéonécrose aseptique est la principale complication chronique ostéoarticulaire de la drépanocytose en touchant 15 à 40% des adultes. Elle concerne préférentiellement la tête fémorale ou humérale (5,8,15).

La vasculopathie cérébrale débute dans l'enfance. Il s'agit d'une artériopathie sténotique progressive des grosses artères cérébrales (artères cérébrales moyennes, cérébrales antérieures, carotides internes) pouvant aboutir à l'AVC ischémique, ou d'une microvasculopathie responsable de lésions ischémiques cérébrales pourvoyeuses d'atteinte cognitive. De plus un réseau de suppléance fragile peut se développer appelé Moya-Moya. Sa rupture est à l'origine d'AVC hémorragique. La mesure de flux des vaisseaux cérébraux grâce à l'échodoppler transcrânien permet de détecter les enfants à haut risque d'AVC et chez lesquels un programme transfusionnel est nécessaire (5,8,15).

La rétinopathie proliférante est la complication ophtalmologique la plus fréquente chez l'adulte drépanocytaire. Elle est potentiellement cécitante avec des séquelles pouvant être irréversibles (détachement de rétine, hémorragie intravitréenne). Elle est asymptomatique jusqu'au stade des complications d'où la recommandation d'un fond d'œil annuel à partir de l'âge de 10 ans, voire avant, selon le type de drépanocytose (5,8,15).

Les atteintes hépatiques et biliaires sont fréquentes et diverses telles que la lithiase biliaire et ses complications, les crises vaso-occlusives hépatiques, les hépatites virales ou auto-immunes, et l'hémochromatose post-transfusionnelle. (5)

La principale complication cardio-pulmonaire est l'hypertension pulmonaire. Elle reste longtemps asymptomatique et peut être révélée par une dyspnée. Le principal

mode de découverte est le diagnostic fortuit lors du suivi systématique par une échographie cardiaque réalisée annuellement à partir de l'âge de 6 ans (5,8,15).

1.6 Traitements et prise en charge

La prise en charge de la drépanocytose s'est considérablement améliorée ces dernières années. Elle s'appuie en priorité sur la prévention avec en fer de lance celle des complications infectieuses. Les vaccinations doivent être mises à jour selon le calendrier vaccinal avec un programme intensifié contre le pneumocoque et les méningocoques B, A, C, Y et W. Une antibiothérapie prophylactique contre les encapsulés par Pénicilline V est parallèlement débutée dès le plus jeune âge (classiquement 2 mois). L'autre point important est la recherche des complications à des stades précoces grâce à un suivi standardisé et régulier (fond d'œil, échographie cardiaque, échodoppler transcrânien, échographie abdominale...etc) (8).

L'utilisation de l'Hydroxyurée ou Hydroxycarbamide, maintenant depuis plus de 20 ans, a révolutionné le traitement de la drépanocytose en diminuant la fréquence des crises douloureuses, des syndromes thoraciques aigus et des besoins transfusionnels. Il a la capacité de réactiver la synthèse d'HbF. Les molécules d'HbF s'interposent entre celles d'HbS limitant le processus de falciformation. L'Hydroxycarbamide a l'AMM dès l'âge de 2 ans dans le cadre d'une drépanocytose symptomatique (classiquement au moins 3 CVO par an ou plus d'un STA) pour prévenir la récurrence de CVO et de STA (16). Néanmoins, ce nombre minimal de CVO ou de STA pour poser l'indication tend à disparaître, en témoignent les essais cliniques aux USA qui l'utilisent de façon quasi systématique à partir de 9 mois (17). De plus il est retrouvé un rôle, mineur, dans la prévention des AVC (essai TWITCH) (5,18).

La transfusion (précédée ou non d'une saignée) est un point majeur de la prise en charge des patients drépanocytaires. Elle peut être réalisée dans le cadre de l'urgence thérapeutique (exemples : anémie aiguë, STA) ou dans le cadre de programmes d'échange transfusionnel qui ont pour but de réduire le taux d'HbS et donc de prévenir des complications telles que la vasculopathie cérébrale. L'intérêt de la transfusion est d'augmenter le taux d'hémoglobine pour favoriser la capacité de transport en O₂ et de remplacer les hématies falciformées par des hématies saines. Pour limiter le risque d'hémochromatose post-transfusionnelle et pour diluer plus efficacement l'HbS, des saignées peuvent être effectuées avant la transfusion dans le cadre de l'échange transfusionnel. Le risque des transfusions est l'hémolyse post-transfusionnelle par allo-immunisation anti-érythrocytaire qui peut nettement grever la prise en charge ultérieure des patients (8,13,19).

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curatif disponible actuellement. Elle est réservée actuellement aux formes sévères SS ou S/ β^0 thalassémique. La majorité des patients sont greffés avant la puberté. Les indications sont discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire ; celles consensuelles sont la vasculopathie cérébrale, la répétition de CVO ou STA malgré un traitement par hydroxycarbamide bien mené et l'impasse transfusionnelle dans le cadre de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire. Les résultats les plus probants sont en situation de greffe géno-identique (donneur HLA identique issu de la fratrie). Les principales limites de ce traitement sont les séquelles liées à l'intensité du conditionnement et à la maladie du greffon contre l'hôte, ainsi qu'une morbi-mortalité liée à la greffe elle-même de l'ordre de 3 à 5% (20,21).

Une alternative en cours de développement est la thérapie génique. Celle-ci correspond à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques génétiquement

modifiées qui ont la capacité de produire une lignée érythroïde pouvant exprimer une hémoglobine thérapeutique. Les résultats sont encore limités mais prometteurs (5).

Depuis 2019, de nouveaux traitements ont vu le jour comme le Crizanlizumab, le Voxelotor ou la L-Glutamine et ont leur place en 2^{ème} ligne en cas d'absence de donneur de cellules souches hématopoïétiques (22).

Malgré ce regain d'intérêt pour la drépanocytose, pourtant maladie monogénique la plus fréquente au monde, et malgré l'amélioration des prises en charge très tôt dans l'enfance, l'arsenal thérapeutique reste limité. La place de la prévention et donc du dépistage reste primordiale.

Par ailleurs, la prise en charge de la drépanocytose ne se limite pas aux traitements. Il faut tenir compte des dimensions psychologiques, sociales et du retentissement de la maladie sur la famille. Le patient et sa famille doivent être familiarisés aux conseils hygiéno-diététiques. Des programmes d'éducation thérapeutique existent en ce sens. Pour les enfants, les Projets d'Accueil Individualisé (PAI) doivent être remis à chaque rentrée scolaire. La drépanocytose est prise en charge à 100% par l'assurance maladie et il est conseillé de prendre contact auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) pour pouvoir bénéficier d'aides.

2. Epidémiologie

La drépanocytose est la plus fréquente des maladies monogéniques mondiales. Selon l'OMS, 300 000 nouveau-nés naissent chaque année avec une anomalie majeure de l'hémoglobine dont la plus fréquente est la drépanocytose, et ce nombre devrait atteindre 500 000 d'ici 2050 (23,24).

La drépanocytose est responsable de presque 5% des décès des enfants de moins de 5 ans dans le monde, cette proportion pouvant atteindre jusqu'à 90% dans certains pays d'Afrique (de par le manque de dépistage, de vaccination et la malnutrition qui s'y surajoute) (24).

Cinq pour cent de la population mondiale serait porteuse d'un trait d'hémoglobinopathie (drépanocytaire ou thalassémique). La mutation est retrouvée de façon endémique jusqu'à 40% chez les populations d'Afrique subsaharienne, ceci s'explique par l'avantage sélectif que confère l'hémoglobine S vis-à-vis du paludisme, autre maladie, d'origine infectieuse, dont la prévalence sur le continent Africain se superpose à celle de la drépanocytose (24). En effet, l'hétérozygotie AS apporte une protection en regard des formes graves de paludisme, notamment à *Plasmodium Falciparum*, en réduisant la capacité du parasite à se multiplier dans les globules rouges (25).

En France, il n'existe pas de registre national sur la drépanocytose. La prévalence en population générale de la drépanocytose et du portage du trait drépanocytaire n'est donc pas connue de façon exacte. Néanmoins, le programme national de dépistage néonatal pour la drépanocytose, initié de 1989 à 1995 et étendu progressivement sur tout le territoire national en 2000, permet d'en estimer l'incidence. En métropole, le dépistage de la drépanocytose est ciblé et limité aux enfants dont les

parents sont originaires de régions à risque. Outre-Mer (Guadeloupe, Guyane, Martinique, Mayotte, La Réunion), il existe une généralisation de ce dépistage à l'ensemble des nouveau-nés.

En 2020 en France, 741 959 nouveau-nés ont bénéficié du dépistage néonatal (702 786 en métropole et 39 173 en Outre-Mer) et parmi eux 45,8% ont été ciblés pour le dépistage de la drépanocytose. Cinq-cent-cinquante-sept enfants sont nés avec syndrome drépanocytaire majeur soit une incidence en population générale de 1/1332, ce qui en fait la première maladie dépistée en France. (26) Il existe une grande variabilité entre les régions ; presque la moitié des SDM sont diagnostiqués en Ile-de-France (253 SDM soit 45%) et 16,7% (soit 93 SDM) le sont Outre-Mer. Les Hauts-de-France arrivent en 3^{ème} position avec 33 SDM dépistés. La région Bourgogne-Franche-Comté a l'incidence la plus faible (1/ 6369) avec 4 SDM dépistés.

Parmi les SDM, le phénotype SS est majoritaire que ce soit en Métropole (319 cas pour un total de 464 SDM) ou en Outre-Mer (58 cas pour un total de 93 SDM).

Depuis 2010, le nombre et la proportion de nouveau-nés testés pour la drépanocytose ont augmenté avec plus de 45% de nouveau-nés testés pour la drépanocytose en 2020 contre 34% en 2010. Le nombre de nouveau-nés malades a lui aussi augmenté et se traduit par une augmentation de l'incidence globale et de l'incidence ciblée au cours des dernières années. En 2020, l'incidence ciblée de la drépanocytose est de 1/610, et l'incidence globale est de 1/1323 (26).

Régions	Nombre de NN testés (programme de DNN)	Nombre de NN testé pour la drépanocytose (programme ciblé)	% de la population ciblée	Malades SDM	Fréquence (parmi tous les NN testés)	Fréquence (parmi les NN ciblés)	Nombre de NN hétérozygotes
Métropole	702 786	300 404	42,7%	464	1/1515	1/647	9138
Outre-Mer	39 173	39 173	100%	93	1/421	1/421	2055
Haut-de-France	64 455	16 736	26%	33	1/1953	1/1507	465
Total :	741 959	339 577	45,8%	557	1/1323	1/610	11 193

Tableau 1. Dépistage de la drépanocytose en France en 2020, éclairage sur la région Hauts de France (26,27)

En France, la mise en place de ce dépistage précoce, associée à une meilleure prise en charge de la maladie pendant l'enfance, a modifié la mortalité liée à la drépanocytose en diminuant la mortalité des enfants de moins de 5 ans (passée de 1,68/1 000 000 en 1979-1994 à 0,89/1 000 000 en 1995-2010) et en la rapprochant de celle de la population générale. De même, l'âge médian du décès a été reculé (de 21,5 ans à 35,1 ans entre 1979-1994 et 1995-2010) (28).

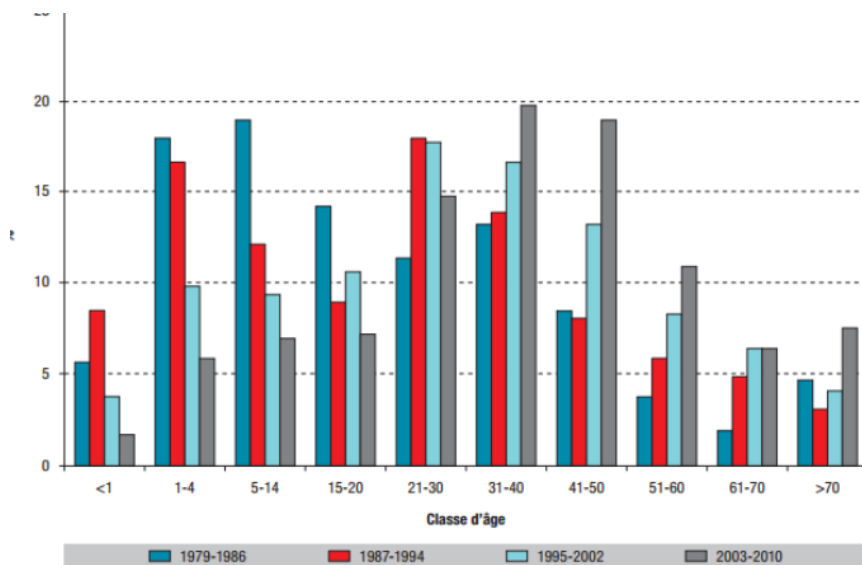


Figure 3. Distribution des décès liés à la drépanocytose par période et par classe d'âge en France de 1979 à 2010(28)

Ces données montrent que l'espérance de vie reste diminuée et les complications se sont déplacées à l'âge adulte. Dans l'enfance, la première cause de mortalité est due aux infections, en particulier au pneumocoque. La deuxième cause est l'anémie aiguë dont la principale cause est la séquestration splénique aiguë (27).

3. Organisation du dépistage néonatal en France

3.1 Les fondements du dépistage néonatal

Certaines pathologies sont asymptomatiques à la naissance mais peuvent néanmoins avoir des conséquences graves chez les enfants atteints s'ils ne sont pas pris en charge rapidement. C'est sur ce postulat que Wilson et Jungner ont défini des critères, édités en 1968 par l'OMS, pour justifier la mise en place d'un dépistage néonatal dès les premiers jours de vie :

- La maladie doit être un problème important de santé publique avec une fréquence minimale de l'ordre de 1/15 000.

- Un traitement efficace doit être à disposition
- L'organisation du diagnostic doit être définie avec un accès identique au test et une efficacité comparable pour toute la population
- La maladie doit être reconnue à un stade présymptomatique
- La confirmation du dépistage par des méthodes de certitude est obligatoire
- Le test doit être accepté par la population
- L'histoire naturelle de la maladie doit être comprise
- Le protocole de traitement doit être défini
- Le rapport économique coût/bénéfice doit être apprécié
- La pérennité du programme doit être assurée

Ces critères sont un socle historique qui s'est complexifié avec le temps en tenant compte du contexte de santé publique national, de l'évolution technologique et de l'évolution des opinions publiques sur les enjeux éthiques relevés par le dépistage néonatal des maladies rares (29).

3.2 Historique de la mise en place du dépistage néonatal en France

Le dépistage néonatal a été mis en place en 1972 par l'AFDPHE sous la tutelle du ministère de la santé et financé par la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). Historiquement, il a concerné en premier la phénylcétonurie par la réalisation au 3^{ème} jour de vie de l'enfant d'un prélèvement d'une goutte de sang au niveau du talon puis déposée sur un papier buvard (appelé test de Guthrie). Ainsi, quelques 40 cas de phénylcétonurie sont diagnostiqués chaque année et leur prise en charge précoce, par l'introduction d'un régime adapté dès les premières semaines de vie, permet un développement normal échappant à l'encéphalopathie inscrite dans leurs gènes. Le succès de ce test a permis, dans les décennies suivantes,

d'étendre le programme de dépistage à d'autres maladies avec successivement : l'hypothyroïdie congénitale (1978), l'hyperplasie congénitale des surrénales (1995), la drépanocytose (1988), la mucoviscidose (2002), les déficits congénitaux de l'audition (2014) et plus récemment le déficit en MCAD (déficit en acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes) en 2020 (30).

L'AFDPHE avait donc une triple mission :

- L'organisation et la coordination du dépistage néonatal en France
- Le suivi de la réalisation des prélèvements chez tous les nouveau-nés
- L'assurance de la prise en charge des enfants chez lesquels une des maladies dépistées est suspectée, et la mise en route du traitement chez ceux reconnus atteints (30).

L'organisation du dépistage a été restructurée en 2018 par le passage d'une gestion associative à une gestion hospitalière sous l'égide des ARS (Agences Régionales de Santé). L'AFDPHE a cessé son activité d'organisatrice et de gestionnaire du dépistage néonatal le 1/03/2018 et la nouvelle organisation s'articule dorénavant autour d'un comité de pilotage national qui regroupe l'ensemble des structures participant à la mission de dépistage néonatal (DGS, DGOS, ABM, ANSM, ANSP, HAS, CRDN, ARS, SFSP, SFP, SFDN, CCNE, Alliance Maladie Rare) et d'un Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal (CNCDN) basé au CHU de Tours. Les ressources et les missions de l'AFDPHE ont été transférées vers des structures hospitalières par la création de 17 Centres Régionaux de Dépistage Néonatal (12 en métropole et 5 en Outre-Mer), et vers les tutelles administratives (ARS). Les CRDN font partie intégrante des CHU qui doivent comporter un centre de référence maladies rares labellisé pour au moins une des maladies dépistées ou un centre de compétences maladies rares rattaché à un centre de référence (31).

3.3 Les missions des Centres régionaux du dépistage néonatal

Selon l'Arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal (32), chaque CRDN est composé d'une équipe comportant :

- un coordonnateur : interlocuteur de la Direction du CHU, de l'ARS et des instances nationales du dépistage
- au moins un pédiatre assurant les liens avec les professionnels de santé responsables des prélèvements et ceux en charge de la confirmation du diagnostic
- des pédiatres référents pour chacune des maladies dépistées
- au moins un biologiste médical en charge de la réalisation des examens nécessaires au dépistage néonatal
- un secrétariat dédié qui gère les fichiers de prélèvements et de résultats y compris suspects

Les CRDN ont la charge d'informer et de former le personnel assurant le prélèvement quant à son organisation, son délai de réalisation, et également sur le caractère impératif de l'information des titulaires de l'autorité parentale préalablement à la réalisation du prélèvement. Cela comprend la remise des documents écrits d'informations sur le dépistage et les maladies dépistées (brochures). Le prélèvement n'est pas obligatoire, les parents doivent donner leur consentement oral à la réalisation des tests de dépistage. Ce consentement doit être écrit pour le dépistage de la mucoviscidose afin de réaliser des tests génétiques. A contrario, le refus par l'un des titulaires de l'autorité parentale doit être consigné dans un formulaire écrit et archivé au niveau du CRDN.

Le prélèvement est réalisé idéalement au troisième jour de vie, avant la sortie de la maternité. Dans le cas d'une sortie prématurée, le prélèvement peut être réalisé en ville. Il s'agit de gouttes de sang, obtenues par ponction capillaire sur le talon du nouveau-né, déposées sur un papier buvard (dit carton Guthrie). Une fois le sang séché, le prélèvement est envoyé par courrier postal à l'aide d'une lettre T au secrétariat du CRDN après avoir vérifié la conformité de l'échantillon (bonne pénétration du papier, cercle homogène et sec).

Les secrétariats des CRDN ont la responsabilité de vérifier l'exhaustivité des données, de garantir la traçabilité par l'enregistrement des tests et la transmission des prélèvements aux laboratoires concernés et, enfin, de récolter l'ensemble des résultats à transmettre aux médecins et aux parents. Ils ont également une importante mission d'informations par la mise à disposition de dépliants nationaux « J3, l'âge du dépistage », « votre bébé va bénéficier du dépistage de la drépanocytose », « être hétérozygote et alors », « comment élever un enfant avec une drépanocytose » (Annexe 4).

Concernant les laboratoires de biologie médicale, l'organisation régionale est telle qu'elle doit assurer autant que possible la réalisation des tests nécessaires au dépistage des maladies concernées. Néanmoins la réalisation de certains examens peut être déléguée à un laboratoire d'un autre établissement de santé que celui du CRDN en question ; cela peut être un autre laboratoire de la même région ou un laboratoire au sein du CRDN d'une autre région. Par exemple le laboratoire du CRDN de Lille réalise les analyses pour le dépistage de la drépanocytose des CRDN d'Auvergne Rhône-Alpes, Bourgogne Franche-Comté, Bretagne, Centre-Val-de-Loire, Normandie et Pays de la Loire. Ceci nécessite une convention entre établissements et

un accord des ARS concernées, et une organisation permettant de respecter les délais de prise en charge optimale des nouveau-nés pour les maladies dépistées.

Dans la situation d'un résultat anormal, la communication de l'information à la famille s'appuie autant que possible sur le médecin ou pédiatre traitant ou le pédiatre référent de la pathologie au sein du CRDN. Le pédiatre référent a la charge de l'organisation de l'étape de confirmation diagnostique dans un délai optimal. Selon les pratiques, il avertit les parents directement ou par l'intermédiaire de leur médecin traitant ou du pédiatre de la maternité. Il programme alors le rendez-vous de consultation diagnostique dans la structure référente la plus proche du domicile des parents.

3.4 Perspectives et enjeux

Les objectifs de la restructuration du dispositif national du dépistage néonatal étaient de poser les bases d'une perspective de l'extension de l'activité à de nouvelles maladies, et de renforcer la qualité et la sécurité du dépistage néonatal. Ceci passe par l'acquisition, entre autres, de matériels coûteux tels que les spectromètres de masse en tandem implantés progressivement dans les laboratoires des CRDN (31).

La France, longtemps pionnière par la qualité d'organisation et d'exhaustivité de son programme de dépistage se retrouvait au fil des années moins avant-gardiste sur le nombre de maladies dépistées à la naissance vis-à-vis d'autres Etats (l'Allemagne propose 16 maladies, le Portugal 25, l'Autriche 29 et les États-Unis jusqu'à 54). Ce retard va progressivement être rattrapé dès 2022 par l'intégration de 7 nouvelles maladies au test de Guthrie (la leucínose, l'homocystinurie, la tyrosinémie de type 1, l'acidurie glutarique de type 1, l'acidurie isovalérique, le déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA de chaîne longue (LCHAD), et le déficit en captation de carnitine),

ce qui soulève de nouveaux défis et de nouvelles questions éthiques comme le nombre de faux-positifs, le dépistage de patients asymptomatiques du fait de l'extrême variabilité phénotypique de certaines maladies, la complexité de l'information à donner aux parents ou encore la gestion administrative de plusieurs centaines de milliers de prélèvements. De plus, les critères de Wilson et Jungner apparaissent dorénavant dépassés sur des critères comme l'incidence de la maladie, sa sévérité ou l'efficacité d'un traitement existant (31).

4 Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France

Le dépistage néonatal de la drépanocytose trouve sa justification de par son incidence élevée, et sa gravité avec une expression clinique décalée dans le temps et dont le pronostic est considérablement amélioré par la mise en place de mesures de prévention à un stade encore présymptomatique (2).

4.1 Techniques du dépistage néonatal

Les papiers buvards, réalisés le troisième jour de vie de l'enfant, après accord des parents, sont adressés aux CRDN qui se chargent de transmettre les taches de sang séché aux laboratoires concernés.

L'analyse est fondée sur des techniques permettant d'une part de détecter les fractions normales de l'hémoglobine et les variants pathogènes en les séparant en fonction de leur caractéristique physico-chimiques et d'autre part de quantifier les différentes fractions d'hémoglobine. Les techniques pouvant être utilisées en première intention pour le dépistage néonatal de la drépanocytose sont la chromatographie liquide haute performance (HPLC), l'iso électrofocalisation (IEF), ou la spectrométrie de masse (2,5).

L'iso-électrofocalisation permet l'identification d'un variant de l'hémoglobine par la différence de migration électrophorétique qu'entraîne la modification d'un acide aminé sur la charge de la protéine.

L'HPLC permet de distinguer les variants de l'hémoglobine par la différence de force d'interaction de la protéine avec la colonne composée d'une résine échangeuse d'ions qu'entraîne une modification d'un acide aminé dans la chaîne protéique (2).

La spectrométrie de masse par système MALDI-TOF est une technique physique plus récente d'analyse et de quantification des variants d'hémoglobine. Elle repose sur la mesure de la masse des molécules et de leurs fragments ionisés qui sont séparés et quantifiés sur la base de leur ratio masse moléculaire/charge. L'utilisation de cette technologie prend de l'ampleur et est notamment utilisée en première intention au laboratoire de biologie médicale du CRDN de Lille depuis 2018 (33).

L'intérêt du dépistage par spectrométrie de masse s'appuie sur :

- une rationalisation des coûts du dépistage en utilisant les ressources présentes au sein des laboratoires. Les spectromètres de masse investis pour le dépistage des maladies métaboliques peuvent être davantage rentabilisés et mis à contribution pour le dépistage des hémoglobinopathies, ce qui permet de diviser les coûts et les frais de maintenance sur plusieurs applications.
- Une interprétation des données accélérée et facilitée par l'intégration d'un logiciel par rapport à l'HPLC et l'IEF. De plus la possibilité de ne cibler que certains peptides permet aux laboratoires de seulement viser les hémoglobinopathies d'intérêt.

- Une conservation des échantillons moins contraignante car l'humidité et ou une température élevée affectent peu les analyses réalisées sur les peptides. Ce qui n'est pas le cas pour les analyses sur molécule entière telles que l'IEF ou l'HPLC (33).

Néanmoins le passage du dépistage de la drépanocytose sur MALDI-TOF ne permet plus de détecter les hétérozygotes portant l'hémoglobine anormale C car l'hémoglobine A a le même poids que l'hémoglobine C. Ainsi le résultat rendu est « FA » comme pour un profil normal qui ne passerait pas pour une vérification sur une technique différente. Cet écueil est pris en compte lorsqu'un des parents est connu pour être hétérozygote AC avec l'inscription d'une note sur le papier buvard pour qu'un deuxième test soit effectué (de type HPLC). La fréquence des hétérozygotes portant l'hémoglobine C est, en conséquence, fortement sous-estimée et n'est plus rendue dans les rapports annuels du CNCDN. Il en est de même pour certains autres variants de l'hémoglobine hors S.

A l'issu du premier test tout profil d'hémoglobine anormal doit être vérifié systématiquement sur le même prélèvement par une technique différente de celle utilisée la première fois. Si le profil montre l'absence d'HbA et la présence d'HbF et d'HbS, il s'agira d'un profil homozygote SS ou hétérozygote composite S/ β^0 thal. Si le profil montre l'absence d'HbA et la présence d'HbF, d'HbS et d'un autre variant de l'hémoglobine, il s'agira alors d'un hétérozygote composite SX. Dans ces deux situations, les nouveau-nés seront classés dans la catégorie « enfants possiblement atteints » et seront convoqués avec leurs parents via le CRDN par le pédiatre référent afin de réaliser un test de confirmation diagnostique, comme vu plus haut.

4.2 Particularités du dépistage néonatal de la drépanocytose

Le dépistage néonatal de la drépanocytose a débuté dans les années 1980 par des expériences pilotes en Guadeloupe et en Martinique. Il a ensuite été généralisé à l'ensemble des nouveau-nés des autres départements et collectivités d'Outre-Mer (Guyane, Réunion, Mayotte, Polynésie Française, Saint-Martin, Saint-Pierre et Miquelon, Saint-Barthélemy et Wallis-et-Futuna). En France métropolitaine, le dépistage néonatal de la drépanocytose a été initié en 1995 en Ile-de-France puis progressivement étendu à l'ensemble du territoire en 2000 (2,30).

Alors que le dépistage est universel Outre-Mer, une des particularités du dépistage néonatal de la drépanocytose en métropole est d'être ciblé, c'est-à-dire qu'il est restreint aux nouveau-nés à risque. Ceux-ci sont définis comme les enfants dont au moins un des parents est originaire d'une région à risque. Les critères de ciblage sont détaillés dans la figure 4.

Origine géographique des populations concernées par la drépanocytose (régions à risque)
• Départements français d'outre-mer : Antilles, Guyane, 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, Ile 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 4. Critères de ciblage des nouveau-nés à risque de syndrome drépanocytaire majeur en France métropolitaine, 2012.(29)

Le choix du ciblage s'est reposé sur l'évaluation du rapport coût/efficacité en comparant le coût d'un dépistage universel au coût d'un dépistage ciblé rapporté au nombre de cas dépistés. En 2013, ce rapport coût/efficacité était en faveur d'un dépistage ciblé en métropole (29). En réalité ce ciblage représente actuellement une difficulté en raison des critères de ciblage de plus en plus compliqués à mettre en œuvre face à l'augmentation du métissage de la population. Il peut également constituer une discrimination contraire aux principes d'équité et inadaptée en regard de cette mixité ethnique croissante (34,35). De plus, le rapport coût /efficacité semble maintenant en défaveur du ciblage compte tenu de l'augmentation de l'incidence de la drépanocytose (36).

L'autre particularité est qu'il dépiste de façon collatérale les porteurs sains. En effet, si le profil d'hémoglobine dépisté à la naissance montre la présence d'HbA et la présence d'HbF et d'HbS, il s'agit d'un hétérozygote AS. Cette situation est largement plus fréquente que celle d'enfants dépistés souffrant de SDM.

4.3 Questionnements sur la transmission de l'information de l'hétérozygotie

La transmission de cette information s'est historiquement posée par l'AFDPHE car les hétérozygotes n'ont pas de bénéfice direct à être dépistés. Le Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) a été saisi et a rendu, en 2007, un avis favorable à la transmission de cette information aux parents en se basant sur le fait que la présence du trait drépanocytaire pouvait être symptomatique et implique donc une information spécifique pour la santé de l'enfant (37). Cette notion de statut hétérozygote symptomatique est encore débattue chez les spécialistes. La HAS, dans

son rapport de décembre 2013, suggère que le trait drépanocytaire ne peut être considéré ni comme un état totalement bénin ni comme une véritable entité clinique mais plutôt comme un facteur de risque de certains symptômes résultant d'interactions entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux imparfaitement cernés (29). Dans ce sens, des cas sont rapportés dans la littérature où les porteurs dits « sains » présentent, dans certaines conditions, des symptômes communs aux homozygotes : tels des crises douloureuses après effort physique très intense de type marathon, des épisodes d'hématurie ou de nécrose papillaire, des épisodes d'infarctus splénique ou de thrombose en haute altitude (38,39). Leur fréquence et leur gravité ne sont cependant pas prévisibles et leur lien causal avec l'état hétérozygote n'est pas démontré.

D'autre part, la non diffusion d'une information avec risque potentiel de maladie pour la descendance soulève une autre question éthique engendrée par ce dépistage, d'autant plus que l'impact en morbi-mortalité de la drépanocytose reste important et les possibilités thérapeutiques actuelles paraissent encore insuffisantes. Il semble crucial de délivrer aux parents un conseil génétique clair afin qu'ils aient les informations nécessaires pour les procréations futures de leur couple ou de celles de leurs descendants. La drépanocytose est, de surcroît, éligible à l'interruption médicale de grossesse.

4.4 Les défis de la transmission de l'information de l'hétérozygotie

Il en résulte que la transmission du statut de porteur sain est confrontée à diverses difficultés dont celle de la complexité de l'information, celle sur le plan organisationnel et celle sur les modalités de délivrance de l'information.

Les principaux risques entourant la complexité de l'information à transmettre concernent l'anxiété générée notamment par une confusion entre l'état hétérozygote et homozygote, la culpabilité des parents selon leur croyance, la surmédicalisation et le risque de syndrome de l'enfant vulnérable, la stigmatisation et la discrimination, les répercussions sur la dynamique familiale et le risque de détection de paternité attribuée à tort (29).

La transmission de l'information pour chaque nouveau-né hétérozygote soulève un défi sur le plan organisationnel, en particulier dans les régions où l'incidence est élevée. En 2020 en France, parmi les nouveau-nés dépistés, on note la découverte de 11 193 hétérozygotes AS (9138 en Métropole et 2055 en Outre-Mer) soit au total 1/30 nouveau-nés ciblés. Ce nombre est en constante augmentation depuis 2010 (8900 hétérozygotes AS) en lien avec l'augmentation parallèle du nombre de nouveau-nés ciblés pour le dépistage (26). Cela appuie l'enjeu de santé publique que ce dernier constitue, d'autant plus s'il était amené à être généralisé.

Concernant les modalités d'annonce de ce statut hétérozygote, l'ADFPHE a rédigé un livret intitulé « être hétérozygote et alors ? » qui a pour objectif d'informer tout en limitant l'angoisse suscitée par l'annonce de cette information. Cette brochure explique aux parents que leur enfant est porteur d'une particularité génétique qui est sans conséquence pour sa santé. Elle détaille les principes de transmissions de la drépanocytose et explique l'intérêt pour eux de réaliser une électrophorèse de l'hémoglobine afin de se faire dépister et d'avoir recours au conseil génétique pour une grossesse future s'il existe un risque de transmission avéré (11).

Toutefois, en l'absence de consensus national, il en résulte une grande disparité des pratiques au sein des différents CRDN français. Alors que certains proposent des consultations systématiques hémato-pédiatriques dédiées, ou des supports vidéo

accessibles sur internet (consultation d'annonce filmée par le Dr Corinne Pondaré) d'autres prévoient l'envoi du livret « être hétérozygote et alors ? » avec une lettre d'information directement au domicile des patients ou encore uniquement au médecin traitant. La mairie de Paris, en raison de l'incidence élevée de la drépanocytose et donc de l'hétérozygotie, a même cofinancé un centre d'information et de dépistage de la drépanocytose (le CIDD).

Dans les Hauts-de-France, la mesure actuelle choisie par le CRDN est d'envoyer une lettre d'information avec les résultats du dépistage et le livret « être hétérozygote et alors ? » au médecin traitant notifié sur le carton Guthrie du nouveau-né dépisté AS pour qu'il se charge de délivrer l'information aux parents et/ou adresser la famille secondairement en consultation génétique ou hémato-pédiatrique s'il le juge nécessaire.

4.5 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était donc d'évaluer l'efficacité de cette pratique locale en déterminant le taux de transmission de l'information du statut AS des nouveau-nés dépistés à leurs parents. Les objectifs secondaires étaient de décrire les raisons des échecs de transmission de cette information, d'évaluer le taux de dépistage du couple à risque effectué à l'issu, et enfin de réaliser un état des lieux national sur les modalités de transmissions de l'information du trait AS dépistés à la naissance en interrogeant les différents CRDN de France sur leur pratique respective, étant donné l'absence de recommandations à ce sujet.

Matériels et méthodes

1. Caractéristiques générales de l'étude

Il s'agissait d'une enquête de pratique professionnelle descriptive, rétrospective, multicentrique menée auprès des médecins traitants des nouveau-nés dépistés hétérozygotes pour la drépanocytose à la naissance dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais au cours de l'année 2020.

2. Population concernée

Les médecins traitants installés dans les départements Nord et Pas-de-Calais et référencés par le Centre de dépistage néonatal du CHU de Lille pour chaque nouveau-né dépisté hétérozygote pour la drépanocytose (dit AS) à la naissance entre le 1/01/2020 et le 31/12/2020.

2.1 Critères d'inclusion

Etaient inclus les médecins ayant donné leur consentement téléphonique à participer à notre enquête et référencés par le centre régional de dépistage néonatal du CHU de Lille comme médecin traitant d'un patient :

- Né dans les départements Nord et Pas-de-Calais
- Dépisté hétérozygote pour la drépanocytose
- Au test de Guthrie entre le 1/01/2020 et le 31/12/2020.

Dont les parents n'ont pas exprimé d'opposition à l'utilisation de leurs données

2.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion retenus étaient :

- Absence de médecin traitant référencé pour un nouveau-né dépisté en 2020
- Médecin traitant non joignable en raison d'un départ à la retraite, d'un arrêt de travail ou ne répondant pas aux appels téléphoniques après au moins 5 tentatives à des dates différentes.
- Erreur dans le nom du médecin traitant référencé par le CRDN
- Refus de la part du médecin traitant de répondre aux questions par appel téléphonique
- Médecin traitant d'un patient dont ses parents ont exprimé leur opposition à l'utilisation des données

3. Méthode de recueil des données

Un questionnaire standardisé d'enquête de pratique professionnelle a été élaboré à l'occasion de ce recueil. Il a fait l'objet de relectures auprès du Centre d'investigation clinique du CHU de Lille afin de répondre aux bonnes pratiques de l'exercice (Annexe 3)

Le recueil des données s'est effectué par appels téléphoniques auprès des cabinets des médecins traitants des circonscriptions Nord et Pas-de-Calais de juillet à décembre 2021, maximum cinq tentatives par médecin.

Les données, secondairement anonymisées, ont été colligées dans un fichier tableur Excel protégé par mot de passe et conservées sur un ordinateur/réseau CHU Lille.

4. Variables recueillies

Les données recueillies étaient les suivantes :

4.1 Données anamnestiques recensées par le CRDN

Il s'agit de l'identité du nouveau-né, sa date de naissance, la date du test de Guthrie ainsi que la date de réception du papier buvard, la maternité où le test a été réalisé, le nom du médecin traitant référencé par le CRDN ainsi que la ville où il exerce.

4.2 Données issues du questionnaire aux médecins traitants

Il s'agit du :

- Souvenir de la réception de l'information (oui, non, ne sait pas)
- Transmission de l'information aux parents (oui, non, ne sait pas)
- Biais par lequel l'information a été transmise (courrier, appel, consultation, autre)
- Moyen par lequel l'information a été transmise (oral uniquement, avec livret « être hétérozygote et alors » normalement envoyé par le CRDN si reçu, note dans le carnet de santé, autre)
- Aide d'une personne extérieure pour la transmission de l'information (seul, appel d'un confrère préalable, adresser à un confrère)
- Ressenti face à cette tâche
- Dépistage des parents via une électrophorèse de l'hémoglobine réalisée au décours du dépistage de leur enfant hétérozygote (couple testé, un seul parent testé, aucun des deux, couple connaissant déjà leur statut ou refus du couple de se faire tester)

- Raisons de l'absence de transmission de l'information de la part du médecin traitant le cas échéant (méconnaissance de la drépanocytose, méconnaissance de ce rôle, manque de temps en consultation, conflit éthique et peur d'inquiéter les parents alors que leur enfant est sain, famille insaisissable avec important nomadisme médical)

5. Critères de jugement

5.1 Critère de jugement principal

L'objectif principal était l'évaluation du taux de transmission de l'information du trait drépanocytaire par les médecins traitants aux parents des nouveau-nés dépistés AS en 2020 dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais.

5.2 Critères de jugement secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- Décrire les modalités de transmission de l'information du trait AS
- Décrire le ressenti professionnel
- Détailler les causes de non transmission de l'information le cas échéant
- Estimer le taux de couple (les 2 parents) ayant bénéficié d'un dépistage de leur propre statut vis-à-vis de la drépanocytose via une électrophorèse de l'hémoglobine au décours du dépistage de leur enfant.
- Réaliser un état des lieux national de cette pratique en contactant par mail les CRDN de France métropolitaine (Bordeaux, Caen, Dijon, Lyon, Marseille, Nantes, Paris, Reims, Rennes, Toulouse, Tours).

6. Aspects réglementaires et éthiques

Cette enquête de pratique est le premier volet d'un travail plus global nommé « DréNéo » réalisé dans le cadre d'un appel à projet du CHU de Lille en lien avec un financement issu d'un don de l'AFDPHE (38 033 euros versés sur l'UF 5235).

Ce recueil multicentrique de données observationnelles, rétrospectives a fait l'objet d'une déclaration auprès de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) en 2021 (DEC 21-255) via le site intranet du CHU de Lille (Annexe 1).

Pour chaque patient inclus, une lettre d'information était envoyée aux parents par voie postale, leur permettant de nous contacter et de nous interroger sur l'étude ou de nous exprimer leur opposition à l'inclusion de leur enfant dans l'étude (Annexe 2).

D'un point de vue éthique et confraternel, si à l'issue de l'entretien téléphonique, le médecin traitant sentait le besoin professionnel d'obtenir un complément d'information pour la prise en charge de famille porteuse saine pour la drépanocytose, deux solutions étaient proposées :

- Contact possible pour proposer un conseil génétique à la famille en appelant le CHU de Lille au 03 20 44 49 11 (le service en question a été préalablement prévenu de notre enquête en cours et du surplus de demandes de consultation possiblement engendré)
- Lien vidéo explicative internet sur le dépistage des AS à délivrer à la famille : <https://www.youtube.com/watch?v=sDcls6l44FE>

7. Analyses statistiques

En premier lieu une description des caractéristiques de la population a été effectuée. La population des nouveau-nés dépistés AS dont le médecin traitant a répondu à l'enquête et celle dont le médecin traitant était exclu de l'étude ont été comparées par un test exact de Fisher. Le risque de première espèce était fixé à 5%.

Puis une analyse par catégories de réponses au questionnaire a été réalisée. Les variables qualitatives catégorielles ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages à l'aide du logiciel Excel. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel libre R.

Résultats

1. Caractéristiques générales de la population

Sur la période du 1/01/2020 au 31/12/2020, 260 nouveau-nés ont été dépistés hétérozygotes pour la drépanocytose dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais. Parmi ceux-ci, 197 nouveau-nés avaient un médecin traitant (MT) qui a répondu à l'enquête téléphonique. Cela représentait 162 médecins traitants différents. Les exclus concernaient les 46 nouveau-nés n'ayant pas de MT référencé sur le papier buvard destiné au CRDN ou de MT joignable au moment de l'enquête pour des motifs tels qu'un départ en retraite, un arrêt maladie ou une absence de réponse après au moins 5 tentatives d'appel. Etaient également exclus les 16 nouveau-nés dont il y avait une erreur dans le nom du médecin traitant attribué, et le nouveau-né pour lequel le médecin traitant a refusé de répondre à l'enquête.

Il a été vérifié l'influence du lieu de naissance des sujets sur le taux de réponses à l'enquête pour vérifier la comparabilité des groupes. La maternité de naissance de chaque nouveau-né était le seul facteur potentiellement confondant dont nous disposions dans le recueil de données. La répartition, selon les maternités de naissance, des nouveau-nés dépistés AS et de ceux pour lesquels les médecins traitants ont répondu au questionnaire et ceux pour lesquels ces-derniers étaient exclus de l'enquête, est résumée dans le tableau 2.

Variables	Nnés dépistés AS (n=260)	Nnés dépistés AS avec MT répondant (n=197)	Nnés dépistés AS avec MT exclus (n=62)	
Maternités de naissance				<i>p=0,2464</i>
Accouchement Domicile	1	1	0	
CH Armentière	6	6	0	
CH Arras	6	6	0	
CH Béthune	6	5	1	
CH Boulogne-sur-mer	2	2	0	
CH Calais	4	2	2	
CH Cambrai	2	2	0	
CH Denain	2	2	0	
CH Douai	10	6	4	
CH Dunkerque	5	2	3	
CH Fourmies	1	1	0	
CH Hazebrouck	2	0	2	
CH Lens	3	2	1	
CH Maubeuge	6	3	3	
CH Montreuil	2	2	0	
CH Roubaix	46	40	6	
CH Seclin	3	3	0	
CH St-Omer	1	0	1	
CH Tourcoing	12	8	4	
CH Valenciennes	14	10	4	
CHU Lille	68	52	16	
Clinique du Parc (Lille)	1	1	0	
Clinique Ste-Amé (Douai)	1	1	0	
Clinique Ste-Marie (Cambrai)	2	2	0	
Clinique Villette (Dunkerque)	3	2	1	
Hopital Privé le Bois (Lille)	8	6	2	
Hopital Privé les Bonnettes (Arras)	1	1	0	
Hopital Privé Villeneuve d'Ascq (Lille)	11	9	2	
Hopital Saint Vincent (Lille)	30	20	10	
Polyclinique la Clarence (Divion)	1	1	0	

Tableau 2. Données comparatives des nouveau-nés dépistés AS en fonction des maternités de naissance

Il n'était pas retrouvé de différence significative concernant le lieu de naissance entre le groupe des nouveau-nés dont le MT a répondu à l'enquête et les 62 nouveau-nés dont le MT était perdu de vue (hormis celui qui a refusé de participer à l'étude). Les deux groupes de nouveau-nés semblent comparables sur cette caractéristique de lieu de naissance.

Sur les 197 nouveau-nés inclus dans l'étude, 121 avaient un médecin traitant qui se souvenait d'avoir reçu l'information au sujet de l'hétérozygotie dépistée à la naissance. Enfin, pour 81 nouveau-nés, leur médecin traitant pouvait affirmer avoir transmis l'information de l'hétérozygotie les concernant aux parents.

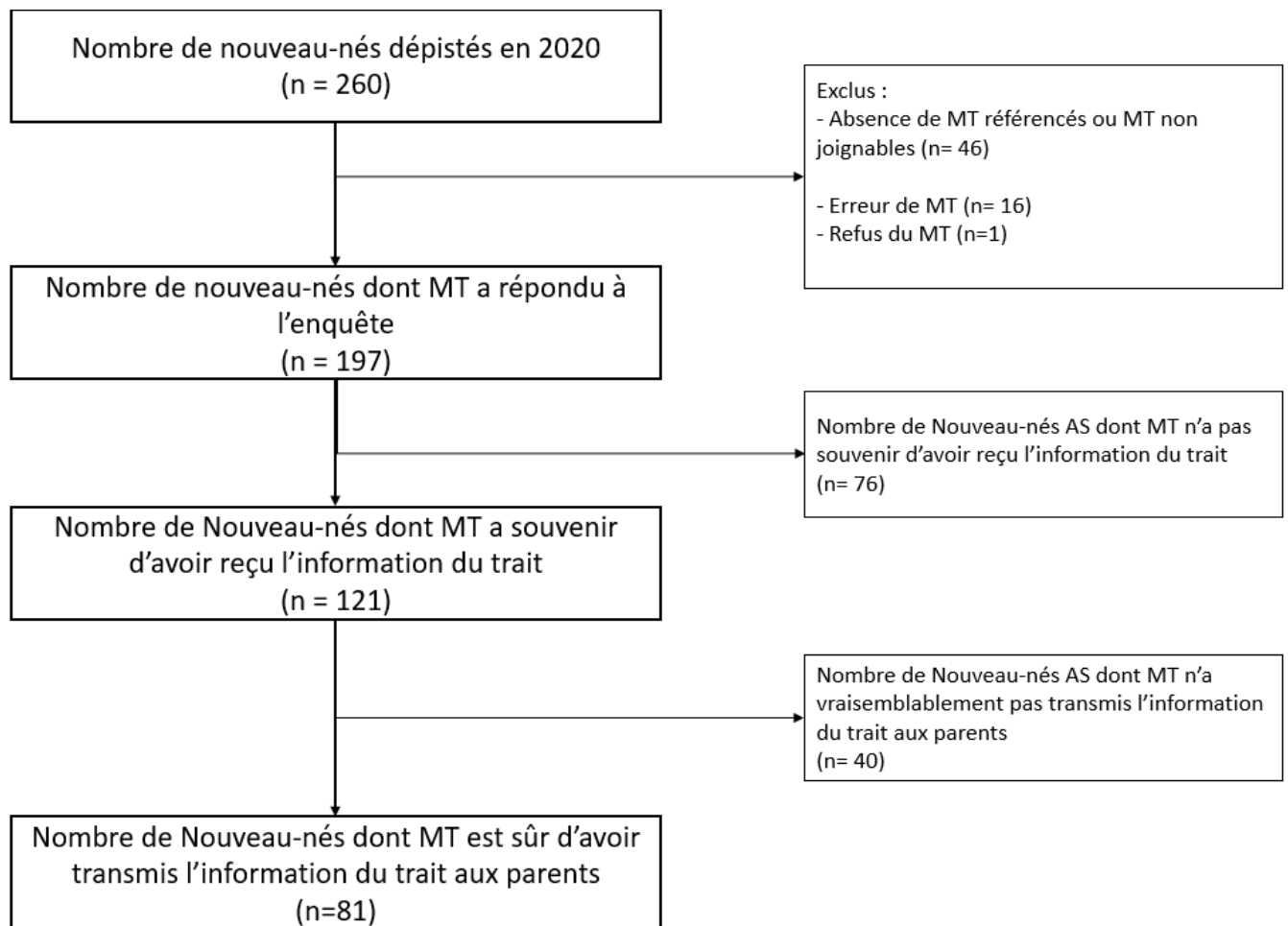


Figure 5. Diagramme de flux des nouveau-nés dépistés AS et de la transmission de l'information

2. Réponses des médecins traitants au questionnaire

2.1 Réception et transmission de l'information du trait drépanocytaire

Sur l'effectif total (soit $n=260$), 46,5% des nouveau-nés ($n=121$) avaient leur MT qui se souvenaient d'avoir reçu l'information les concernant au sujet du dépistage du trait drépanocytaire. Pour 13,1% ($n=34$) d'entre eux le MT affirmait n'avoir pas eu l'information et pour 16,1% ($n=42$) ce dernier ne savait pas s'il l'avait reçue.

En ne prenant en compte uniquement les nouveau-nés dont le MT répondait à l'enquête (soit n=197), ces taux étaient respectivement de 61,4% pour ceux ayant un MT qui se souvenait d'avoir reçu l'information, 17,3% pour ceux dont le MT affirmait n'avoir pas eu l'information et 21,2% pour ceux dont celui-ci ne savait pas s'il l'avait reçue.

Pour 31,2% (n= 81) des nouveau-nés l'information du dépistage du trait drépanocytaire était transmise aux parents par le MT parmi les 260 nouveau-nés dépistés au cours de l'année 2020 dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais. Ce taux était de 41,1% en le rapportant au 197 nouveau-nés inclus dans l'étude.

Pour 13,1% (n= 34) des nouveau-nés le MT refusait de transmettre l'information alors qu'il avait souvenir d'avoir reçu l'information. Ce taux était de 17,3% en ne prenant en compte que les nouveau-nés inclus. Pour 2,3% (n= 6) des nouveau-nés leur MT ne savait plus s'il avait transmis l'information après l'avoir reçue.

Transmission de l'information (n=260)

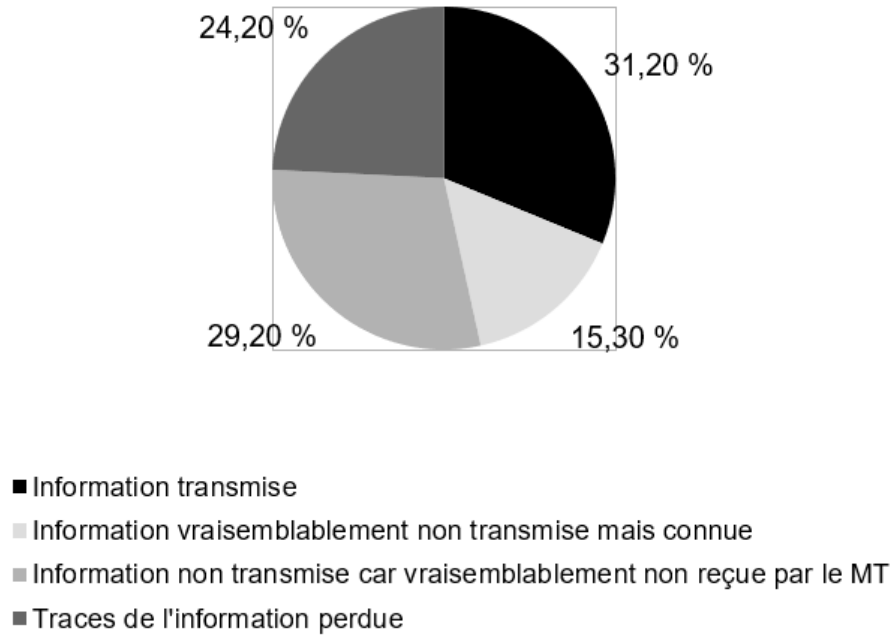


Figure 6. Transmission de l'information dans la population totale de l'étude (n=260)

Transmission de l'information parmi les médecins traitants inclus répondant (n=197)

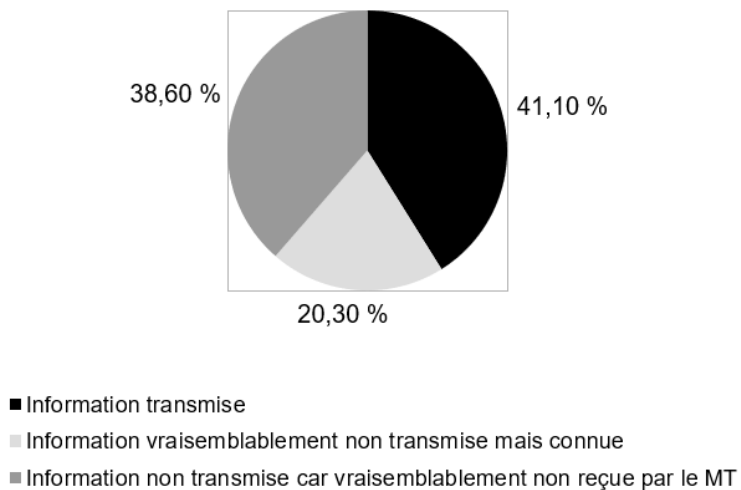


Figure 7. Transmission de l'information dans la population des nouveau-nés dont le MT a répondu à l'enquête

2.2 Descriptif des pratiques chez les médecins transmettant l'information

Parmi les 81 nouveau-nés dont le MT avait transmis l'information aux parents concernant le trait drépanocytaire, 98,8% (n=80) avaient un MT ayant réalisé la transmission par le biais d'une consultation. La nature de cette consultation n'était pas précisée, il pouvait s'agir d'une consultation de routine dans le cadre du suivi des nourrissons, d'une consultation pour un motif aigu chez l'enfant ou une autre personne de la famille, ou encore d'une consultation dédiée à cette information. Pour un seul nouveau-né le MT ne se souvenait plus comment il avait transmis l'information.

L'usage de l'appel téléphonique ou d'un courrier rédigé par le MT assurant la transmission de l'information n'était pas retrouvé au cours de cette étude.

La brochure « être hétérozygote et alors... », envoyée par le CRDN aux médecins traitants, était le support le plus utilisé pour transmettre l'information aux parents. Cette brochure était transmise dans 76,5% (n=62) des cas. Dans 6,2% (n=5) des cas, les MT utilisaient une photocopie pouvant être partielle de cette brochure en guise de support. Pour 30,9% (n=25) des nouveau-nés, l'information était notée par le MT dans leur carnet de santé. Pour 14,8% (n=12) l'information n'était transmise que par des explications orales. Le moyen utilisé pour transmettre l'information par le MT n'était pas retrouvé dans 2,5% (n=2) des cas.

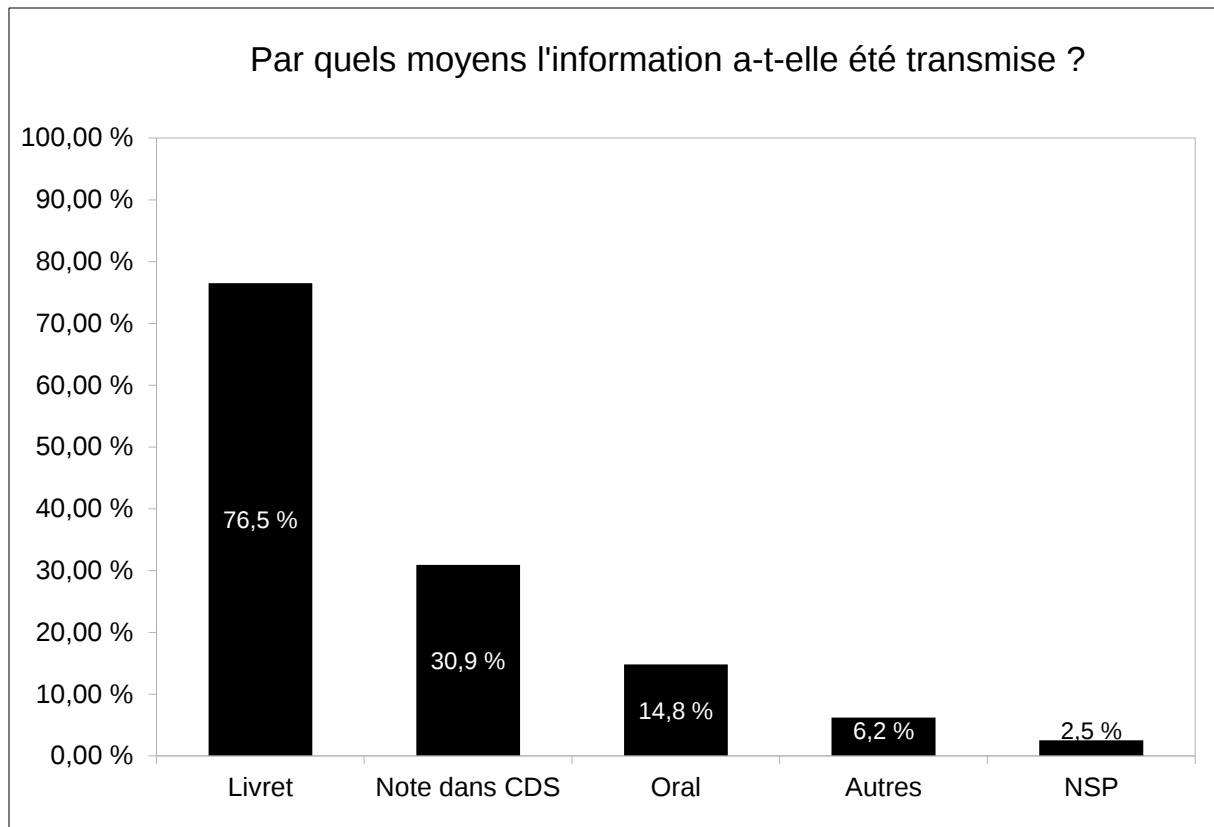


Figure 8. Répartition des réponses à la question « Par quel moyen l'information a-t-elle été transmise ? ». livret = brochure « être hétérozygote et alors.. », oral = transmission orale uniquement, CDS = carnet de santé, NSP = ne sait pas, autres = autres moyens utilisés (photocopie de la brochure)

Pour 97,5% (n=79) des nouveau-nés, le MT avait transmis l'information aux parents seuls sans nécessité de recours d'une autre personne. L'appel d'un confrère hématologue-pédiatre ou d'un généticien au préalable de la consultation du MT concernant l'information à donner à la famille était retrouvé dans 2,5% (n=2) des cas. L'adressage à une consultation spécialisée en hématologie pédiatrique ou en génétique à l'issu de la consultation d'annonce faite par le MT, était retrouvé dans 2,5% (n=2) des cas.

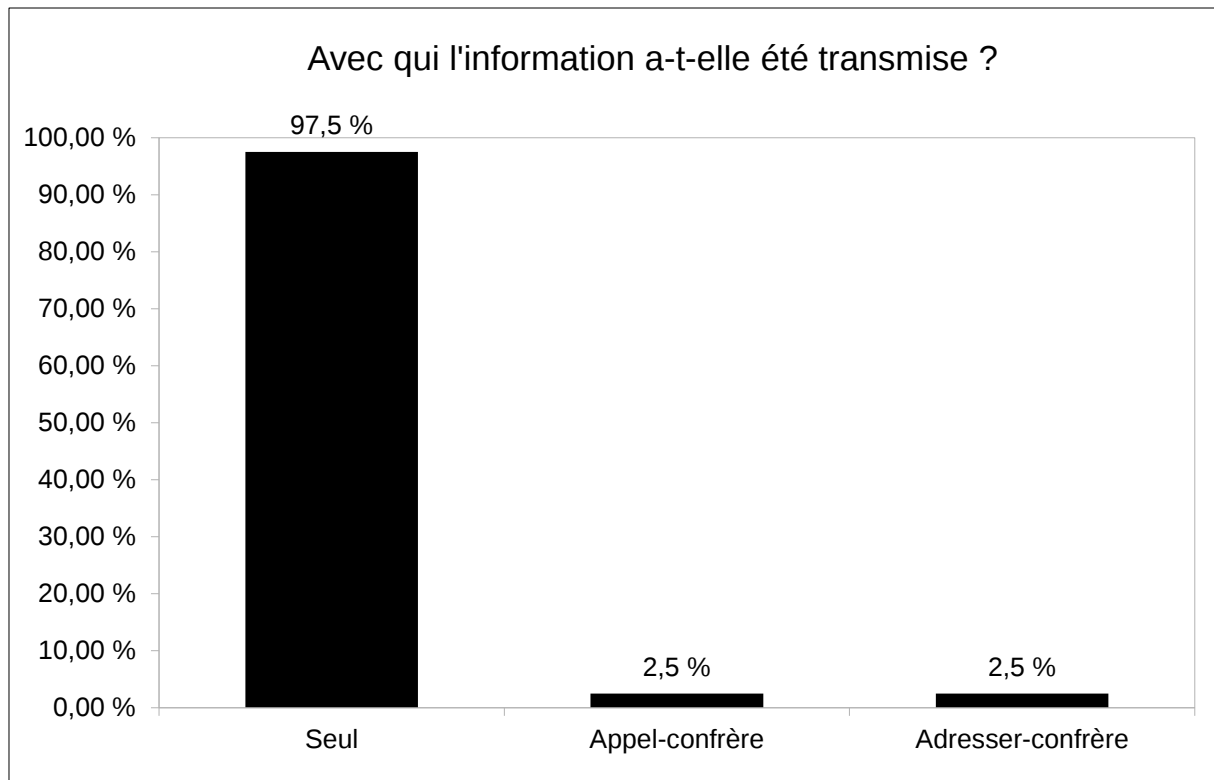


Figure 9. Répartition des réponses à la question « avec qui avez-vous transmis l'information ? ». Appel-confrère = appel d'un confrère au préalable, Adresser-confrère = adresser à un confrère secondairement

A la question concernant l'aisance et la clarté ressenties pour la tâche de transmission de l'information du trait drépanocytaire à la famille, les réponses des médecins traitants étaient « oui » pour 43,2% (n=35), « oui à peu près » pour 50,6% (n=41), « non pas assez » pour 4,9% (n=4). Un seul MT ne savait pas quelle réponse donner à cette question.

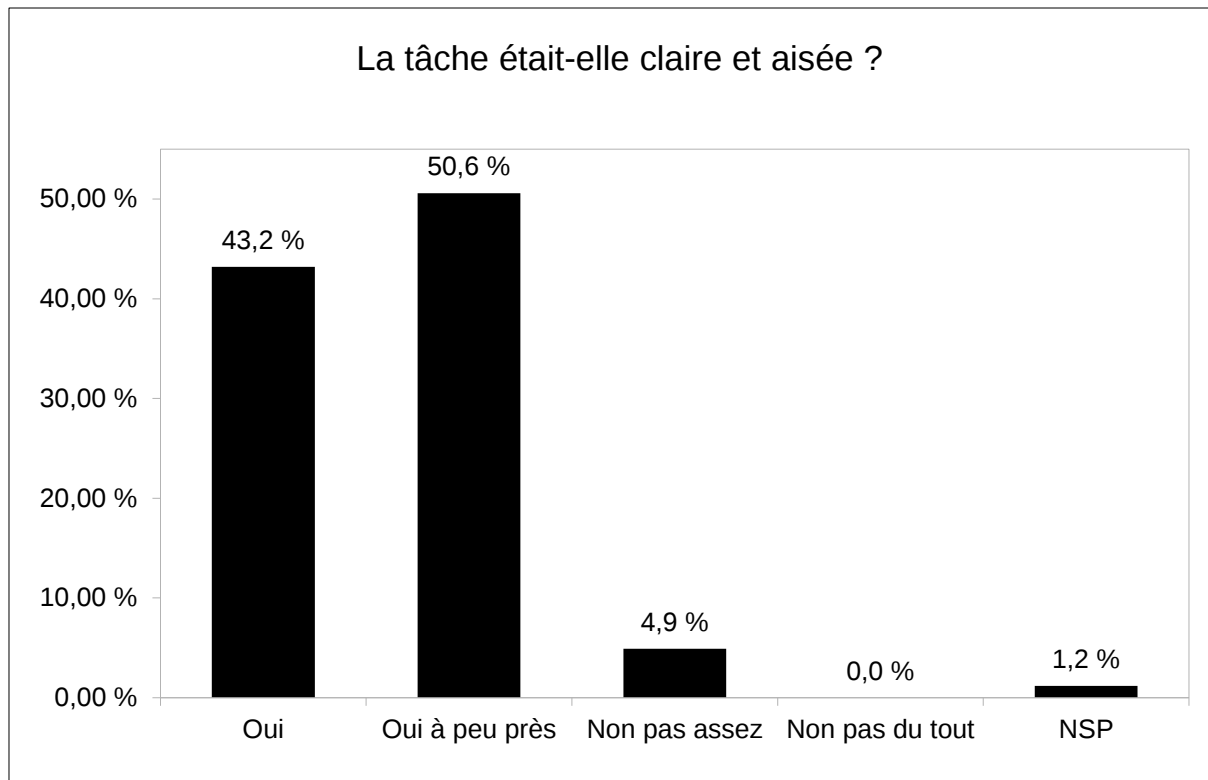


Figure 10. Répartition des réponses à la question « Est-ce que cette tâche était claire et aisée pour vous à réaliser ? »

La transmission de l'information du trait drépanocytaire dépisté à la naissance chez leur nouveau-né avait entraîné un dépistage du couple de parents dans 13,6% (n=11) des cas. Pour 22,2% (n=18) des cas, le MT assurait que les parents connaissaient déjà leur statut vis-à-vis de la drépanocytose ou du trait drépanocytaire par le biais d'une naissance précédente ou d'un dépistage d'un membre de la famille. A la connaissance du médecin interrogé, pour 2,5% (n=2) des cas, un seul des parents avait été testé, pour 13,6% (n=11) aucun des parents n'avait été testé et pour 4,9% (n=4) les deux parents avaient refusé de se faire dépister. Dans la plupart des cas, soit 44,4% (n=36), le MT ne savait pas si les parents avaient été dépistés ou ne savait pas qu'il fallait leur conseiller ce dépistage.

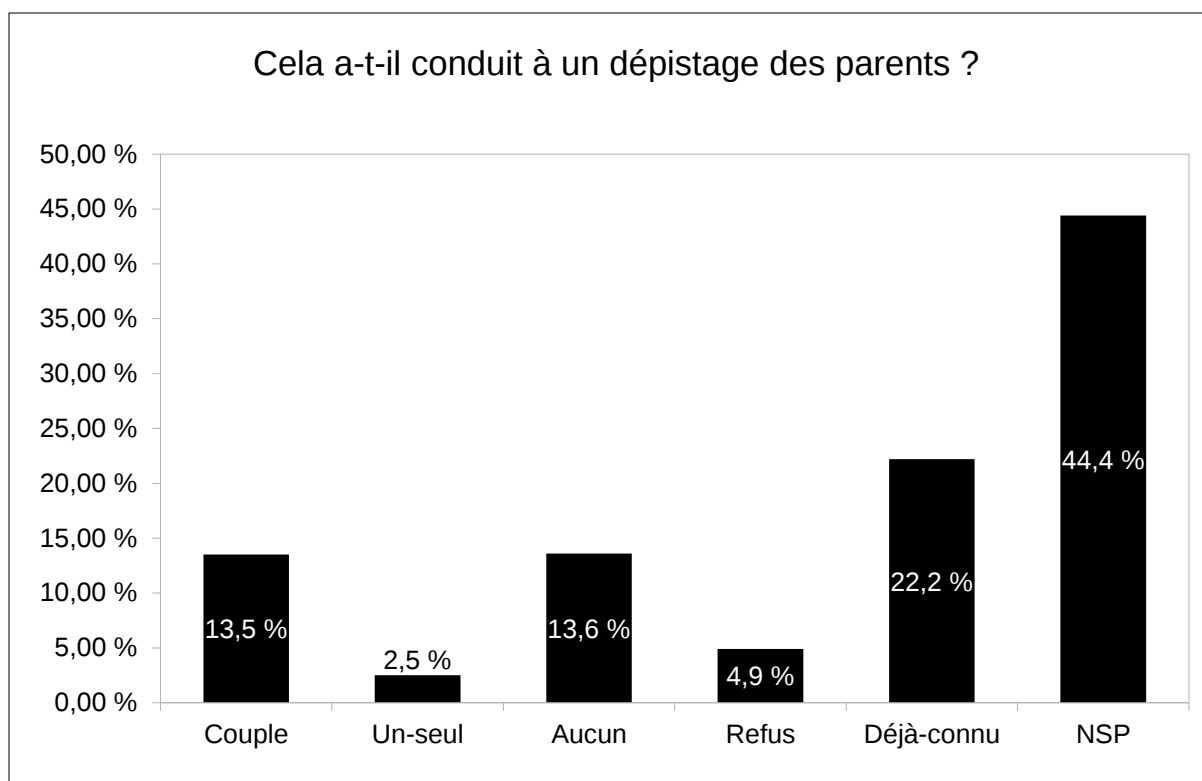


Figure 11. Répartition des réponses à la question « Cela a-t-il engendré la réalisation d'une bilan sanguin parental pour connaître le statut du couple ? ». Couple = les 2 parents ont été testés, Un-seul = un seul parent uniquement a été testé, Aucun = aucun des parents n'a été testé, Refus = les 2 parents ont refusé de se faire tester, Déjà-connu = le statut était déjà connu pour les 2 parents, NSP = ne sait pas

2.3 Descriptif des raisons de l'absence de transmission de l'information

L'information concernant le trait drépanocytaire pourtant connue du MT chez les 121 nouveau-nés dépistés AS en 2020 n'était pas transmise aux parents chez 40 d'entre eux soit 33%.

Parmi ces 40 nouveau-nés, dans 52,5% (n=21) des cas la raison pour laquelle l'information n'était pas transmise était le caractère insaisissable du patient du fait d'un nomadisme médical, d'un déménagement, d'une absence de consultation régulière ou une perte de vue totale.

Dans 25% (n=10) des cas l'absence de transmission était justifiée par une méconnaissance de la maladie et de son mode de transmission, ou de la signification clinique du statut hétérozygote.

Dans 35% (n=14) des cas le MT ne savait pas qu'il avait le rôle de transmettre l'information, ou ne souhaitait pas avoir ce rôle car ne s'estimait pas être légitime pour le faire ou n'en trouvait pas le temps dans son activité.

Pour 12,5% (n=5) des cas, le MT invoquait des considérations éthiques pour expliquer son refus de transmettre l'information. Les motifs étaient essentiellement l'absence d'intérêt direct pour l'enfant et la peur d'inquiéter inutilement les parents.

Dans deux situations, soit 5% des cas, le MT avait une autre explication que celles présumées : l'un pensait que l'information était déjà connue par la famille car il s'agissait d'un énième enfant, l'autre annonçait que l'enfant était décédé avant qu'il n'ait pu le rencontrer.

Dans 10% (n=4) des cas le MT ne savait pas ou ne souhaitait pas répondre à cette question.

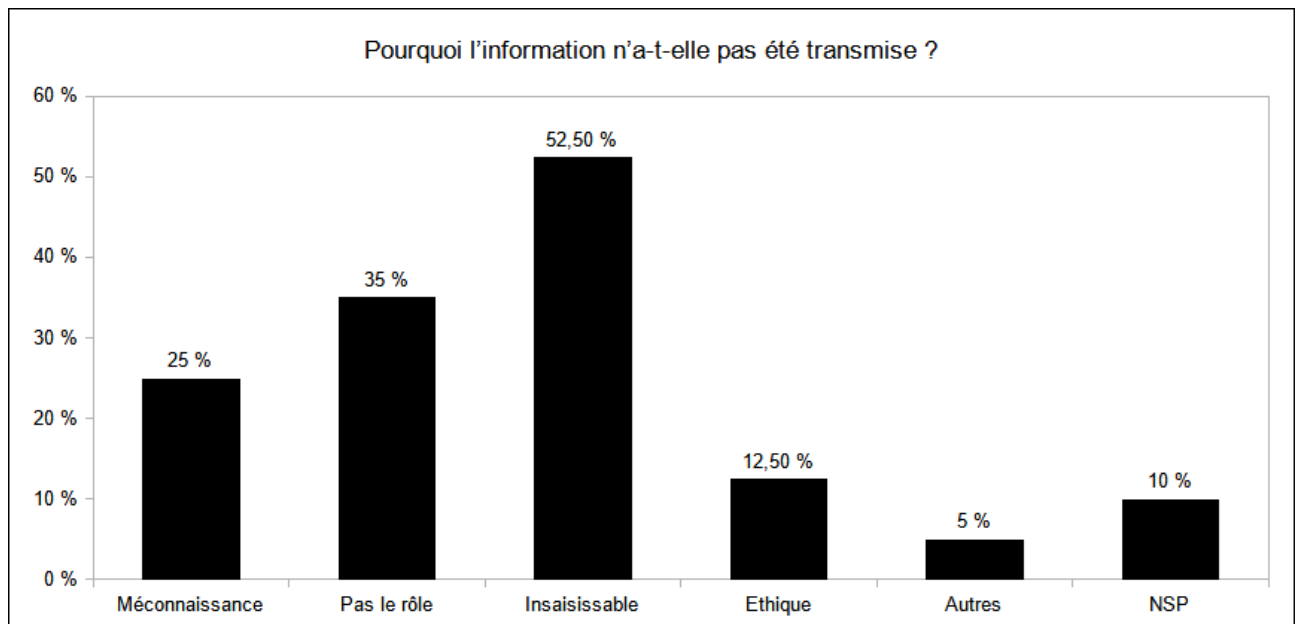


Figure 12. Répartition des réponses à la question « Pourquoi n'avez-vous pas transmis l'information ? »

La figure 12 résume les explications de non transmission de l'information du trait AS pourtant connue par les MT aux parents des nouveau-nés dépistés. S'ajoute à cela les explications logistiques de la non transmission. Ainsi pour 76 nouveau-nés le MT n'aurait pas eu l'information. Le taux de non transmission de l'information serait alors de 58,8% en prenant en compte les 40 nouveau-nés dont le MT n'a vraisemblablement pas transmis l'information alors qu'elle était connue, et les 76 nouveau-nés dont le MT n'a vraisemblablement pas reçu l'information.

Dans le pire scénario, en tenant compte des perdus de vue et en estimant que pour ces nouveau-nés leurs MT n'avaient pas transmis l'information, il y a 179 nouveau-nés dont l'information du trait AS n'a pas été transmise aux parents, soit un taux de 68,8% d'information non transmise.

3. Pratiques des autres CRDN en France

Les modalités de transmission de l'information du trait drépanocytaire dépisté à la naissance dans les différentes régions de France sont résumées dans le tableau 3.

Régions	Pratiques de transmission de l'information
Hauts de France (Lille)	<i>Amiens</i> : Courriers adressés parallèlement aux médecins traitants et aux parents . <i>Autres maternités de Picardie</i> : Courrier adressé au pédiatre de la maternité qui traite l'annonce <i>Nord et Pas-de-Calais</i> : Courrier adressé aux médecins traitants qui se charge de l'annonce. Si absence de médecin traitant : courrier transmis au pédiatre de maternité
Normandie (Caen)	Courrier adressé au pédiatre de la maternité qui traite l'annonce
Ile de France (Paris)	Consultation dédiée faite par un médecin hospitalier spécialisé (généticien, biologiste ou hématologue pédiatre) Et Courrier adressé aux parents avec lien vers une vidéo d'explication du Dr Corinne Pondarré
Bretagne (Rennes)	Courrier adressé aux médecins traitants qui se charge de l'annonce. Si absence de médecin traitant : courrier transmis aux parents après appel
Centre - Val de Loire (Tours)	Courriers adressés parallèlement aux médecins traitants et aux parents . Texte conçu par le centre de compétence et validé par un groupe de parents d'enfants drépanocytaires
Pays de la Loire (Nantes)	Courriers adressés parallèlement aux médecins traitants et aux parents .
Nouvelle Aquitaine (Bordeaux)	Courrier adressé aux médecins traitants qui se charge de l'annonce. Si absence de médecin traitant : courrier transmis aux parents
Occitanie (Toulouse)	Consultation dédiée faite par un médecin hospitalier spécialisé (généticien, biologiste ou hématologue pédiatre)
Grand Est (Reims)	Courrier adressé aux parents avec un lien vers une vidéo d'explication du Dr Corinne Pondarré
Bourgogne-Franche-Comté (Dijon)	Consultation dédiée faite par un médecin hospitalier spécialisé (généticien, biologiste ou hématologue pédiatre)
Auvergne-Rhône-Alpes (Lyon)	<i>Lyon et si maternités loin de Grenoble</i> : courrier adressé aux parents <i>Clermont-Ferrand, Saint-Etienne et si maternités proches de Grenoble</i> : Consultation dédiée faite par un médecin hospitalier spécialisé (généticien, biologiste ou hématologue pédiatre)
Provence-Alpes-Côte d'azur (Marseille)	<i>Marseille</i> : Consultation dédiée faite par un médecin hospitalier spécialisé (généticien, biologiste ou hématologue pédiatre) après 2 tentatives de convocation <i>Maternités hors Marseille</i> : Courrier adressé au pédiatre de maternité qui traite l'annonce

Tableau 3 Modalités de transmission de l'information selon les CRDN et les maternités de naissance des enfants.

Discussion

Notre étude montre que la transmission de l'information du trait drépanocytaire dépisté à la naissance est insuffisante dans les départements Nord et Pas de Calais, en France. Pour les 260 nouveau-nés dépistés AS au cours de l'année 2020, nous identifions un taux de transmission de l'information de 31,2%. Il est de 41% lorsque nous ne prenons en compte que les médecins qui ont répondu au questionnaire de notre étude. A l'issue de ce dépistage, seulement 13% des couples se faisaient tester via une électrophorèse de l'hémoglobine pour connaître leur statut. L'appréciation de ce taux était un critère secondaire dans notre étude mais la connaissance du statut du couple potentiellement à risque peut être perçue comme un des enjeux de ce dépistage. Ce résultat doit être pris en compte pour l'amélioration de la communication au sujet de la divulgation de l'hétérozygotie dépistée à la naissance.

1. Analyse des résultats et comparaison aux données de la littérature

L'évaluation de notre pratique régionale est difficile à comparer car peu d'études rendent compte de l'efficacité des pratiques d'autres centres.

Joly et al. ont montré dans une étude réalisée sur une période de 10 ans (de 2001 à 2010) au sein de la région Rhône-Alpes et la ville de Marseille, un taux de transmission de l'information aux parents de 54% au moyen d'une consultation dédiée par un spécialiste des centres de référence des pathologies du globule rouge lyonnais et marseillais. Les parents recevaient au préalable un courrier les invitant à cette consultation, ce qui ne permettait pas d'exclure le fait qu'ils étaient donc informés mais ne souhaitaient pas en savoir plus. A noter qu'à l'issue de ces consultations dédiées, moins de 2% des couples étaient dépistés, ce qui en fait un taux très faible et

contradictoire en regard de l'implication de spécialistes dans la transmission de l'information (40).

Le résultat de notre étude est corrélé à celui retrouvé par Vansenne et al. dans une étude de 2007 sur une cohorte de 285 médecins généralistes aux Pays-Bas où la pratique est similaire par le fait que l'information de l'hétérozygotie dépistée à la naissance doit être transmise par les médecins traitants. Cette étude montrait que 90 médecins généralistes sur 285 questionnés avaient transmis l'information, soit un taux de 31%. Le nombre de praticiens interrogés qui se souvenaient d'avoir reçu l'information était de 100 pour 285 (41). Leur taux de dépistage des couples à l'issue de l'information était également faible (12 % des cas) et proche de celui rapporté dans notre étude (41). La principale justification mise en valeur dans leur étude était une méconnaissance des médecins traitants de l'objectif d'identifier les couples à risque et de les guider dans leurs projets de procréation (seulement 15% de bonnes réponses au questionnaire) (41). Cette explication était également majoritaire dans notre travail alors que le refus exprimé des parents n'était retrouvé que dans 4,9% des réponses.

Nous relevions un nombre conséquent de médecins traitants interrogés (un quart) qui soulignaient leur méconnaissance sur cette maladie et les problématiques qui l'entourent pour expliquer leur non transmission de l'information. Dans le travail de Vansenne, les principales raisons évoquées pour expliquer le défaut de transmission de l'information étaient le manque d'expérience des médecins généralistes pour cette maladie (64% des réponses) et le fait que la drépanocytose et le trait drépanocytaire étaient trop rarement vus dans leur pratique quotidienne (46% des réponses) (41). La rareté de la confrontation à cette pathologie était également évoquée par Parker et al (42). Par ailleurs, nous pouvons constater que la drépanocytose ne fait plus partie du

socle de connaissances des étudiants en médecine à acquérir pour l'Examen Classant National car elle a été classée de rang C (43) depuis la réforme.

Nous mettions en valeur un taux de 35% pour la réponse « pas le rôle » qui résumait dans un seul et même item les problématiques liées au manque de temps dans la pratique quotidienne des médecins généralistes, le sentiment de manque de légitimité dans la transmission de cette information ou l'ignorance de ce rôle. A l'inverse, nous constatons qu'en grande majorité les médecins traitants ayant transmis l'information ne disaient pas éprouver de difficultés particulières à cette tâche puisque le « oui » et « oui à peu près » rassemblaient 93,8% des réponses à la question concernant leur aisance à transmettre l'information. Nous remarquons également que peu de médecins traitants s'appuyaient de l'aide d'un confrère spécialiste pour anticiper cette consultation ou pour leur adresser secondairement les parents.

Les réponses « ce n'est pas une tâche du médecin généraliste », « je n'ai pas assez de temps pour informer les parents correctement », « l'information est trop compliquée à expliquer aux parents » étaient retrouvées respectivement à 13%, 10% et 9% dans l'étude néerlandaise (41). La question de l'implication du médecin généraliste dans la transmission d'informations liées aux maladies du dépistage néonatal est controversée dans la littérature. Certaines études rapportent un défaut de connaissances des médecins généralistes quant à la drépanocytose et l'hétérozygotie et critiquent leur manque de compétences et d'aisance à transmettre les informations du dépistage et les considérations génétiques en regard (41,42,44,45). D'autres études mettent en avant une grande hétérogénéité dans leurs connaissances sur les maladies du dépistage néonatal en général et déplorent également le manque de recommandations à la disposition des médecins généralistes pour expliquer quelle information donner et comment la communiquer aux parents (46,47).

A contrario il est rapporté le fait que les parents ont besoin de se sentir rassurés et soutenus par une figure connue de longue date. Il est précisé que les médecins généralistes sont plus disponibles pour répondre aux questions des parents et que ces derniers peuvent s'appuyer sur eux pour éclaircir un vocabulaire estimé parfois trop technique (48,49). L'étude de Parker et al. montrait que les parents interrogés préféraient recevoir l'information par leur médecin traitant que par un spécialiste dont la fonction laisserait penser que leur enfant est atteint d'une maladie. La place du spécialiste était plutôt envisagée en deuxième ligne pour des compléments d'informations que les parents chercheraient à avoir et pour le conseil génétique (42).

A l'échelle nationale, nous pouvons constater que les médecins généralistes sont impliqués dans la transmission de l'information de l'hétérozygotie drépanocytaire dépistée à la naissance dans cinq régions (Bretagne, Centre-Val de Loire, Pays de Loire, Bordeaux, Hauts de France). En comparaison, en Angleterre, l'étude de Parker et al., réalisée en 2007, rapportaient également des pratiques variées de transmission de l'information du trait drépanocytaire dépisté à la naissance d'une région à l'autre et au sein même des régions. Ainsi sur 9 régions, la consultation en présence d'un spécialiste était la modalité dans 7 régions, la consultation en présence d'un visiteur de santé familiarisé à la drépanocytose (c'est-à-dire un infirmier employé par une autorité sanitaire de district pour donner de l'aide et des conseils aux parents sur la santé de leurs enfants) était la modalité dans 6 régions, la transmission par courrier était pratiquée dans 5 régions et la transmission de l'information par un médecin généraliste était retracée dans une seule région (42). Aux États-Unis, une enquête réalisée en 2007 auprès des coordinateurs des centres de dépistage néonatal de chaque État révélait également une variabilité importante des pratiques. L'information était le plus souvent transmise aux médecins traitants (88%) ou à la maternité de

naissance (63%) et les familles étaient informées directement dans 37 % des programmes (50).

Concernant la modalité de transmission de l'information, celle-ci était effectuée dans la quasi-totalité des réponses en présentielle par le médecin traitant dans notre étude. Pour comparaison le nombre d'études portant sur les pratiques de communication de ce type de résultats est limité dans la littérature. Une étude parisienne de 2020 s'était penchée sur l'évaluation de différentes modalités de communication de l'information du trait drépanocytaire en comparant trois pratiques qui étaient « A : envoi d'une lettre seule », « B : envoi d'une lettre postale suivie d'un appel téléphonique » et « C : envoi d'une lettre postale suivi de trois SMS envoyés à cinq jours d'intervalles ». Le critère de jugement était le dépistage du couple de parents à l'issue de la réception de l'information. Il en ressortait que les modalités B et C permettaient d'obtenir un meilleur taux de dépistage des parents (35% pour B et 30% pour C) par rapport à la modalité A (17%). Il n'y avait pas de différence significative entre les modalités B et C (51). Dans une autre étude, Parker et al. concluaient que les parents et les professionnels souhaitaient privilégier l'importance d'un contact direct plutôt que par lettre ou téléphone notamment pour limiter l'écueil de la barrière de la langue (42).

Au sujet des justifications des échecs de transmission de l'information, notre étude montrait une majorité de réponse « familles insaisissables » par les médecins traitants. L'étude de Vansenne et al. ne fait pas part de cette problématique et la résume par la barrière de la langue dans 15% des réponses (41). Notre résultat peut être expliqué par le fait que dans le Nord et le Pas-de-Calais les flux migratoires y sont importants mais nous pouvons également penser qu'il est sans doute plus facile de souligner le « nomadisme médical » des patients sujets à la drépanocytose que

d'affirmer au téléphone un positionnement éthique ou avouer une méconnaissance sur cette maladie et son mode de transmission.

Le positionnement éthique et le questionnement sur les conséquences de la transmission de l'information étaient justifiés dans 12,5% comme une cause de non transmission de l'information. Ce taux peut être sous-estimé dans notre étude en raison du moyen utilisé par questionnaire via appel téléphonique. Les médecins traitants n'avaient peut-être pas forcément envie de s'épancher sur cette question-là au téléphone et le contexte de l'enquête téléphonique réalisée pendant les horaires d'activité des médecins n'en permettait guère le temps. Ces problématiques éthiques, aux frontières de l'eugénisme, étaient abordées dans l'étude de Vansenne et al. où 16% des médecins généralistes jugeaient que proposer un test aux parents causait de l'anxiété et du stress, 30% ne trouvaient pas important de prévenir la naissance d'un enfant avec un SDM et 27% n'étaient pas favorables à l'interruption de grossesse dans le cadre d'un enfant diagnostiqué avec un SDM (41). Dans notre étude nous nous focalisons sur les réponses des médecins traitants, nous ne pouvons donc pas apprécier les informations que retiennent les familles ni comment elles sont interprétées.

La revue Cochrane de Oliver et al. n'a repéré aucun essai randomisé ou contrôlé sur l'impact et l'acceptabilité de la divulgation du statut de porteur pour la drépanocytose mais certaines études se sont intéressées à l'impact et au risque de la divulgation de cette information notamment en termes d'anxiété ou de détresse psychologique (52). Pour Miller, dans une étude menée en Ontario sur la compréhension du statut porteur sain pour la drépanocytose dépisté à la naissance, même si ce statut est généralement perçu comme cliniquement bénin, différentes interprétations sont exprimées autant par les familles que par les professionnels de

santé. Ces interprétations vont des doutes quant à des manifestations symptomatiques à l'affirmation que les formes hétérozygotes appartiennent au spectre de la maladie. Pour cet auteur le double message véhiculé par les médecins contribue à la complexité pour les parents de se faire une idée précise des risques et induit une anxiété pouvant donner lieu au syndrome de l'enfant vulnérable (53). Pour Ulph, l'anxiété dépend surtout de la façon dont l'information est communiquée et de la sensibilisation préalable à la possibilité d'un tel résultat. Les parents s'estiment mal préparés à recevoir une telle information. Ils se disent déjà débordés par les informations reçues en cours de grossesse et en période néonatale. Par ailleurs, ils manifestent un besoin d'information et de soutien lors de l'annonce du résultat, et par la suite, pour communiquer l'information aux apparentés (54).

D'autres études traitant le sujet de la transmission et de l'impact de l'information pour les porteurs sains de la mucoviscidose apportent également un éclairage. L'étude australienne de Lewis et al montrait que les parents interrogés, a posteriori, se souvenaient pour la très grande majorité d'entre eux que leur enfant avait été identifié comme porteur sain. Une majorité des parents avait cherché à connaître leur propre statut génétique mais dans l'ensemble, ce dépistage n'avait pas eu de conséquence sur leur choix reproductifs. Les parents signalaient ne pas savoir, auparavant, que le dépistage pouvait entraîner cette identification. Une minorité conservait une anxiété persistante sur le fait que leur enfant soit malade. Les auteurs concluaient que l'identification de l'hétérozygotie à la naissance et la transmission de l'information ne généraient pas d'effets délétères majeurs mais que cette possibilité découlant du dépistage néonatal devrait être davantage expliquée aux parents (55). L'étude de Ciske et al., dans le Wisconsin, s'intéressait à l'efficacité de la communication et de la transmission de l'information chez des parents de nouveau-nés dépistés porteurs

sains pour la mucoviscidose. Ce travail révélait un taux de 15% de parents doutant du fait que le statut hétérozygote soit pathologique, 12% doutant sur l'affirmation qu'au moins l'un des deux parents avait une mutation et seulement 57% des parents savaient qu'il y avait 1 chance sur 4 que leur enfant puisse avoir un enfant atteint de mucoviscidose s'il se reproduisait avec un/une autre porteur sain. Le taux de bonnes réponses était retrouvé comme significativement meilleur lorsque les parents avaient bénéficié d'une consultation de conseil génétique au préalable. En revanche il n'y avait pas de différence significative selon le professionnel qui avait réalisé ce conseil (cela pouvait être un généticien, un médecin ou une infirmière) (46).

La mucoviscidose est l'autre maladie dont le dépistage néonatal entraîne aussi celui des hétérozygotes. La stratégie du programme de dépistage en place consiste en un dosage de la Trypsine Immuno-réactive, puis seuls les nouveau-nés avec une TIR élevée, étiquetés comme suspects, sont soumis à une analyse de biologie moléculaire. Celle-ci recherche 30 à 90 mutations les plus fréquentes du gène CFTR, sous réserve que le consentement des parents pour cette analyse génétique ait été recueilli. Si deux mutations sont alors identifiées, elles sont soit identiques et le patient est homozygote pour la mutation considérée, soit différentes et le patient est dit hétérozygote composite. Si au moins une mutation connue est retrouvée, les nouveau-nés seront convoqués pour la réalisation du test de la sueur mesurant la concentration en ion chlorure de leur sueur. Le test est considéré positif s'il est supérieur à 60 mEq/L. Au-dessus de ce seuil l'enfant est donc malade (hétérozygote composite) avec une mutation pathogène non connue. Il est aussi défini une « forme frontière/atypique » de la mucoviscidose par l'association d'une hypertrypsinémie chez un nouveau-né à :

- Soit à un test de la sueur < 60 mEq/L de chlorures avec 2 mutations du gène CFTR dont au moins une ne figure pas dans le panel des mutations sévères

- Soit à un test de la sueur compris entre 30 et 60 mmol/L de chlorures avec 1 ou aucune mutation du gène CFTR

Le test à la sueur est négatif si la concentration de chlorure est inférieure à 30 mEq/L. Ce dépistage conduit ainsi à identifier quelques nouveau-nés porteurs sains.

Dans le cadre du dépistage de la mucoviscidose, les parents des nouveau-nés dépistés porteurs sains sont systématiquement adressés en consultation de conseil génétique pour les informer sur le statut d'hétérozygote asymptomatique de leur enfant, ce qui diffère du cas du dépistage des porteurs sains de la drépanocytose. Cela s'explique par le fait que tous les nouveau-nés ayant une TIR élevée et au moins une mutation à l'étude du gène CFTR seront convoqués au CRCM pour la réalisation du test de la sueur. Ainsi ils sont au courant d'une particularité qu'à leur enfant et si en bout de course ils ont un test de la sueur normal, il faut qu'ils soient vus pour bien les rassurer sur l'état non pathologique de leur enfant. A cette occasion l'origine paternelle ou maternelle de la mutation transmise peut être vérifiée dans l'objectif de repérer les couples à risque de $\frac{1}{4}$ d'avoir un enfant atteint. Ces couples pourront bénéficier lors d'une prochaine grossesse d'un diagnostic prénatal.

L'algorithme décisionnel actuel pour le dépistage néonatal de la mucoviscidose est détaillé dans l'annexe 5.

En 2020 en France, 4 456 nouveau-nés ont été repérés comme suspects par le dosage de la TIR, et 365 ont été identifiés comme porteurs d'au moins une mutation parmi les plus fréquentes recherchées dans le dépistage (89 avec 2 mutations, et 276 avec 1 mutation). Au total 122 ont été confirmés malades (118 avec une forme classique et 4

avec une forme frontière). Il y avait donc 243 nouveau-nés dépistés porteurs sains cette année-là (26). A l'échelle de la région Hauts de France, 257 ont été repérés comme suspects par la TIR. A noter qu'il n'y a pas eu de refus parental de l'analyse en biologie moléculaire, donc tous les nouveau-nés ont pu en bénéficier. Il y en avait 29 identifiés comme porteurs d'au moins une mutation (9 avec 2 mutations et 20 avec une mutation). Au total 12 ont été confirmés malades (tous de forme classique). Il y avait donc 17 porteurs sains. (27) Nous constatons que ce nombre est très inférieur au nombre de porteurs sains de la drépanocytose et explique ce pourquoi ils peuvent être tous vus en consultation spécialisée. Les moyens humains et la chaîne de transmission de l'information sont difficilement comparables entre ces deux pathologies.

Par ailleurs, dans le cadre du dépistage des porteurs sains de la mucoviscidose, le CCNE avait, dans son rapport de 2007, découragé la révélation systématique du statut de porteur sain compte tenu de l'absence d'intérêt direct pour l'enfant (37). Dans cette optique, certains pays comme les Pays-Bas ou la Californie tentent de diminuer le dépistage des porteurs sains en diminuant le nombre de cas référés pour un test de la sueur. Pour cela, ils ajoutent un troisième test (après la TIR et le test génétique) basé sur le séquençage ciblé du gène *CFTR* (57).

2. Forces et limites de l'étude

Il s'agit d'une étude singulière informant sur le taux de transmission de l'information du trait drépanocytaire à l'issue du dépistage néonatal dans une région en France. Peu d'études dans la littérature ont été réalisées sur l'évaluation des pratiques territoriales. Il s'agit également d'un premier état des lieux des pratiques de transmission de cette information dans les différentes régions de France. L'une des

forces de notre étude était sa puissance avec un nombre de sujets de 260 et le faible nombre de perdus de vue ($n = 46$ soit 17,7%), ce qui permettait d'avoir une population la plus représentative possible et un taux de réponses au questionnaire satisfaisant. L'usage du questionnaire téléphonique participait également à augmenter les chances d'obtenir une réponse des médecins traitants à cette enquête et également d'apprécier plus finement les réponses aux questions de type « qualitatives » qu'un questionnaire à cocher en ligne via email par exemple. Nous n'avons pas mis en évidence de différences significatives entre les nouveau-nés perdus de vue et ceux dont le médecin traitant a répondu au questionnaire selon la localisation géographique de la maternité de naissance. Cela rendait comparables ces deux populations. Enfin, cette étude soulève un questionnement au sujet d'une problématique d'actualité compte tenu d'un nombre de familles concernées de plus en plus grand en raison de la mixité et des phénomènes migratoires.

La limite principale de cette étude était son caractère rétrospectif, ce qui induit des biais d'informations. Il s'agissait en premier lieu d'un biais de mémorisation car le questionnaire était réalisé entre 6 et 18 mois après la naissance de l'enfant. Cependant ce biais était limité par le fait que la plupart des médecins interrogés se reposaient sur la traçabilité informatique de leurs consultations et des informations sur leurs patients, mais ils pouvaient ne pas se rappeler exactement ce qu'ils avaient fait et dit aux parents. Nous pouvons supposer également un biais de prévarication notamment lorsque les réponses « non » ou « ne sait pas/ ne sait plus » étaient données lors des questions sur la réception ou sur les modalités de transmission de l'information. En outre, dans les explications de ceux qui n'avaient pas transmis l'information, « le nomadisme médical » des parents et de cette population était probablement la réponse la plus facile à donner au téléphone. L'autre biais dominant de cette étude

était un biais de sélection. En effet seuls les médecins inscrits par les parents sur le papier Guthrie étaient consultés par ce questionnaire téléphonique. Il s'agissait la plupart du temps des médecins traitants des parents, mais en réalité ce n'est pas forcément le médecin que les parents consultent pour leur enfant lors des examens de routine du suivi des premiers mois ou lors d'une affection aiguë. Ainsi certains médecins généralistes n'avaient jamais rencontré l'enfant et n'avaient donc pas fait de lien avec le courrier reçu du CRDN. D'autre part les médecins de PMI étaient peu représentés dans les médecins référés par les parents, leur rôle était probablement sous-évalué. Dans notre étude il y en avait 5 au total et seulement 2 se souvenaient d'avoir reçu l'information et l'avaient transmise. Un des médecins de PMI signalait qu'il n'avait pas eu cette information et qu'après des recherches il avait retrouvé une erreur d'identité du nouveau-né (le nom référencé sur leur logiciel était différent du nom enregistré par le CRDN) et que la famille n'avait jamais été revue après l'examen du 8^{ème} jour de leur enfant. Par ailleurs l'interrogation des maternités du Nord-Pas de Calais aurait pu améliorer l'exhaustivité du recueil en tenant compte de la transmission de l'information effectuée par le pédiatre de maternité lorsqu'il n'y avait pas de médecin traitant inscrit sur le papier buvard, ce qui aurait peut-être permis de montrer un meilleur taux de transmission de l'information aux parents. Cependant force est de constater qu'il n'existe pas de registre tenu dans les maternités et que ce rôle est mal établi avec l'absence de pédiatre référent, d'après nos prémices d'enquêtes.

3. Perspectives

Les résultats de notre enquête montrent que la transmission de cette information est insuffisante et constitue un défi en soulevant de nombreuses questions de pratique. Nos conclusions nécessiteraient d'être confrontées à une autre étude se focalisant sur l'interrogation des parents au sujet de la transmission de l'information et

de sa compréhension. Une telle étude selon la même méthodologie, à savoir un questionnaire téléphonique, poserait plus de difficultés par le fait qu'il y ait un risque de transmettre par téléphone une information qui n'était pas connue par les parents. Cela nécessiterait une personne formée notamment en psychologie pour pouvoir prendre en charge l'anxiété parentale potentiellement induite. En comparant aux données de la littérature, nous remarquons que dans la majorité des pays où est réalisé un dépistage néonatal de la drépanocytose, les programmes de dépistage favorisent la divulgation aux parents du statut de porteurs sains de leurs nouveau-nés. C'est le cas en Angleterre, aux États-Unis, en Angleterre et en France. L'Ontario et les Pays-Bas font figure d'exception en demandant un consentement préalable aux parents sur leur envie d'être informés (41,53). Nous observons une variabilité très importante en ce qui concerne les modalités de communication de l'information et les services rendus aux familles des nouveau-nés porteurs hétérozygotes. Selon Parker, le nombre conséquents d'hétérozygotes dépistés, l'importance des ressources requises et de la charge de travail qu'implique la divulgation du statut de porteur constituent des obstacles à sa diffusion (42). L'autre principal écueil concerne les débats que suscitent la divulgation de cette information car certains soulignent l'absence d'intérêt direct pour la santé de l'enfant et fustigent le fait que les parents reçoivent une information qu'ils n'ont pas cherchée à connaître et pour laquelle ils n'ont pas explicitement donné leur consentement. Ainsi le corps médical pourrait être accusé d'eugénisme mais en pratique il s'agit non pas d'une sélection d'un patrimoine génétique mais de faire passer une information au sujet du risque de transmission à la génération suivante et ainsi de respecter le droit du patient de disposer des informations le concernant. Ce qui a vocation de disposer du choix de s'affranchir ou non d'une maladie grave et handicapante qui affecte tous les champs de la vie des

malades et qui perturbe l'équilibre familial (2). De surcroît, les médecins se retrouvent face à la préséance, dans ces dilemmes éthiques, du droit des parents de connaître toute information médicale les concernant ou concernant leur enfant, acquise même de manière fortuite (Loi n°2002-303 Art.L.1111-2) (58).

Pour confirmer le constat de cette étude, un complément de travail concernant l'appréciation de la transmission de l'information du statut AS en interrogeant directement les familles de nouveau-nés dépistés hétérozygotes serait intéressant.

Par la suite, il s'agirait de pouvoir avoir une réflexion sur l'amélioration de nos pratiques. L'amélioration de la transmission de l'information commencerait par l'établissement de recommandations à destination des professionnels impliqués sur le message à transmettre, en accordant une attention particulière à ne pas inquiéter inutilement les familles. Cela nécessiterait une sensibilisation et une éducation auprès des professionnels concernés par ce dépistage. L'autre principale difficulté rencontrée étant d'ordre logistique, les pistes d'amélioration auraient trait aux modalités les plus efficaces de transmission de l'information et à l'harmonisation des pratiques au niveau national. Notre étude souligne le fait que l'information à transmettre est éminemment complexe du fait des considérations sociales, psychologiques, éthiques, génétiques et ne peut pas être laissée à la seule charge du médecin généraliste. La consultation en présentiel serait le moyen le plus sûr d'une bonne compréhension de l'information par les familles. Cependant ne laisser cette tâche qu'aux spécialistes augmenterait drastiquement la charge de travail et nécessiterait un recrutement de personnels dédiés sans compter l'augmentation de consultations de génétique en aval, ce qui représenterait un coût humain et donc financier non négligeable. Envoyer un courrier standardisé par voie postale associé à des SMS permettrait une large diffusion de l'information mais souffrirait de la difficulté de compréhension pour ceux qui ne parlent

ni ne lisent le français et du manque d'interaction pour les questions envisagées par les parents. Un texte dans plusieurs langues pourrait être envisagé (notamment en français, anglais et arabe) pour pallier cette difficulté, mais un des risques de cette méthode reste le fait qu'une partie de la population ne prête pas forcément attention aux documents reçus par voie postale. L'appel téléphonique aurait la qualité de permettre un échange avec les parents mais pourrait s'avérer également compliqué dans la situation de la barrière de la langue là où la consultation en présentiel permet de s'appuyer sur un langage graphique pour illustrer son propos. Par exemple l'appel téléphonique pourrait être utilisé comme complément d'un courrier et permettrait de répondre aux questions que se seraient posées les parents. Cette modalité nécessiterait également un temps de travail accru et du personnel formé. Une vidéo comme celle réalisée par Dr Pondarré, et déjà utilisée dans certaines régions (Ile-de-France et Grand-Est) présente des avantages : elle est un bon support didactique, schémas à l'appui, et reste visionnable à souhait, ce qui présente un intérêt pour la retranscription du message aux apparentés et surtout à l'enfant dépisté qui pourra la visionner plus tard, à l'âge de comprendre de quoi il est question. Elle pourrait être utilisée comme complément d'un courrier envoyé, d'un appel téléphonique ou d'une consultation. Elle nécessiterait cependant d'être validée par l'ensemble de la communauté des professionnels impliqués et des associations de patients pour statuer sur le message à véhiculer. De plus il faudrait songer à la tourner dans plusieurs langues et/ou la sous-titrer (français, anglais, arabe) pour optimiser sa compréhension.

Conclusion

Au total, malgré une obligation légale, nous constatons un taux de transmission aux parents insuffisant concernant l'information du statut AS de leurs nouveau-nés dépistés hétérozygotes pour la drépanocytose par les médecins traitant dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais en 2020. Les raisons de la non transmission paraissent complexes et variées tant sur le plan éthique que scientifique et leur analyse est à risque de biais mais les difficultés d'ordre logistique semblent être mises en avant. La modalité actuellement en place dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais devrait être reconsidérée à la lumière des résultats de cette étude. L'absence de consensus national et la disparité de la fréquence de l'hétérozygotie sur le territoire entraînent une grande hétérogénéité des pratiques de transmission. Une réflexion nationale sur cette problématique serait nécessaire au risque de voir perdurer les initiatives régionales voire intra-régionales créant un dépistage à plusieurs vitesses. Nous soulevons le fait que la multiplication des supports de transmission de l'information semble nécessaire pour permettre une diffusion la plus large et la plus efficace possible. Cela permettrait notamment d'arriver à faire du personnalisé dans le systématique. Enfin, compte tenu de la croissance quasi-inexorable du nombre de drépanocytoses (trait et maladie) et de la question de la généralisation du dépistage néonatal de la drépanocytose, la gestion de la transmission de l'information de l'hétérozygotie devra être adaptée et nécessitera certainement du personnel dédié notamment dans les régions à fortes prévalences.

Références

1. N.Couque,M. de Montalembert.Diagnostic d'une hémoglobinopathie, Feuilles de biologie Mars 2013 ; 311 : 5-18.
2. Brousse V, Allaf B, Benkerrou M. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France [Newborn screening for sickle cell disease in France]. Med Sci (Paris). 2021 May;37(5):482-490.
3. Gene expression of hemoglobin before and after birth. URL : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Postnatal_genetics_en.svg.
4. F.Galateros. Physiopathologie de la drépanocytose, de la théorie aux aspects pratiques, Rev Prat 2004 ; 54 : 1534-42.
5. M de Montalembert, S Allali. La drépanocytose de l'enfant et l'adolescent. éd Elsevier Masson.2020.
6. Belcher JD, Chen C, Nguyen J et al. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. Blood 2014 ; 123(3):377-90.
7. Elion J, Laurance S, Lapoumériou C. Physiopathologie de la drépanocytose, Med Trop 2010 ; 70 : 454-8.
8. 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. 2010.
9. ITANO HA, PAULING L. A rapid diagnostic test for sickle cell anemia. Blood. 1949 Jan;4(1):66-8.
10. F.Bernaudin. Clinique et génétique de la drépanocytose, Le concours médical mars 2013 ; 125-08 : 476-482.
11. Site de l'ADPHE. Brochure « être hétérozygote et alors? ». URL : <http://www.afdphe.org/etre-heterozygote-et-alors>.
12. J Gellen-Dautremer, V Brousse, JB Arlet. Complications aiguës de la drépanocytose Rev Prat, 2014, 64 : 1114-9.
13. De Montalembert M, Dumont MD, Heilbronner C et al. Delayed haemolytic transfusion reaction in children with sickle disease. Haematologica 2011;96:908-7.
14. Site de l'INSERM. Drépanocytose :la maladie génétique la plus fréquente en France. URL : <https://www.inserm.fr/dossier/drepanocytose/>.
15. P Bartolucci, F Lionnet. Les complications chroniques de la drépanocytose. Rev Prat, 2014,64 :1120-6.
16. HAS Commission de la transparence. Avis 7 novembre 2007. SIKLOS. URL: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5016_siklos_.pdf.

17. Wang WC et al. BABY HUG investigators. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet*. 2011 May 14;377(9778):1663-72.
18. Ware RE, Davis BR, Schults WH et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anemia-TCD with transfusion changing to hydroxyurea (TWITCH) : a multicenter, open-label, phase 3 non inferiority trial. *Lancet* 2016;387(10019)661-70.
19. Chou ST. Transfusion therapy for sickle cell disease : a balancing act. *Hematology* 2013; 439-46.
20. Hubert ML, Shenoy S. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease : Progress and challenges. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(9):e27263.
21. JH Dalle. Greffe de cellules souches hématopoïétiques Dans : M de Montalembert, S Allali. La drépanocytose de l'enfant et l'adolescent. éd Elsevier Masson.2020. p.211-17.
22. Bernaudin F. Why, Who, When, and How? Rationale for Considering Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children with Sickle Cell Disease. *J Clin Med*. 2019 Sep 22;8(10):1523.
23. B Modell, M Darlison. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull WHO* 2008 ; 86 : 480-487.
24. Organisation Mondiale de la Santé. Drépanocytose. Rapport du secrétariat. 59ème assemblée mondiale de la santé. 24 avril 2006.
25. Taylor SM, Parobek CM, Fairhurst RM. Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012 ; 12 : 457-68.
26. Centre national de coordination du dépistage néonatal. Rapport d'activité du programme national du dépistage néonatal. Année 2020. Disponible en ligne <https://depistage-neonatal.fr/wp-content/uploads/2021/12/Rapport-Activite-2020.pdf>.
27. Centre régional de dépistage néonatal Hauts de France. Rapport d'activité du programme de dépistage néonatal. Année 2020.
28. E Gomes, K Castebon, V Goulet. Mortalité liée à la drépanocytose en France : âge de décès et causes associées (1979-2010). *Bull Epidémiol Hebd*.2015 (8):142-50.
29. Haute Autorité de Santé. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France. Pertinence de la généralisation à l'ensemble des nouveau-nés. Rapport d'orientation. 2013.
30. Farriaux JP. Histoire et organisation du programme français de dépistage néonatal systématique (1967-2020) [History and organization of the French systematic neonatal screening program (1967-2020)]. *Med Sci (Paris)*. 2021 May;37(5):433-440.
31. Huet F. Nouvelle organisation du dépistage néonatal : quels enjeux ? *Réalités Pédiatriques* n°244. Décembre 2020. 38-40.
32. Arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale. URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2018/2/22/SSAP1805225A/jo/texte>.

33. Daniel, Y. and Tuner, C. 'Newborn Sick Cell Disease Screening Using Electrospray Tandem Mass Spectrometry', *Int. J. Neonatal Screen*(2018), 4, p35.
34. Tribune « Nous appelons à faire de la drépanocytose la grande cause nationale de 2022 ». *Journal du Dimanche*, 19 juin 2021. URL : <https://www.lejdd.fr/Societe/tribune-nous-appelons-a-faire-de-la-drepanocytose-la-grande-cause-nationale-de-2022-4052899>
35. Haute Autorité de Santé. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France. Pertinence de la généralisation à l'ensemble des nouveau-nés. Audition du Pr Frédéric Galactéros, 6 septembre 2013. p88-89.
36. Cavazzana M, Stanislas A, Rémus C, et al. Dépistage néonatal de la drépanocytose : des données en faveur de sa généralisation. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 309-11.
37. Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la Santé. Avis n°97. Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques (exemples de la mucoviscidose et de la drépanocytose). 11 janvier 2007.
38. Naik RP, Haywood C Jr. Sick cell trait diagnosis: clinical and social implications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015(1):160-7.
39. Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, Amoateng-Adjepong Y. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am J Med*. 2009 Jun;122(6):507-12.
40. Joly P, Badens C, Fekih S, Philippe N, Merono F, Thuret I, Pondarré C. Information des parents de nouveau-nés AS à la suite du dépistage néonatal de la drépanocytose : expériences lyonnaise et marseillaise (2001-2010) [Information for parents of children with sickle cell trait detected by neonatal screening: A 10-year experience]. *Arch Pediatr*. 2015 May;22(5):562-3.
41. Vansenne F, de Borgie CAJM, Legdeur M, Spauwen MO, Peters M. Providing Genetic Risk Information to Parents of Newborns with Sick Cell Trait: Role of the General Practitioner in Neonatal Screening. *Genet Test Mol Biomark*. oct 2011;15(10):671-5.
42. Parker H, Qureshi N, Ulph F, Kai J. Imparting carrier status results detected by universal newborn screening for sickle cell and cystic fibrosis in England: a qualitative study of current practice and policy challenges. *BMC Health Serv Res*. déc 2007;7(1):203.
43. Collège national des pédiatres universitaires. *Référentiel de Pédiatrie*. éd. Elsevier Masson 2021 (8ème édition). Pages 62-63.
44. Farrell M, Certain L, Farrell P. Genetic counseling and risk communication services of newborn screening programs. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001 Feb;155(2):120-6.
45. Davis TC, Humiston SG, Arnold CL, Bocchini JA Jr, Bass PF 3rd, Kennen EM, Bocchini A, Kyler P, Lloyd-Puryear M. Recommendations for effective newborn screening communication: results of focus groups with parents, providers, and experts. *Pediatrics*. 2006 May;117(5 Pt 2):S326-40.
46. Ciske DJ, Haavisto A, Laxova A, Rock LZ, Farrell PM. Genetic counseling and neonatal screening for cystic fibrosis: an assessment of the communication process. *Pediatrics*. 2001 Apr;107(4):699-705.

47. Hayeems RZ, Bytautas JP, Miller FA. A systematic review of the effects of disclosing carrier results generated through newborn screening. *J Genet Couns*. 2008 Dec;17(6):538-49.
48. Bradford L, Roedl SJ, Christopher SA, Farrell MH. Use of social support during communication about sickle cell carrier status. *Patient Educ Couns*. août 2012;88(2):203-8.
49. Buchbinder M, Timmermans S. Newborn screening for metabolic disorders: parental perceptions of the initial communication of results. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012 Aug;51(8):739-44.
50. Kavanagh PL, Wang CJ, Therrell BL, Sprinz PG, Bauchner H. Communication of positive newborn screening results for sickle cell disease and sickle cell trait: variation across states. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008 Feb 15;148C(1):15-22.
51. Rémus C, Stanislas A, Bouazza N, Gauthereau V, Polak M, Blanche S, Niakaté A, Gluckman E, Tréluyer JM, Munnich A, Girot R, Cavazzana M. An Evaluation of Three Ways of Communicating Carrier Status Results to the Parents of Children in a Neonatal Sickle Cell Screening Programme. *Front Pediatr*. 2020 Jun 19;8:300.
52. Oliver S, Dezateux C, Kavanagh J, Lempert T, Stewart R. Disclosing to parents newborn carrier status identified by routine blood spot screening. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4).
53. Miller FA, Paynter M, Hayeems RZ, Little J, Carroll JC, Wilson BJ, Allanson J, Bytautas JP, Chakraborty P. Understanding sickle cell carrier status identified through newborn screening: a qualitative study. *Eur J Hum Genet*. 2010 Mar;18(3):303-8.
54. Ulph F, Cullinan T, Qureshi N, Kai J. Parents' responses to receiving sickle cell or cystic fibrosis carrier results for their child following newborn screening. *Eur J Hum Genet*. avr 2015;23(4):459-65.
55. Lewis S, Curnow L, Ross M, Massie J. Parental attitudes to the identification of their infants as carriers of cystic fibrosis by newborn screening. *J Paediatr Child Health*. 2006 Sep;42(9):533-7.
56. Haute Autorité de Santé. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. Rapport d'orientation. Janvier 2009.
57. Avis scientifique sur le dépistage néonatal de l'anémie falciforme : état des connaissances et enjeux pour le Québec. 2010.
58. Loi n°2002-303 du 4 mars 2002. Article L.1111-2 du Code de la santé publique : « toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé ».

Annexe 1

Déclaration auprès de la CNIL DEC n° 21-255



DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N°DEC : DEC21-255

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

*BOUZIDI Anthony
Délégué à la protection des
données*

*CALMELET Louise
Adjointe au Délégué à la
protection des données*

*Secrétariat Direction des
Ressources Numériques
Tél. : 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59*

Je soussigné, Monsieur **BOUZIDI Anthony**, en qualité de Délégué à la Protection des Données du GHT Lille Métropole Flandre Intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : **Sujet de thèse et protocole de recherche pour une enquête de pratique professionnelle**, mis en œuvre en 2021, a bien été déclaré par Mélissa Barbati.

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le 28/09/2022

BOUZIDI Anthony

Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage – rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

Annexe 2

NOTE D'INFORMATION D'UNE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

« Information des parents de nouveau-nés dépistés hétérozygotes pour la drépanocytose en période néonatale : enquête de pratiques dans le Nord – Pas de Calais en 2020 »

Dr Mélissa BARBATI (CCA hémato-pédiatrie), Dr Anne LAMBILLIOTTE (PH hémato-pédiatrie)

Malo FREPPEL (interne)

Nom du patient:

Prénom du patient: (Ou étiquette du patient)

Date de naissance:

Cette note d'information a pour objectif de vous expliquer le but de cette étude afin que vous puissiez décider d'y participer ou non. Votre participation à cette étude doit être entièrement volontaire. Prenez le temps de lire cette note d'information et n'hésitez pas à poser des questions à votre médecin pour avoir des renseignements complémentaires.

I. Le but de la recherche

Il s'agit d'un travail de recherche, encadré par les Drs LAMBILLIOTTE et BARBATI (centre de référence des pathologies du globule rouge de l'enfant au CHU Lille), dont le but est d'étudier les pratiques professionnelles dans la région Nord-Pas de Calais concernant la transmission d'information aux parents du trait drépanocytaire de leur nouveau-né dépisté hétérozygote à la naissance. Notre étude vise à savoir si l'information parvient à être relayée et comprise par les parents et à décrire comment, mais surtout, à identifier les causes d'échec de cette transmission le cas échéant pour de potentielles améliorations ultérieures.

II. Quelles données sont recueillies, pourquoi et comment ?

Vous êtes sollicité en raison du prélèvement, à la naissance, de votre enfant dans le cadre du programme national de dépistage mis en place pour repérer les enfants ayant certaines particularités génétiques. Cette recherche portera sur l'analyse de données et d'échantillons biologiques recueillies à la maternité ou en service de néonatalogie pour tous les nouveau-nés ayant été dépistés hétérozygotes pour la drépanocytose, sur une période de 1 an, au cours de l'année 2020 dans l'inter-région Nord-Pas de Calais.

Le recueil de données se fera à partir des informations présentes dans votre dossier médical informatique ou papier de l'hôpital de naissance et centralisées par le centre régional de dépistage néonatal de Lille.

Les données nécessaires pour la conduite de la recherche comprennent notamment : l'identité du nouveau-né, sa date de naissance, la date du test de Guthrie ainsi que la date de réception du papier

buvard, la maternité où le test a été réalisé, le nom du médecin traitant référencé par le CRDN ainsi que la ville où il exerce.

III. Confidentialité des données

Les données médicales recueillies dans le cadre de cette étude seront traitées par le CHU de Lille, représenté par son représentant légal en exercice, en tant que responsable de traitement, sur le fondement de l'intérêt public. Les données vous concernant seront pseudonymisées, c'est-à-dire identifiées par un numéro de code et par vos initiales. Elles seront ensuite transmises aux investigateurs de la recherche et aux coordinateurs.

La base de données ainsi créée sera conservée pendant la durée de réalisation de l'étude et jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de l'étude. Puis, la base de données sera archivée pendant la durée légale autorisée. Passé ce délai, la base de données ainsi que tous les documents relatifs à la recherche seront définitivement détruits.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 et au règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, de limitation du traitement et du droit de vous opposer au traitement.

Si vous souhaitez exercer vos droits et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez-vous adresser au délégué à la protection des données du Groupement Hospitalier Territorial Lille Métropole Flandres Intérieur à l'adresse suivante : dpo@chru-lille.fr.

Si vous considérez que vos droits n'ont pas été respectés, vous avez également la possibilité de saisir la Commission Nationale de l'Informatique des Libertés (CNIL) directement via son site internet : www.cnil.fr.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

IV. Acceptation et interruption de votre participation

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Dans le cas où vous répondriez par la positive, vous disposez de la possibilité d'interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice et sans engager votre responsabilité. Cela n'affectera évidemment pas votre prise en charge.

En l'absence d'opposition / refus de votre part sous un délai de 3 semaines après réception de la présente note nous considérerons que vous acceptez de participer à cette recherche

V. Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Le responsable de la recherche, a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément à la loi française aux dispositions de la Loi Informatique et Liberté applicables aux recherches n'impliquant pas la personne humaine (CNIL loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et européenne (Règlement européen n° 2016/679 relatif à la protection des données - RGPD).

Fait à :..... Le :.....

Signature du responsable de la recherche:

CADRE RESERVE AU RECUEIL DE L'OPPOSITION

NOM/Prénom du patient :

Je m'oppose à l'utilisation de mes données dans le cadre de cette recherche : « Information des parents de nouveau-nés dépistés hétérozygotes pour la drépanocytose en période néonatale : enquête de pratiques dans le Nord – Pas de Calais en 2020 »

Dr Mélissa BARBATI (CCA hémato-pédiatrie), Dr Anne LAMBILLIOTTE (PH hémato-pédiatrie)

Malo FREPPEL (interne)

☐ **Oui**

☐ **Non**

Signature (Précédée de la mention : Lu, compris et approuvé) :

Annexe 3

DréNéo(M)

N° médecin :

Nom Prénom Adresse du médecin

Critères d'inclusion	OUI	NON
Être médecin (noté dans les renseignements du dépistage néonatal) d'un patient :	☐	☐
- Né dans les Hauts-de-France	☐	☐
- Dépisté AS	☐	☐
- Au Guthrie entre le 1/1/2020 et 31/12/2020	☐	☐
Consentement téléphonique recueilli (noter la date :)	☐	☐

Si l'une des réponses est **en rouge**, le médecin ne peut pas être inclus dans l'étude

Questionnaire médecin

Nom : Prénom : +- Ville d'exercice :
Date de l'appel :

Appel téléphonique :

Présentation : Bonjour, je suis (l'assistant du) pédiatre de maternité, nous vérifions au sein d'une étude concernant le dépistage néonatal de la drépanocytose la transmission d'information par les médecins généralistes pour les patients hétérozygotes.

- 1) Vous êtes bien le médecin traitant du bébé NOM PRENOM né(e) le.... à ?

☐ Oui ☐ Non (*erreur de coordonnées, fin de l'enquête*)

- 2) Etes-vous disponible et d'accord pour quelques questions : temps estimé de 5 min (ou je peux aussi vous rappeler plus tard, *dans ce cas réitérer l'appel au créneau horaire demandé par le médecin*) ?

☐ Oui ☐ Non (*critère d'exclusion, fin de l'enquête*)

3) Avez-vous le souvenir d'avoir reçu l'information sur le trait drépanocytaire (donc porteur sain pour la drépanocytose) de ce bébé ? Nous appelons pour vérifier cela car nous pensons que le système est à améliorer.

☐ Oui (*faire suite du questionnaire partie 4 et [5 ou 6]*) ☐ Non (*faire suite du questionnaire partie 7*) ☐ Ne sait pas (*faire suite questionnaire partie 7*)

- 4) Avez-vous transmis cette information à la famille ?

☐ Oui (*faire uniquement questionnaire partie 5*) ☐ Non (*Faire questionnaire partie 6*)
☐ Ne sait pas (*Faire questionnaire partie 6*)

- 5) *Si oui*, je vais vous poser quelques questions sur les modalités de transmissions.

A) *Comment avez-vous transmis l'information ?

☐ Courrier/lettre explicative ☐ Appel téléphonique
☐ Consultation ☐ Autre (*noter*) ☐ Ne sait pas

B) *Par quoi a été transmise cette information ?

☐ Livret « être hétérozygote et alors ? » avec courrier explicatif délivré ☐ Livret « être hétérozygote et alors ? » avec courrier explicatif NON délivré ☐ Note dans le carnet de santé ☐ Oral uniquement ☐ Autre (*noter*) ☐ Ne sait pas

D) Avec qui avez-vous transmis cette information ?

☐ Seul ☐ Seul mais appel préalable d'un confrère (du dépistage, d'hémato-pédiatrie ou de génétique) ☐ Information en partie donnée au patient mais adressé secondairement à un confrère en hémato-pédiatrie ou en génétique au CHU de Lille ☐ Ne sait pas

E) Est-ce que cette tâche était claire et aisée pour vous à réaliser ?

☐ Oui tout à fait clair ☐ Oui à peu près clair
☐ Non, pas assez clair ☐ Non, pas du tout clair ☐ Ne sait pas

F) *Cela a-t'il engendré la réalisation d'un bilan sanguin parental (électrophorèse de l'hémoglobine) pour connaître le statut du couple ?

☐ Oui, le couple ☐ Oui mais un seul des 2 parents ☐ Aucun des 2 parents ☐ Refus de connaître le statut (*cocher si au moins un des parents refuse*) ☐ Statut déjà connu du couple via dépistage préalable personnel ou d'autres enfants du couple ☐ Ne sait pas

6) *Si non, pourquoi vous n'avez pas transmis cette information ?

☐ Méconnaissance de la drépanocytose, notamment le trait drépanocytaire
☐ Pas le rôle du médecin/pédiatre traitant de faire cela ☐ Patient insaisissable (nomadisme, non francophone ...) ☐ Manque de temps pour faire cette consultation
☐ Peur d'angoisser le patient pour rien, conflit éthique ☐ Ne sait pas

7) Normalement vous avez reçu un courrier contenant une feuille donnant le résultat du dépistage accompagné du livret "être hétérozygote et alors..." dans le but de convoquer la famille pour donner l'information, est ce que cela vous parle ?

- ☐ Non, livret jamais reçu ☐ Peut-être oui mais patient non revu pour délivrance
- ☐ Ne sait pas

Merci de vos réponses pour nous aider dans l'amélioration du dispositif, pour information les patients dépistés AS en 2020 dans les Hauts-de-France vont aussi recevoir un appel téléphonique pour cette enquête. Si vous avez besoin de compléments d'information vous pouvez :

- Prendre contact à la consultation de conseil génétique si vous sentez le besoin qu'un généticien voie le patient en appelant le CHU de Lille au 03 20 44 49 11
- Conseiller au patient dépisté AS d'aller sur internet pour avoir le lien vers la vidéo explicative sur le fait d'être porteur non malade de la drépanocytose (taper «You tube Mon enfant a été dépisté hétérozygote AS - Dr Corinne Pondarré » sur internet et cliquer sur le premier lien)

Remarques :

Italique : note explicative à ne pas prononcer à l'oral

*=Questions à réponses multiples possibles, sinon que des questions à réponse unique

Annexe 4

Dépistage drépanocytose

Édition 2016



Être
hétérozygote
et alors...



Madame, Monsieur,

Comme tous les nouveau-nés, votre bébé a eu un prélèvement de sang au talon. Ce prélèvement a été réalisé dans le cadre du programme national de dépistage mis en place pour repérer les enfants ayant certaines maladies génétiques et leur donner un traitement précoce afin qu'ils se développent normalement.*

Votre bébé n'est atteint, a priori, d'aucune des maladies recherchées. Cependant, il a été trouvé une particularité génétique sans conséquence pour lui. Il s'agit de la présence en petite quantité d'une hémoglobine anormale ce qu'en médecine on désigne sous le terme « être hétérozygote » ou transmetteur sain.

Ce document a pour objet de vous expliquer ce que signifie pour lui d'avoir cette anomalie de l'hémoglobine. Les médecins qui s'occupent de votre famille peuvent répondre également aux questions que vous vous posez à ce sujet.

*Le Président de l'AFDPHE**

* L'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) est chargée par les pouvoirs publics de mettre en œuvre le dépistage à la naissance de quatre maladies (phénylcétonurie, hypothyroïdie congénitale, hyperplasie congénitale des surrénales, mucoviscidose) et chez les nouveau-nés à risque celui de la drépanocytose. Ces programmes de dépistage sont entièrement financés par l'Assurance Maladie.

Le TEST de dépistage

La drépanocytose est une maladie du sang liée à la présence d'une hémoglobine anormale, appelée hémoglobine S. Elle est plus fréquente chez les enfants dont les parents sont originaires des Antilles ou d'Afrique.

Le test de dépistage réalisé après la naissance consiste à étudier l'hémoglobine présente dans le sang du nouveau-né.

CE TEST PERMET DE DÉTECTER LA PRÉSENCE

- ♦ soit d'hémoglobine A (normale)
- ♦ soit d'hémoglobine S (anormale)
- ♦ ou bien des deux hémoglobines A et S

MAIS AUSSI

- ♦ uniquement d'hémoglobine C (anormale)
- ♦ ou bien des deux hémoglobines A et C

ET PARFOIS,

- ♦ de deux hémoglobines anormales, S et C

Comme d'autres caractères héréditaires, l'hémoglobine de l'enfant dépend des gènes qu'il a reçus de ses parents.

L'enfant A/A

Chez la plupart des nouveau-nés, il n'est retrouvé que de l'hémoglobine A normale dans le sang. Il n'a pas hérité du gène altéré, que ce soit de son père ou de sa mère.

L'enfant A/A n'a pas de drépanocytose.

L'enfant malade

L'enfant malade S/S

Si l'examen du sang fait apparaître uniquement de l'hémoglobine S anormale, le nouveau-né a une drépanocytose. La présence de l'hémoglobine S est due au fait qu'il existe une anomalie au niveau du gène impliqué dans la fabrication de l'hémoglobine (gène altéré). Le terme S/S indique la présence exclusive d'hémoglobine S.

L'enfant a reçu un gène altéré, à la fois de son père et de sa mère. L'enfant ayant une drépanocytose doit être pris en charge par une équipe spécialisée afin d'éviter chez lui les complications de la maladie.

L'enfant malade S/C

Si le test fait apparaître à la fois de l'hémoglobine S anormale et de l'hémoglobine C anormale, le nouveau-né a une drépanocytose. Les deux hémoglobines anormales S et C sont dues à deux anomalies différentes sur le gène impliqué dans la fabrication de l'hémoglobine. L'enfant a reçu le gène altéré responsable de la fabrication de l'hémoglobine S de son père ou de sa mère et celui responsable de l'hémoglobine C de son autre parent.

Le terme S/C indique la présence de ces deux hémoglobines anormales. L'enfant ayant une drépanocytose S/C doit être pris en charge comme l'enfant S/S.

À SAVOIR

Certains enfants malades peuvent avoir une autre anomalie de l'hémoglobine associée à l'hémoglobine S à l'origine d'une forme particulière de drépanocytose comme la S/ β thalassémie.

Que signifie être hétérozygote A/S ?

L'enfant hétérozygote A/S

Chez certains enfants, on peut retrouver à la fois de l'hémoglobine A normale et de l'hémoglobine S anormale dans le sang.

Ils n'ont reçu le gène altéré responsable de la fabrication de l'hémoglobine S que de leur père ou de leur mère.

La présence des deux hémoglobines est indiquée par le terme A/S. Cette particularité génétique est fréquente.

L'enfant A/S est dit hétérozygote. Être hétérozygote n'a aucune conséquence pour sa santé. La présence d'hémoglobine A permet à cet enfant de se développer normalement.

Toutefois, les parents d'un enfant hétérozygote A/S doivent être informés de l'existence de cette particularité génétique chez lui et des conséquences éventuelles de cette découverte pour la famille.

A/S

La drépanocytose, une maladie génétique

Quand un enfant est hétérozygote A/S, son père ou sa mère est aussi hétérozygote A/S, voire malade S/S ou S/C.

Parfois les deux parents sont A/S et le couple peut éventuellement avoir des enfants atteints de drépanocytose.

Il est donc important que les parents connaissent leur situation exacte, surtout s'ils envisagent d'avoir d'autres enfants.

Une étude de l'hémoglobine doit donc être réalisée chez les deux parents de l'enfant A/S, si celle-ci n'a pas été faite avant la naissance. Cet examen permettra de dire si le couple encourt le risque d'avoir un enfant malade.

**L'un des parents
EST hétérozygote
A/S**

Si un seul parent est A/S, l'autre parent étant A/A, ce couple ne peut pas avoir un enfant malade.

En effet, leur enfant est soit hétérozygote A/S (1), soit non malade A/A (2), selon que le parent A/S transmet le gène altéré S ou le gène non altéré A.



drépanocytose

LES deux parents sont hétérozygotes A/S

Quand les deux parents sont A/S, il y a 3 possibilités. Le couple peut avoir des enfants S/S, A/A ou A/S.

Quand l'enfant hérite, en même temps de chacun de ses parents, le gène S altéré, il sera S/S et aura une drépanocytose (3).

Il peut aussi hériter de ses deux parents le gène A non altéré. Il sera alors A/A et donc non drépanocytaire (4).

Mais s'il hérite du gène S altéré venant de son père, ou de sa mère, l'autre parent lui donnant le gène A non altéré, il sera hétérozygote A/S comme ses deux parents (5).



L'un des parents est drépanocy- taire s/s

La personne drépanocytaire S/S ne peut donner à ses enfants que le gène S altéré.

Si le second parent est A/A, tous les enfants du couple sont A/S.

En revanche, quand l'autre parent est A/S, l'enfant est soit S/S s'il reçoit de ce dernier le gène S anormal soit hétérozygote A/S s'il hérite du gène A normal.

maladie génétique



**LES FRÈRES ET SŒURS
D'ENFANTS A/S
(ou A/C) ONT RAREMENT
UNE DRÉPANOCYTOSE**

Les frères et sœurs d'un nouveau-né hétérozygote A/S (ou A/C) peuvent aussi être hétérozygotes A/S (ou A/C), si un des parents seulement est hétérozygote.

Ils ne peuvent être S/S ou S/C et avoir une drépanocytose que si les deux parents sont hétérozygotes voire porteurs de deux copies altérées du gène (S/S, S/C, C/C).

CONSEIL GÉNÉTIQUE

Les parents d'un enfant hétérozygote A/S (ou A/C) sont informés de la découverte faite à la suite du test de dépistage de drépanocytose.

Avant la naissance d'un autre enfant, le couple aura intérêt à bénéficier d'un conseil génétique.

Si l'étude de l'hémoglobine n'a pas été réalisée chez les deux parents, elle sera faite.

En effet, pour préciser le risque encouru pour un autre enfant il est indispensable de déterminer avec exactitude si les deux parents sont porteurs d'une anomalie de l'hémoglobine (une seule des copies du gène est altérée, voire les deux). Si le couple a un risque réel d'avoir un enfant ayant une drépanocytose, il sera informé des conditions de surveillance de la grossesse.

Quand plus tard un nouveau-né A/S (ou A/C) souhaitera avoir lui aussi un enfant, il devra consulter également avec son conjoint afin de savoir grâce à une étude de l'hémoglobine si le conjoint est aussi hétérozygote et si le couple a un risque d'avoir un enfant malade.

LA
drépanocytose une



Des réponses à vos questions

● MON ENFANT EST A/S, DOIS-JE M'INQUIÉTER À SON SUJET ?

Non, un enfant hétérozygote A/S n'est pas un enfant malade, il est transmetteur sain.

● ET S'IL EST A/C ?

Vous n'avez aucune inquiétude à avoir à son sujet.

● MON ENFANT DOIT-IL ÊTRE SUIVI ?

Non, pas particulièrement. Découvrir que votre enfant est hétérozygote n'a aucune conséquence pour sa santé future.

Il n'y a aucun traitement à lui donner. Aucune prise en charge spécifique ne doit être mise en œuvre.

● FAUT-IL LUI DIRE QU'IL EST HÉTÉROZYGOTE ?

Oui, quand il sera un adolescent ou un adulte, quand il sera en âge d'avoir des enfants.

● QUE DOIS-JE LUI DIRE ?

Vous l'informerez que ses enfants peuvent être A/S (ou A/C) comme lui.

Mais vous lui direz aussi que si son conjoint est également hétérozygote A/S (ou A/C), ses enfants pourront être malades. Il faudra donc que celui-ci fasse une étude de l'hémoglobine (examen du sang).

Quand votre enfant projettera lui-même d'avoir des enfants, il devra donc plus tard consulter un généticien pour avoir un conseil génétique.

● DOIS-JE MOI AUSSI CONSULTER UN GÉNÉTICIEN ?

Oui, avec votre conjoint si vous souhaitez avoir un autre enfant. Il est en effet important de savoir si vous êtes exposés à donner naissance à un enfant malade.

Le généticien recherchera si vous êtes A/S ou A/A (ou A/C).

réponses à vos questions

● comment savoir pour mes autres enfants ?

Grâce à l'étude de l'hémoglobine qui sera faite chez votre conjoint et chez vous-même.

Vous n'avez un risque d'avoir un enfant malade que si vous êtes tous les deux hétérozygotes (A/S ou A/C).

Le généticien vous précisera le risque que votre couple encoure d'avoir un enfant drépanocytaire et répondra à vos questions sur les conditions de surveillance d'une nouvelle grossesse.

● dois-je faire examiner mes autres enfants ?

Oui, si votre conjoint et vous-même êtes tous les deux hétérozygotes et si vos enfants n'ont pas bénéficié du dépistage néonatal.

En effet, un de vos autres enfants peut être malade s'il a hérité de deux copies altérées du gène, l'une venant de son père, l'autre de sa mère.

● dois-je dire à ma famille que mon enfant est A/S ?

Oui. Si vous êtes vous-même A/S, certains de vos frères et sœurs peuvent aussi être A/S.

Mais, vos neveux et nièces ne peuvent être malades S/S que si leurs deux parents sont A/S. Cette situation de risque ne concerne que quelques couples.

Les couples de votre famille qui s'inquiètent peuvent demander un conseil génétique. Le généticien leur proposera une étude de l'hémoglobine et leur précisera leur situation personnelle.

EN SAVOIR PLUS SUR L'hÉRÉDITÉ

Nos caractères physiques (couleur des cheveux ou des yeux, taille...) sont liés aux gènes que nous avons hérités de nos parents.

Les gènes (environ 30 000) constituent les chromosomes. Dans chaque cellule du corps humain (constitué de 50 000 à 100 000 millions de cellules), il y a 46 chromosomes se répartissant en 23 paires : dans chaque paire, un chromosome vient de la mère, l'autre vient du père. Les gènes vont par paire comme les chromosomes.

La survenue d'une maladie génétique dépend des gènes reçus des deux parents.

Comme la drépanocytose, de nombreuses maladies génétiques (dites récessives autosomiques) n'apparaissent que chez les enfants porteurs de l'altération (mutation) des deux copies du gène impliqué. Quand une seule des deux copies du gène est altérée, l'enfant est dit hétérozygote et ne manifeste pas la maladie. Il est transmetteur sain.

D'autres maladies (dites dominantes autosomiques) se manifestent chez les personnes ayant une seule copie altérée du gène.

Que signifie être hétérozygote A/C ?

L'enfant hétérozygote A/C

Chez l'enfant hétérozygote A/C on retrouve, comme chez l'enfant hétérozygote A/S, à la fois de l'hémoglobine normale A

et de l'hémoglobine anormale mais cette dernière est l'hémoglobine C. L'un des parents a transmis le gène altéré responsable de la fabrication de cette hémoglobine anormale C.

La présence de ces deux hémoglobines est indiquée par le terme A/C.

L'enfant A/C est dit hétérozygote transmetteur sain comme l'enfant A/S.

Cette particularité génétique n'a aucune conséquence pour sa santé, mais ses parents doivent être informés de la découverte faite par le test de dépistage.

A/C

L'enfant hétérozygote A/C et sa famille

Quand l'enfant est hétérozygote A/C, l'un de ses parents est aussi hétérozygote A/C, mais il peut être C/C ou S/C, le second parent étant A/A, A/C voire A/S.

Parfois les deux parents ont une anomalie de l'hémoglobine et plusieurs situations peuvent être observées.

Avant d'avoir un autre enfant, les parents d'un nouveau-né A/C doivent faire une étude de l'hémoglobine pour connaître la situation exacte de leur couple.

L'un des parents EST hétérozygote A/C

Quand un seul parent est A/C, l'autre étant A/A, le couple ne peut donner naissance à un enfant malade.

L'enfant ne peut qu'être soit hétérozygote A/C (6) soit non malade A/A (7). En effet, le parent A/C peut transmettre soit le gène altéré C soit le gène non altéré A, le second parent ne transmettant que le gène non altéré A.



LES deux parents SONT A/C

Quand les deux parents sont A/C, le couple peut donner naissance à un enfant C/C s'il reçoit les deux copies altérées du gène, l'une venant de son père, l'autre de sa mère.

Il peut aussi être A/A quand il ne reçoit que la copie A non altérée de ses deux parents, ou hétérozygote A/C quand il reçoit la copie altérée C de l'un de ses parents, l'autre transmettant la copie non altérée du gène.

**LES deux parents
sont hétérozygotes
L'un A/C,
l'autre A/S**

Quand les deux parents sont hétérozygotes pour une anomalie de l'hémoglobine différente, le couple peut avoir un enfant atteint de drépanocytose. Il y a quatre possibilités :

- ⊕ l'enfant est S/C s'il reçoit les deux copies altérées du gène, la copie S venant d'un parent, la copie C de l'autre parent (8) ; il a une drépanocytose ;
- ⊕ l'enfant est A/A quand il reçoit la copie non altérée A du gène de ses deux parents (9) ; il n'est pas malade.
- ⊕ l'enfant est hétérozygote A/C ou A/S selon qu'il reçoit la copie altérée C du parent A/C (10) ou la copie altérée S du parent A/S (11), l'autre parent transmettant la copie non altérée A.



**L'un des parents
est S/C**

Si le second parent est A/A, les enfants du couple sont soit A/S, soit A/C. Le parent S/C peut en effet transmettre soit la copie altérée S, soit la copie altérée C.

Si le second parent est A/S, le couple peut avoir un enfant drépanocytaire S/S ou S/C quand le parent A/S transmet la copie altérée S, l'autre transmettant soit la copie S soit la copie C. L'enfant sera hétérozygote A/S ou A/C quand le parent hétérozygote A/S transmet la copie non altérée A, l'autre transmettant la copie altérée S ou C.

Si le second parent est A/C, l'enfant peut ou avoir une drépanocytose S/C, ou être C/C, ou être hétérozygote A/S ou A/C.

**L'un des parents
est C/C**

Quand l'un des deux parents est C/C, l'autre parent étant A/A, les enfants du couple sont tous A/C. Le parent C/C ne peut transmettre que des copies C altérées du gène, et le parent A/A que des copies A non altérées du gène.



*Après avoir lu ce document,
vous avez peut-être encore
des questions.
N'hésitez pas à les exposer
à votre médecin.*

*N'oubliez pas de dire
plus tard à votre enfant
qu'il est A/S ou A/C et de lui transmettre le résultat écrit
du dépistage de la drépanocytose qui vous a été communiqué.*

Association Régionale de Dépistage



POUR TOUT AUTRE RENSEIGNEMENT

Association Française pour le Dépistage et la Prévention
des Handicaps de l'Enfant

38, rue Cauchy - 75015 Paris - Tél. : 01 53 78 12 82

www.afdphe.org





Votre bébé va bénéficier du dépistage de LA drépanocytose

*Cette maladie du sang est liée à la présence
d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S.*

*L'hémoglobine est présente dans les globules rouges
du sang. Elle sert au transport de l'oxygène
indispensable à la vie des cellules dans tous
les organes du corps.*

**Le test de dépistage consiste
à étudier l'hémoglobine présente
dans le sang du nouveau-né.**

Il permet de détecter la présence

- ♦ *soit d'hémoglobine A (normale)*
- ♦ *soit d'hémoglobine S (anormale)*
- ♦ *soit des deux hémoglobines A et S*



1

Hémoglobine
normale

A

La
plupart
des
enfants

Chez la plupart des enfants, il n'est retrouvé que de l'hémoglobine A normale. Ces enfants n'ont pas de drépanocytose.

🔴 **ENFANTS indemnes de drépanocytose**

2

Hémoglobine
anormale

S



Rare

Si l'examen de sang fait apparaître uniquement de l'hémoglobine S anormale, le nouveau-né a une drépanocytose. Les parents seront informés de ce résultat et l'enfant devra alors être pris en charge par une équipe spécialisée, afin d'éviter chez lui les complications de la maladie.

🔴 **ENFANT ATTEINT d'une drépanocytose**

3

Hémoglobines
A et SPeu
fréquent

Chez certains enfants, on peut retrouver à la fois de l'hémoglobine A et de l'hémoglobine S. Cette particularité génétique est sans conséquence pour leur santé.

🔴 **ENFANT avec une particularité SANS conséquence pour la santé**

Les parents seront alors informés de la particularité génétique trouvée chez leur enfant, particularité dont l'un d'eux est porteur, et de l'intérêt de cette découverte pour leur famille. Ils pourront en discuter avec le médecin de leur enfant*, rencontrer un généticien ou un spécialiste de la drépanocytose.

* Lors du prélèvement ne pas oublier de donner l'adresse de ce médecin.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal
2, boulevard Tonnellé - 37044 Tours Cedex 9 - Tél. : 02 47 47 80 97

3 jours, l'âge du dépistage

PASIMAG





Madame, Monsieur,

Dès le 3^e jour suivant la naissance de votre enfant, un professionnel de santé de la maternité, ou la sage-femme qui vous accompagne lors du retour à domicile, va vous proposer de faire à votre enfant des tests dans le cadre du programme national de dépistage néonatal.

Ce dépistage est pour vous gratuit, l'Assurance Maladie le prenant en charge à 100 %.

Ce programme a débuté en 1972 et concerne tous les nouveau-nés. Depuis, plus de 35 millions de bébés ont été dépistés.

Ces tests de dépistage permettent aujourd'hui de repérer le plus tôt possible, avant même l'apparition des signes cliniques, les enfants atteints par l'une des 5 maladies suivantes : phénylcétonurie, hypothyroïdie congénitale, hyperplasie congénitale des surrénales, mucoviscidose et drépanocytose.

Ces maladies sont souvent d'origine génétique. Elles sont rares mais peuvent avoir des conséquences graves sur la santé des enfants.

Les résultats de ce dépistage sont très positifs. En effet, les enfants atteints de l'une de ces 5 maladies bénéficient alors d'un accompagnement et d'un traitement dès leurs premières semaines de vie. Cette prise en charge très précoce permet à ces enfants de grandir et de se développer normalement.

Ce document a pour ambition de vous apporter les principales informations sur le dépistage néonatal. N'hésitez pas à interroger le professionnel de santé qui vous accompagne.

*Le Coordonnateur du CNCDN**

**Centre national de coordination du dépistage néonatal*

QUEL INTÉRÊT DE DÉPISTER TRÈS TÔT CERTAINES MALADIES ?

Les tests de dépistage permettent de détecter certaines maladies qui ne sont pas visibles à la naissance, mais qui peuvent avoir des conséquences sérieuses chez les enfants atteints, s'ils ne sont pas traités très rapidement.

Sans test de dépistage, l'enfant risque de ne pas être reconnu comme pouvant être malade et ne pas être traité en temps utile.

POURQUOI UN TEST CHEZ TOUS LES NOUVEAU-NÉS ?

Rien ne permettant de prévoir un risque particulier, tous les bébés doivent être testés. Les maladies actuellement dépistées sont rares ; elles ne touchent qu'un enfant sur plusieurs milliers. La probabilité que votre bébé en soit atteint est donc extrêmement faible.

Ces tests ne présentent aucun danger.

QUAND SONT RÉALISÉS LES TESTS ?

Au troisième jour de vie, votre enfant aura un prélèvement de sang.

L'ensemble des tests est réalisé sur quelques gouttes de sang prélevées par piqûre au talon et recueillies sur une bandelette de papier buvard.

COMMENT SONT PRATIQUÉS LES TESTS ?

Les analyses effectuées par les Centres Régionaux de Dépistage Néonatal (CRDN) utilisent des méthodologies appropriées à chaque maladie. Parfois, celles-ci doivent être complétées par une technique de biologie moléculaire. Celle-ci, conformément à la législation française, nécessite de recueillir au préalable le consentement des parents par écrit.

COMMENT AUREZ-VOUS LES RÉSULTATS ?

Si les résultats sont normaux, ils ne vous seront pas rendus directement mais seront à votre disposition au secrétariat du Centre Régional de Dépistage Néonatal (adresse au dos).

Si un des tests montre un résultat anormal, vous en serez rapidement informés. Un contrôle, réalisé dans les meilleurs délais, permettra de savoir si votre enfant a réellement besoin d'être traité.

Parfois, le test conduit à déceler une particularité biologique sans conséquence pour le développement de votre enfant.

Votre médecin vous en informera alors.

Les données relatives à ces examens sont conservées dans un fichier pendant une durée limitée selon des modalités de nature à garantir leur confidentialité, notamment le respect du secret médical. Vous disposez d'un droit d'accès à ces données et de rectification, conformément aux dispositions de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978.



LA PHÉNYLCÉTONURIE (PCU)

est due à l'accumulation dans l'organisme de la phénylalanine, un des composants des aliments que nous mangeons chaque jour.

Le test de dépistage permet de détecter dans le sang du bébé malade une augmentation de la phénylalanine. Sans prise en charge, cet excès de phénylalanine entraînerait une déficience intellectuelle.

Un régime pauvre en aliments naturellement riches en phénylalanine (viandes, poissons, lait, œufs...), commencé dans les premières semaines de vie et poursuivi tout au long de la vie, permet un bon développement et une croissance normale des enfants atteints.

Le dépistage de cette maladie est fait en France systématiquement depuis 1972. Les malades dépistés et pris en charge, sont devenus des adultes normaux. Leur scolarité et leur intégration sociale ont été celles des autres enfants.

Fréquence : environ 1/16 000 bébés





L'hypothyroïdie congénitale (HC)

est due à une sécrétion insuffisante d'une hormone, la thyroxine, normalement produite par la glande thyroïde. Elle est indispensable à la croissance et au bon développement cérébral du bébé.

Quand la thyroxine est insuffisamment sécrétée, la glande hypophysaire produit en excès de la TSH. C'est cette TSH qui est dosée par le test de dépistage.

Le traitement consiste à administrer de la thyroxine, par voie orale, tous les jours, pendant toute la vie.

Grâce à la mise en place du dépistage depuis 1978, les bébés hypothyroïdiens dépistés par ce programme et pris en charge ont tous un développement physique et intellectuel normal.

Fréquence : environ 1/3 500 bébés

L'hyperplasie congénitale des surrénales

est liée à une production anormale des hormones produites par les glandes surrénales.

Cela a pour conséquence : un défaut de sécrétion du cortisol, accompagné d'une sécrétion excessive d'hormones virilisantes, et parfois d'un défaut de sécrétion des hormones qui retiennent le sel et l'eau dans l'organisme.

Ces dérèglements peuvent provoquer des accidents graves de déshydratation, des anomalies de la croissance staturale...

Le test de dépistage repose sur le dosage de la 17 OH progestérone, marqueur de ces anomalies.

Il a été mis en place depuis 1995.

Le traitement de substitution des hormones surrénaliennes permet une bonne croissance et un développement normal des enfants atteints. Il doit être poursuivi à vie.

Fréquence : environ 1/16 000 bébés





La drépanocytose

est liée à la présence d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S. Comme d'autres anomalies de l'hémoglobine, elle est fréquente dans les départements d'Outre-mer et en Afrique Noire.

La drépanocytose est responsable de crises douloureuses, d'accidents anémiques aigus et d'infections particulièrement graves, surtout avant l'âge de 2 à 3 ans.

Le test de dépistage consiste à étudier l'hémoglobine. Il est fait chez tous les bébés nés dans les DROM-COM*. En métropole, il n'est pratiqué que chez les nouveau-nés issus de parents originaires des pays à risque.

L'éducation des parents, l'administration régulière d'antibiotiques et les vaccinations contre les infections permettent de prévenir en grande partie les accidents qui ponctuent les premières années de vie des malades.

*Départements et Régions d'Outre Mer - Collectivités d'Outre Mer

LA mucoviscidose

engendre des troubles nutritionnels et surtout une atteinte pulmonaire progressive qui fait la gravité de l'affection.

Le diagnostic clinique est difficile et souvent tardif, ce qui est préjudiciable pour le malade.

Un test de dépistage par dosage de la trypsine permet de repérer les nouveau-nés suspects.

Son interprétation peut nécessiter une étude du gène de la mucoviscidose par biologie moléculaire.

Une prise en charge précoce des malades permet de réduire la fréquence des manifestations cliniques et d'assurer une meilleure qualité de vie.

Fréquence : environ 1/4 000 bébés



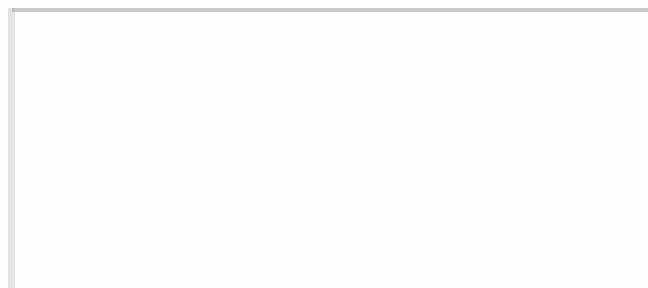
**N'oubliez PAS
de compléter le recto
et le verso du Buvard
de votre enfant.**

vous avez encore des questions ?

Cette brochure ne remplace pas les informations qui peuvent vous être données par votre médecin ou les professionnels qui s'occupent de votre enfant ou de vous-même. Ils peuvent répondre à vos questions sur le dépistage néonatal et sur les troubles détectés.

Vous pouvez aussi, à ce propos, contacter le centre de dépistage de votre région dont l'adresse figure ci dessous.

ADRESSES UTILES



CNCDN

CHRU de Tours
2 Boulevard Tonnelié
37044 Tours CEDEX 9
Téléphone : 02 47 47 80 97
Mail : secretariat.cncdn@chu-tours.fr

Annexe 5

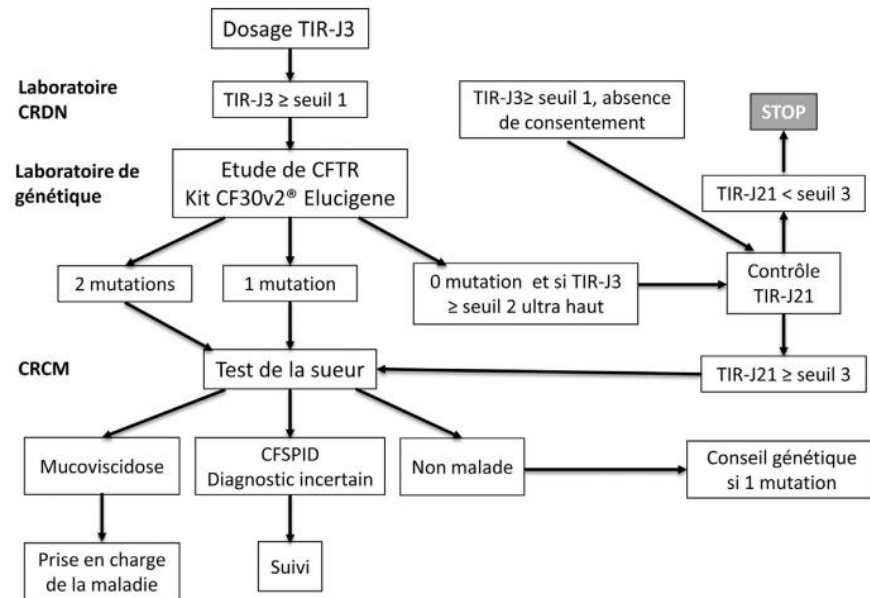


Figure 13. Algorithme actuel TIR-DNA en France. CRCM : centre de ressources et de compétence de la mucoviscidose , TIR : trypsine immuno-réactive, dosée à J3 et à J 1. TS : test de la sueur. (56)

AUTEUR(E) : Nom : FREPPEL

Prénom : Malo

Date de soutenance : 19/10/2022

Titre de la thèse : Information des parents de nouveau-nés dépistés hétérozygotes pour la drépanocytose en période néonatale : Enquête de pratique dans le Nord et le Pas de Calais en 2020

Thèse - Médecine – Lille 2022

Cadre de classement : *Médecine*

DES + FST/option : *Pédiatrie*

Mots-clés : drépanocytose hétérozygote, porteur sain, dépistage néonatal, information, enquête de pratique

Résumé : Introduction : Le trait drépanocytaire AS est dépistable à la naissance chez les nouveau-nés ciblés par le dépistage néonatal de la drépanocytose. L'information de cet état de porteur sain doit être transmise aux familles. Dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais le centre régional de dépistage néonatal (CRDN) a opté pour une transmission de l'information par le biais du médecin traitant. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'efficacité de cette pratique locale en déterminant le taux de transmission de cette information aux parents des nouveau-nés dépistés AS. Les objectifs secondaires étaient de décrire les raisons des échecs de transmission de cette information, d'évaluer le taux de dépistage du couple à l'issue, de réaliser un état des lieux national sur les modalités de transmissions de l'information du trait AS dépistés à la naissance.

Matériels et méthodes : Il s'agissait d'une étude descriptive, rétrospective, multicentrique réalisée auprès des médecins traitants des nouveau-nés dépistés hétérozygotes pour la drépanocytose à la naissance au test de Guthrie dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais du 1/01/2020 au 31/12/2020.

Résultats : L'étude a porté sur 260 nouveau-nés dépistés AS. Les 162 médecins traitants de 197 d'entre eux ont pu être contactés avec succès. Pour 31,2% des nouveau-nés dépistés AS, leur médecin traitant avait transmis l'information de façon certaine aux familles. Le taux de dépistage du couple de parents à l'issue de cette information était de 13,6%. Les raisons évoquées par le médecin traitant expliquant l'impossibilité de transmettre l'information, quand elle était connue, étaient le caractère insaisissable des familles dans 52,5% des cas, la méconnaissance ou le refus de ce rôle dans 35%, la méconnaissance de la drépanocytose dans 25% et pour des considérations éthiques dans 12,5% des cas. En l'absence de consensus national, il existe une grande hétérogénéité entre les régions françaises sur les pratiques de transmissions de l'information du trait drépanocytaire dépisté à la naissance aux parents.

Conclusion : Cette étude a montré un taux insuffisant de transmission de l'information du trait drépanocytaire aux parents des nouveau-nés dépistés par leur médecin traitant dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais en 2020. Notre travail pourrait aboutir à l'élaboration de nouvelles modalités de transmission de l'information dans la région.

Composition du Jury :

Président : Pr Dominique TURCK

Assesseurs : Dr Nassir MESSAADI, Dr Karine MENTION

Directeur de thèse : Dr Mélissa BARBATI