

Avis n°2022.0060/AC/SESPEV du 10 novembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la généralisation du dépistage de la drépanocytose en France métropolitaine

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 10 novembre 2022,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 1411-6-1 ;
Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-40 ;
Vu l'arrêté du 22 février 2018 modifié relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale ;
Vu la saisine du Directeur Général de la Santé en date du 27 avril 2018 ;

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

Contexte

La drépanocytose est une maladie héréditaire du sang, due à la production d'une hémoglobine (Hb) anormale, qui provoque la déformation des globules rouges qui deviennent fragiles et rigides¹. Ils circulent mal dans les vaisseaux de petits calibres entraînant un défaut d'oxygénation des tissus, responsable de crises vaso-occlusives (CVO) douloureuses, d'une hémolyse chronique responsable d'une anémie de degré variable, et d'une susceptibilité particulière aux infections liée à l'asplénie fonctionnelle^{2,3}. La drépanocytose est particulièrement fréquente chez les personnes d'origine africaine, antillaise et de certaines parties du subcontinent indien⁴.

En France, le dépistage néonatal systématique de la drépanocytose a d'abord été déployé aux Antilles françaises (1984 en Guadeloupe, 1989 en Martinique) pour être élargi, à partir de 1992, à l'ensemble des nouveau-nés des départements et régions d'Outre-mer.

En Métropole, un dépistage ciblé de la drépanocytose a été introduit en 1995 en Île-de-France puis progressivement généralisé pour couvrir l'ensemble du territoire en 2000. Il est restreint aux nouveau-nés de parents originaires de régions à risque (Annexe 1)⁵.

Le dépistage de la drépanocytose repère :

- Les syndromes drépanocytaires majeurs : homozygotes SS, SC, SE, SD Punjab, Hétérozygotes composites S ou E β thalassémiques, SO Arab, S-Lepore et la présence de AS^{Antilles} ;
- Les syndromes β thalassémiques avec absence / taux anormalement bas d'HbA ;

¹ Haute Autorité de Santé. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005. https://www.has-sante.fr/jcms/c_272479/fr/prise-en-charge-de-la-drepanocytose-chez-l-enfant-et-l-adolescent

² Gomes E, Castetbon K, Goulet V. Mortalité liée à la drépanocytose en France : âge de décès et causes associées (1979-2010) BEH 2015;8:142-50. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/8/pdf/2015_8_2.pdf [consulté le 06/10/2022]

³ Leleu H, Arlet JB, Habibi A, Etienne-Julan M, Khellaf M, Adjibi Y, et al. Epidemiology and disease burden of sickle cell disease in France: A descriptive study based on a French nationwide claim database. PloS one 2021;16(7):e0253986 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0253986>

⁴ Organisation mondiale de la santé. Cinquante-neuvième assemblée mondiale de la santé Genève, 22-27 mai 2006 Procès-verbaux et rapports des commissions - WHA59.20 – Drépanocytose. Genève: OMS; 2006 https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA59-REC3/A59_REC3-fr.pdf

⁵ Brousse V, Allaf B, Benkerrou M. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France. Med Sci 2021;37(5):482-90. <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2021056>

- La présence d'Hb anormale (S ou C) associée à une hémoglobine normale : hétérozygoties. Ces nouveau-nés ne sont pas malades, ils sont porteurs d'une anomalie à l'état hétérozygote qu'ils sont susceptibles de transmettre à leur descendance.

La HAS a déjà examiné la question de l'élargissement éventuel de la population de ce dépistage, s'appuyant sur une analyse de la littérature ainsi que sur l'audition des experts de la maladie et des représentants d'associations de patients.

Dans son rapport d'orientation publié en 2014⁶, la HAS a conclu qu'il n'y avait alors pas d'élément permettant de justifier la pertinence d'une stratégie de dépistage néonatal systématique de la drépanocytose en France métropolitaine. Ses principaux arguments étaient les suivants :

- Au niveau national, les inconnues tant épidémiologiques que démographiques, ne permettaient pas d'estimer les bénéfices (en cas supplémentaires dépistés) d'une stratégie de dépistage de la drépanocytose appliquée à l'ensemble des nouveau-nés en France métropolitaine, et dès lors son efficience ;
- Au vu de la littérature, les données ne permettaient pas de calculer le nombre d'enfants drépanocytaires non détectés par la stratégie de dépistage ciblé (ni les conséquences sanitaires afférentes) ;
- Il n'avait pas été relevé de signaux clairs d'un manque d'efficacité de la stratégie actuelle du dépistage néonatal ciblé.

Saisine

En réponse à des alertes de cliniciens, d'associations de patients, du Défenseur des droits, ainsi que de nouvelles données publiées qui remettent en cause l'efficacité du ciblage, la HAS a été saisie par le Directeur général de santé (DGS), en avril 2018, afin de réévaluer la pertinence de la généralisation du dépistage néonatal de la drépanocytose en Métropole, pour éviter que des enfants n'échappent au dépistage ciblé (Annexe 2).

Argumentaire

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

1. La drépanocytose est la plus fréquente des maladies génétiques dépistées à la naissance en France

Le dépistage néonatal (DNN) concernait cinq maladies pour les enfants nés jusqu'au 30 novembre 2020 : la phénylcétonurie (PCU), l'hypothyroïdie congénitale (HC), l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS), la drépanocytose et la mucoviscidose. Pour les enfants nés à partir du 1^{er} décembre 2020, à la suite des recommandations de la HAS⁷, une sixième maladie est dépistée le déficit en acyl-COA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD).

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente en France⁸ parmi celles dépistées en période néonatale (cf. Tableau 1). La drépanocytose est la seule maladie dépistée à la naissance dont l'incidence augmente de façon constante depuis au moins 10 ans.

⁶ Haute Autorité de Santé. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France. Pertinence d'une généralisation du dépistage à l'ensemble des nouveau-nés. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1724724/fr/depistage-neonatal-de-la-drepanocytose-en-france-pertinence-d-une-generalisation-du-depistage-a-l-ensemble-des-nouveau-nes

⁷ Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France ; 1er volet : dépistage du déficit en MCAD. Saint-Denis La Plaine : HAS. Juin 2011. [Haute Autorité de Santé - Évaluation de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem. 1er volet : déficit en MCAD \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1724724/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-1er-volet-deficit-en-mcad)

⁸ Drépanocytose : La maladie génétique la plus fréquente en France- INSERM. 20/10/2020. [Drépanocytose · Inserm. La science pour la santé](https://www.inserm.fr/fr/la-science-pour-la-sante/drepanocytose) [consulté le 29/09/2022]

Tableau 1. Incidence des maladies incluses au programme du DNN, France entière, en 2010 et 2020⁹

Maladies dépistées	Enfants malades en 2010, n	Incidence 2010	Enfants malades en 2020, n	Incidence 2020
Drépanocytose*	412	1/2 071	557	1 / 1 323
Hypothyroïdie congénitale	298	1/2 864	292	1 / 2 540
Mucoviscidose	134	1/6 168	122	1 / 6 064
Phénylcétonurie	56	1/15 238	57	1 / 13 014
Hyperplasie congénitale des surrénales	57	1/14 754	37	1 / 20 049

Note : Le DNN du déficit en MCAD n'a été introduit qu'en décembre 2020

**syndromes drépanocytaires majeurs*

La fréquence de la drépanocytose est hétérogène entre les régions avec une fréquence en Île-de-France (1/674) et en Centre-Val de Loire (1/1 219) supérieure à l'incidence globale. En Île-de-France, 75,9 % des enfants sont dépistés pour la drépanocytose⁹, alors que 45 % des enfants sont dépistés pour cette maladie dans le reste de la France métropolitaine.

Les pratiques de ciblage étant hétérogènes, il est difficile de prédire si les fréquences d'enfants atteints seraient comparables d'une région à l'autre si tous les enfants étaient dépistés. Cependant, dans toutes les régions, sa fréquence est plus importante que celle des autres maladies retenues au programme national du DNN, dont le dépistage est universel (Figure 1)¹⁰.

⁹ Centre national de coopération du dépistage néonatal. Programme national de dépistage néonatal. Rapport d'activité. Année 2020. Paris : CNCND; 2021 <https://depistage-neonatal.fr/wp-content/uploads/2021/12/Rapport-Activite-2020.pdf>

¹⁰ La figure 1 est extraite du rapport d'activité relatif au Programme National du dépistage néonatal, pour l'année 2020. Paris : CNCND; 2021 <https://depistage-neonatal.fr/wp-content/uploads/2021/12/Rapport-Activite-2020.pdf>

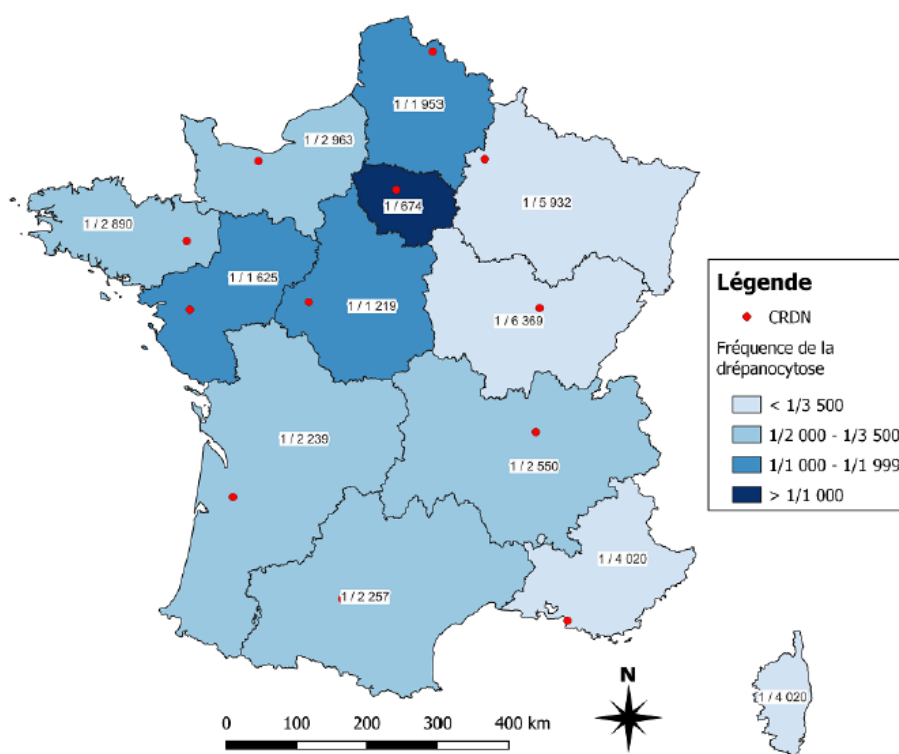


Figure 1. Fréquence de la drépanocytose par région sur l'ensemble de nouveau-nés en 2020. Figure reprise du bilan 2020 du CNCNDN.

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente en France et dans le monde. Son incidence est la plus élevée des maladies dépistées à la naissance. Des enfants atteints de drépanocytose sont dépistés dans tout le territoire métropolitain.

2. Les tendances épidémiologiques de la drépanocytose en France, à la hausse

La situation est hétérogène sur le territoire national, avec une incidence de la drépanocytose similaire voire supérieure dans certaines régions métropolitaines, où le dépistage est ciblé, par rapport à celle de certains départements et régions d'Outre-mer et collectivités d'Outre-mer (DROM-COM), où le dépistage est universel.

En 2020, parmi les 339 497 nouveau-nés testés, 557 ont été dépistés atteints de syndrome drépanocytaire majeur (464 en métropole et 93 en Outre-Mer). Cela représente une incidence de :

- 1/1 323 sur toute la France (Tableau 2) ;
- 1/1 515 en France métropolitaine (Tableau 3) ;
- 1/420 en Outre-Mer (
- Tableau 4)¹¹.

Tableau 2 Évolution du dépistage ciblé de la drépanocytose en France depuis 2010. Données du bilan 2020 du Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal

¹¹ Les tableaux 2 à 4 sont extraits du rapport d'activité relatif au Programme National du dépistage néonatal, pour l'année 2020 Paris : CNCNDN; 2021 <https://depistage-neonatal.fr/wp-content/uploads/2021/12/Rapport-Activite-2020.pdf> [consulté le 29/09/22]

Total	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
NN testés	292 002	300 277	309 858	316 747	328 475	335 360	332 220	317 005	322 553	330 263	339 497
% de pop ciblée	34,2%	35,7%	37,1%	38,2%	39,6%	41,4%	42,0%	40,9%	43,0%	44,1%	46,1%
NN malades	412	374	382	441	485	466	431	496	505	586	557
Incidence globale	1/2 071	1/2 247	1/2 189	1/1 881	1/1 708	1/1 736	1/1 836	1/1 564	1/1 487	1 / 1276	1 / 1 323
Incidence Ciblée	1/709	1/803	1/811	1/718	1/677	1/720	1/771	1/639	1/639	1/564	1/610
H _z H _b S	8 900	8 952	9 036	9 358	9 695	10 038	10 160	10 528	10 654	11 597	11 193
Incidence H _z H _b S ciblée	1/33	1/34	1/34	1/34	1/34	1/33	1/33	1/30	1/30	1/28	1/30

La proportion de nouveau-nés testés pour la drépanocytose a augmenté entre 2010 et 2020 avec, en 2020, plus de 45 % de nouveau-nés testés. Le nombre de nouveau-nés malades a lui aussi augmenté, dépassant 500 cas par an depuis 2018, et se traduit par une augmentation de l'incidence globale et de l'incidence ciblée au cours des dix dernières années. En 2020, l'incidence ciblée de la drépanocytose est de 1/610 et l'incidence de l'hétérozygotie H_bS est de 1/30.

Tableau 3 Évolution du dépistage ciblé de la drépanocytose en France Métropolitaine depuis 2010. Données du bilan 2020 du Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal

Métropole	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
NN testés	253 466	262 683	271 887	279 903	290 893	295 951	292 871	277 008	283 097	290 280	300 404
% de pop ciblée	31,4%	33,1%	34,4%	35,7%	37,2%	38,8%	39,4%	38,0%	40,3%	40,6%	42,7%
NN malades	344	305	310	353	397	387	356	421	450	482	464
Incidence globale	1/2 343	1/2 603	1/2 546	1/2 221	1/1 969	1/1 969	1/2 088	1/1 730	1/1 563	1 / 1 480	1 / 1 515
Incidence Ciblée	1/737	1/861	1/877	1/793	1/733	1/765	1/823	1/658	1/629	1 / 602	1/647
Hz HbS	6 915	7 051	7 126	7 465	7 859	8 072	8 172	8 377	8 605	9 497	9 138
Incidence Hz Hbs ciblée	1/37	1/37	1/38	1/37	1/37	1/37	1/36	1/33	1/33	1/31	1/33

Tableau 4 Évolution du dépistage ciblé de la drépanocytose en Outre-Mer depuis 2010. Données du bilan 2020 du Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal

Outre-Mer	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
NN testés	38 536	37 594	37 971	36 844	37 582	39 409	39 349	39 997	39 456	39 983	39 093
NN malades	68	69	72	88	88	79	75	75	73	104	93
Incidence globale	1/697	1/673	1/649	1/518	1/531	1/598	1/639	1/635	1/546	1/461	1/420
Incidence Ciblée	1/567	1/545	1/527	1/419	1/427	1/499	1/525	1/533	1/454	1/384	1/420
Hz HbS	1 985	1 901	1 910	1 893	1 836	1 966	1 988	2 151	2 049	2 100	2 055
Incidence Hz Hbs ciblée	1/19	1/20	1/20	1/19	1/20	1/20	1/20	1/19	1/19	1/19	1/19

Le nombre de cas de drépanocytose dépistés augmente régulièrement en France, passant de 412 nouveau-nés malades en 2010, à 557 nouveau-nés malades en 2020.

Le nombre de nouveau-nés testés a également augmenté en dix ans, passant de 34,2 % en 2010 à 46,1 % en 2020.

3. La disponibilité d'un test de dépistage de bonne performance en termes de sensibilité et spécificité

La sensibilité et la spécificité du test de dépistage de la drépanocytose à la naissance sont bien établies. La recherche de l'hémoglobine anormale HbS, résultant d'une mutation du gène codant la β -globine, l'une des chaînes de l'hémoglobine ($\alpha_2\beta_2$) est réalisée par des méthodes séparatives classiquement utilisées en biologie clinique. Historiquement, l'isoélectrofocalisation (IEF) de l'hémoglobine, qui permet de mettre en évidence une différence de point isoélectrique entre la protéine mutée et la protéine normale, a été largement employée. Actuellement, l'électrophorèse capillaire et la chromatographie en phase liquide de haute performance (CLHP ou en anglais HPLC pour *high performance liquid chromatography*) sont les méthodes les plus courantes, plusieurs

fabricants ayant développé des solutions techniques adaptées à l'utilisation du sang déposé sur buvard. Ces techniques ont toutes des performances analytiques comparables et peuvent être utilisées indifféremment¹².

En France, l'algorithme de dépistage est défini par l'arrêté¹³ du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de DNN recourant à des examens de biologie médicale (Annexe 3).

Le bilan annuel du Centre National de Coordination du DNN¹⁴ n'a répertorié aucun faux positif depuis la mise en place du dépistage de la drépanocytose. Les faux-négatifs entre 2000 et 2019 sont répertoriés dans le Tableau 5. À noter, pour l'année 2020, aucun faux-négatif n'a été rapporté, quelle que soit la région de Métropole ou d'Outre-mer considérée.

Tableau 5: Bilan des enfants testés pour la drépanocytose en France entre 2000 et 2020

	Enfants testés (n)	Enfants malades (n)	Hétérozygotes	Faux négatifs
France métropolitaine	5 614 043	7 442	187 552	54
Outre-mer	1 098 590	2 373	50 322	22
Total France	6 712 633	9 815	237 874	76

Les techniques utilisées pour dépister la drépanocytose sont automatisées et de haute performance, tant en sensibilité qu'en spécificité.

Néanmoins, malgré un test efficace, certaines situations sont à l'origine de faux-négatifs⁵, comme :

- La grande prématurité, où les taux d'hémoglobine anormale sont trop bas pour être détectés ;
- La transfusion de culots globulaires réalisée en période néonatale et *in utero*, qui montre la présence d'hémoglobine adulte normale, faussant le résultat.

4. L'impact de la pathologie sur la morbi-mortalité sans prise en charge précoce

La drépanocytose couvre un large éventail de pathologies et associe trois grandes catégories de manifestations cliniques avec une grande variabilité d'expression selon les individus atteints :

- Une susceptibilité aux infections bactériennes ;
- Une anémie hémolytique chronique avec épisodes d'aggravation aiguë ;
- Des phénomènes vaso-occlusifs aigus : crises douloureuses, séquestrations spléniques, syndrome thoracique aigu, accidents vasculaires cérébraux (AVC), et exacerbations aiguës de l'anémie¹⁵.

La plupart des nouveau-nés atteints de drépanocytose sont en bonne santé à la naissance. Les manifestations peuvent apparaître dès l'âge de trois mois¹⁶. La progression de la maladie se caractérise par une atteinte

¹² Frömmel C. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies: A short review on Classical Laboratory Methods- Isoelectric Focusing, HPLC, and capillary electrophoresis. Int J Neonat Screening 2018;4(4):39. <http://dx.doi.org/10.3390/ijns4040039>

¹³ Arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale. Journal Officiel 2018; 28 février (49) <http://dx.doi.org/https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000036650121&categorieLien=id>

¹⁴ Centre national de coopération du dépistage néonatal. Programme national de dépistage néonatal. Rapport d'activité. Année 2020. Paris : CNCNDN; 2021 <https://depistage-neonatal.fr/wp-content/uploads/2021/12/Rapport-Activite-2020.pdf> [consulté le 29/09/22]

¹⁵ Haute Autorité de Santé. Syndrome drépanocytaires majeurs de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf

¹⁶ Orphanet. La drépanocytose. Anémie falciforme. Anémie à hématies falciformes. Encyclopédie Orphanet Grand Public [En ligne] 2011. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Drepanocytose-FRfrPub125v01.pdf> [consulté le 07/10/2022]

multisystémique progressive pouvant se solder par une défaillance d'un ou de plusieurs organes vitaux, ce qui explique la diversité des complications pouvant se manifester dès l'adolescence ou à l'âge adulte :

- Les accidents ischémiques vaso-occlusifs hyperalgiques entraînent une ischémie des tissus conduisant à des douleurs aiguës et chroniques ainsi qu'à une perte de fonctionnalité de tissus ou d'organes à l'origine de complications, osseuses et ostéoarticulaires, d'ulcères cutanés, de priapisme, de complications hépatobiliaires, ophtalmologiques et rénales notamment ;
- En ce qui concerne les complications aiguës précoces, les enfants avec anémie falciforme ont une susceptibilité accrue aux infections (en particulier à celles dues aux bactéries encapsulées), qui se traduit par une incidence et une sévérité accrues. Ainsi, les septicémies à *Streptococcus pneumoniae*, avec ou sans méningite, figurent parmi les complications et les causes de décès les plus fréquentes chez les enfants avec syndrome drépanocytaire majeur (SDM) de moins de trois ans. Toutefois, d'autres agents pathogènes, comme l'*Haemophilus influenzae* ou le méningocoque par exemple, sont aussi identifiés lors d'infections invasives chez ces enfants ;
- Les crises vaso-occlusives au niveau des extrémités (dactylites) sont une des manifestations les plus fréquentes au cours des premières années, les crises douloureuses au niveau des os longs et des vertèbres ayant tendance à survenir plus tardivement ;
- Les séquestrations spléniques se traduisent par une augmentation rapide du volume de la rate et une exacerbation brutale de l'anémie, entraînant un choc hypovolémique ;
- Une exacerbation aiguë de l'anémie peut aussi survenir lors d'infections virales, principalement à parvovirus B19, dans un tableau clinique de crise aplasique ;
- Les infections peuvent être un facteur déclenchant d'autres complications, comme le syndrome thoracique aigu. Ce syndrome est diagnostiqué en présence de symptômes de détresse respiratoire avec apparition de nouveaux infiltrats à la radiographie pulmonaire, d'origine infectieuse ou non ;

La drépanocytose est la première cause d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez l'enfant. En cas de survie, la récupération sur le plan physique est généralement assez bonne, mais peut laisser des séquelles sur le plan du développement cognitif¹⁷. Il est établi dans la littérature qu'en l'absence de prise en charge précoce, la drépanocytose est associée à un taux de mortalité infantile très élevé, allant de 50 à 90 % dans les pays à forte prévalence¹⁸. La première cause de décès chez l'enfant drépanocytaire de moins de cinq ans est liée aux infections, dont le pneumocoque est le premier agent causal⁵. Le DNN a permis une prise en charge plus précoce des enfants drépanocytaires, entraînant une réduction importante de la mortalité pédiatrique, avec des taux de mortalité, chez les enfants de moins de cinq ans, passant de 1,68/10⁶ à 0,89/10⁶ en France entre les périodes 1991-1995 et 2006-2010¹⁹. En particulier, la vaccination antipneumococcique et la mise en place d'un traitement par pénicilline orale permettent de réduire la fréquence des infections invasives à pneumocoque^{20,21}.

¹⁷ Institut national de santé publique du Québec. Avis scientifique sur le dépistage néonatal de l'anémie falciforme : état des connaissances et enjeux pour le Québec. Québec: INSPQ; 2010 https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1171_AnemieFalciforme.pdf [consulté le 27/09/2022]

¹⁸ Grosse SD, Odame I, Atrash HK, Amendah DD, Piel FB, Williams TN. Sickle cell disease in Africa: a neglected cause of early childhood mortality. *Am J Prev Med* 2011;41(6 Suppl 4):S398-405. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2011.09.013>

¹⁹ Gomes E, Castetbon K, Goulet V. Mortalité liée à la drépanocytose en France : âge de décès et causes associées (1979-2010) *BEH* 2015;8:142-50. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/8/2015_8_2.html

²⁰ Couque N, Girard D, Ducrocq R, Boizeau P, Haouari Z, Missud F, et al. Improvement of medical care in a cohort of newborns with sickle-cell disease in North Paris: impact of national guidelines. *British journal of haematology* 2016;173(6):927-37

²¹ Sobota A, Sabharwal V, Fonebi G, Steinberg M. How we prevent and manage infection in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2015;170(6):757-67. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13526>

Une étude²² observationnelle, multicentrique, publiée en 2017, menée en Belgique, a comparé la morbidité de la drépanocytose chez 167 nouveau-nés dépistés *versus* 93 non dépistés à la naissance. Les principaux résultats rapportent notamment :

- Une survie sans bactériémie significativement plus élevée dans le groupe dépisté que dans le groupe non dépisté (94,5 % ; [IC₉₅ % : 88,6-97,4] contre 83,8 % [IC₉₅ %, 72,3-90,4], p = 0,03) ;
- Un taux d'hospitalisation significativement plus faible dans le groupe dépisté par rapport au groupe non dépisté (0,27 contre 0,63, p = 0,0006).

Ainsi, les conséquences d'une absence de dépistage de drépanocytose seront lourdes pour l'enfant, sa famille et le système de soins.

La mise en place de mesures de prévention des complications a un impact favorable sur la morbi-mortalité, d'autant plus bénéfique que sa mise en place est précoce.

5. Les alertes des professionnels de santé sur les cas d'échappement au ciblage en Île-de-France et en dehors de l'Île-de-France

Des travaux universitaires et données d'associations de patients rapportent, depuis plusieurs années, des cas de patients passés au travers du dépistage ciblé. Certaines publications pointent rapportent notamment des échecs survenus en dehors de l'Île-de-France, dans des régions où l'incidence est théoriquement moins importante.

Étude Thuret et al., 2010²³

Cette étude visait à évaluer l'efficacité du programme de dépistage ciblé de la drépanocytose en France. Deux enquêtes ont été menées sur une période de six ans (dates non renseignées) :

- Une étude prospective, régionale, visant à dépister tous les nouveau-nés dans les Bouches du Rhône, représentant environ 3 % des naissances en France ;
- Une étude rétrospective, nationale, conduite auprès de l'ensemble des pédiatres français impliqués dans les centres de référence et les réseaux de suivi de la drépanocytose (40 pédiatres), afin d'évaluer le nombre d'enfants nés en France, atteints de SDM mais non dépistés à la naissance.

Étude régionale

Les principaux résultats de l'étude régionale sont détaillés dans le Tableau 6. Ils rapportent un total de 151 017 nouveau-nés dépistés, dont 99 099 dans la sous-population non sélectionnée dans le programme national de DNN. Parmi ces naissances, 10 enfants malades ont été repérés. L'analyse des causes de non-repérage indique un cas en raison d'une origine à risque oubliée. Dans les neuf autres cas, les deux parents étaient migrants récents, à risque.

Tableau 6: Résultats du dépistage de la drépanocytose dans les Bouches du Rhône, sur 6 années

	Population incluse dans le DNN	Population non incluse dans le DNN	Total
Nouveau-nés testés	51 918	99 099	151 017
Nouveau-nés malades	18 (1/2 884)	10 (1/ 9 909)	28 (1/5 393)

²² Lê PQ, Ferster A, Dedeken L, Vermeylen C, Vanderfaeillie A, Rozen L, *et al.* Neonatal screening improves sickle cell disease clinical outcome in Belgium. J Med Screen 2018;25(2):57-63 <http://dx.doi.org/10.1177/0969141317701166>

²³ Thuret I, Sarles J, Merono F, Suzineau E, Collomb J, Lena-Russo D, *et al.* Neonatal screening for sickle cell disease in France: evaluation of the selective process. J Clin Pathol. 2010 Jun;63(6):548-51 <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2009.068874>

Étude nationale

L'étude nationale rapporte que 18 enfants drépanocytaires nés en France ont échappé au dépistage, malgré une origine géographique à risque. L'âge médian au diagnostic était de 12 mois [1 mois- 6 ans].

Malgré un manque d'éléments méthodologiques renseignant notamment l'exhaustivité du dépistage, cette étude rapporte un total de 28 cas de drépanocytose non dépistés sur une période de six ans en France. Hormis un cas où l'origine grecque d'un des parents avait été oubliée, l'ensemble des autres nouveau-nés malades étaient à risque et sont passés au travers du ciblage.

Enquête de l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant, AFDPE, 2015²⁴

Initiée avec les associations régionales de l'AFDPHE et les pédiatres référents, cette enquête avait comme objectif de rechercher des enfants drépanocytaires diagnostiqués sur signes cliniques et non dépistés dans le cadre du DNN par défaut de ciblage depuis l'année 2000. Au total, 16 cas ont été rapportés entre 2000 et 2015. Toutefois, ces informations ne sont probablement pas exhaustives en l'absence de déclaration systématique et organisée de ces cas.

Étude Cavazzana et al., 2018²⁵

Étude prospective, menée en Île-de-France, entre le 15 février au 31 mai 2017, elle avait pour objectif de vérifier si la méthode de ciblage en période néonatale permettait le dépistage de tous les enfants atteints de drépanocytose. Les nouveau-nés testés ont été répartis en deux catégories :

- Ciblés, identifiés comme étant potentiellement à risque d'être porteurs de la drépanocytose ;
- Non ciblés, identifiés comme n'étant pas potentiellement à risque d'être porteurs pour la drépanocytose.

Ainsi, pendant la période de l'étude, 48 183 nouveau-nés ont été testés, dont 31 405 enfants correspondant à la population des nouveau-nés ciblés (65 % de la population totale) et 16 778 qui correspondent à la catégorie non ciblée (35 %, Tableau 7) :

Tableau 7: Dépistage néonatal réalisé entre le 15/02/17 et le 31/05/17 et étendu à tous les nouveau-nés d'Île-de-France

	Population ciblée	Population non ciblée
Nouveau-nés testés, n (%)	31 405 (65 %)	16 778 (35 %)
Nouveau-nés atteints de drépanocytose, n (fréquence)	61 (1/ 515)	5 (1/ 3 355)

Le taux d'erreur de ciblage estimé sur la période de l'étude est de 5/66, soit 7,5 %.

D'un point de vue méthodologique, l'article ne renseigne pas de protocole, en particulier les moyens mis en place pour assurer l'exhaustivité du dépistage et les modalités de la répartition des nouveau-nés selon les deux catégories citées plus haut. Toutefois, il formalise les alertes déjà lancées par les professionnels de santé dans le passé.

²⁴ Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Bilan d'activité 2017. Paris: AFDPE; 2018 <https://depistage-neonatal.fr/wp-content/uploads/2021/07/Rapport-Activite-2017.pdf>

²⁵ Cavazzana M, Stanislas A, Remus C, Duwez P, Renoult J, Cretet J, et al. Dépistage néonatal de la drépanocytose - Des données en faveur de sa généralisation. Med Sci (Paris) 2018;34(4):309-11 <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/20183404010>

Étude Remion *et al.*, 2019²⁶

Étude nationale, descriptive, rétrospective, dont l'objectif principal était d'identifier et d'analyser chaque cas d'échec du dépistage néonatal pour la drépanocytose de 2005 à 2017 en faisant appel à l'ensemble des pédiatres hématologues exerçant en France métropolitaine. L'échec étant défini comme : un diagnostic tardif de drépanocytose, soit fortuitement, soit du fait de complications ; ou l'absence d'analyse de l'hémoglobine à trois jours de vie, bien qu'un test de Guthrie ait été réalisé pour les quatre autres maladies détectées à la naissance dans le cadre du DNN. Les cas de « faux-négatifs » ont été exclus, c'est-à-dire les enfants avec un diagnostic tardif de drépanocytose, qui ont été ciblés mais pour lesquels l'analyse de l'hémoglobine n'avait pas retrouvé d'anomalie soit par erreur du laboratoire ou du fait d'une transfusion sanguine antérieure non mentionnée au moment du prélèvement. Les enfants pour lesquels un diagnostic tardif avait été porté du fait de la non-communication d'un résultat positif par le laboratoire, aux parents ou aux professionnels de santé, ont également été exclus de l'étude. Dans la période 2005-2017, 24 cas d'échec de dépistage ont été signalés, dont 22 étaient nés hors Île-de-France. Au total, 19/24 répondaient aux critères de ciblage. Pour l'ensemble de ces enfants, le diagnostic a été posé en moyenne à 23,6 mois en raison de : complications infectieuses et vaso-occlusives ou anémie isolée (n = 21) ; ou à la demande des parents du fait de leur histoire familiale (n = 2).

Un enfant est décédé. Ce décès aurait pu être évité grâce à une prise en charge précoce avec antibioprofylaxie.

Parmi les raisons évoquées par les auteurs, ayant pu conduire aux erreurs de ciblage : manque d'entraînement et de temps du personnel médical, difficultés/gêne de demander aux parents leurs origines, barrière de la langue, etc. Pour pallier ces difficultés, les auteurs précisent que certaines maternités en Île-de-France auraient décidé de réaliser le dépistage systématiquement pour chaque nouveau-né, et que certains laboratoires en France réalisent, de leur propre initiative, l'analyse de l'hémoglobine même quand les enfants ne sont pas marqués « à risque » pour la drépanocytose en se basant sur leur nom de famille. Pratiques qui ont été confirmées par les parties prenantes auditionnées (cf. Annexe 5).

D'un point de vue méthodologique, s'agissant d'un éditorial, aucun élément relatif au protocole de l'étude n'est renseigné. Le caractère rétrospectif du recueil des données, sur une base déclarative (dossiers médicaux des enfants et rapports des médecins), entraîne potentiellement une sous-estimation des cas. Toutefois, l'étude met en évidence les conséquences graves d'un diagnostic tardif de la drépanocytose, en particulier le décès d'un enfant qui aurait pu être évité.

Depuis une dizaine d'années, les professionnels de santé et les associations de patients notent l'existence de nouveau-nés échappant au dépistage de la drépanocytose, entraînant une perte de chance pour les enfants malades non repérés.

Concernant les critères de ciblage et le risque d'échecs, ils rappellent que⁶ :

- **Le ciblage est confronté au risque d'un oubli ;**
- **Il existe des signalements d'échec du ciblage venant des centres de référence. Cependant beaucoup d'enfants ne sont pas suivis dans ces centres (au moins la moitié), et il n'existe pas d'information relative aux autres secteurs de prise en charge ;**
- **Le ciblage est un exercice à géométrie variable pour les personnels des maternités : il s'agit d'être capable de repérer les personnes non à risque ;**
- **Des enfants qui échappent au dépistage ont une perte de chance qui peut entraîner des conséquences lourdes pour leur santé et engager leur pronostic vital.**

²⁶ Remion J, Pluchart C. Targeted screening failures in neonates with sickle cell disease in metropolitan France from 2005 to 2017: Number of cases, failure circumstances and health at diagnosis. Arch Pediatr 2019. Nov;26(8):451-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2019.10.006>

6. Le signalement du défenseur des droits qui considère que le ciblage de la drépanocytose en Métropole est source d'iniquité

Le Défenseur des droits a été saisi, le 22 novembre 2017, par l'Association Pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose (APIPD), sur la pertinence d'un dépistage néonatal systématique de la drépanocytose (Annexe 4). Il s'est en particulier interrogé sur le caractère proportionné d'un dépistage ciblé de la drépanocytose aux populations les plus à risque, au vu de la stigmatisation provoquée pour connaître l'origine géographique des parents (souvent fondée sur la couleur de peau) et du nombre d'enfants susceptibles d'échapper au diagnostic en raison du brassage des populations, notamment.

La décision rendue précise que « **le ciblage sur l'origine géographique des parents est depuis longtemps régulièrement remis en cause, notamment par les professionnels de santé impliqués pour trois raisons :**

- *Le ciblage tend à viser les personnes sur la base de leur couleur de peau et/ou de leur patronyme ; les parents comprennent mal les questions posées et peuvent se sentir stigmatisés du fait de leur origine ;*
- *Le brassage des populations, sans compter les adoptions et les procréations médicalement assistées avec don de gamètes, tend à rendre non identifiables les origines géographiques après plusieurs générations ;*
- *Dans certaines régions, une part plus importante de la population est concernée. »*

Dans sa décision²⁷ du 08 mars 2018, le Défenseur des droits préconisait « *la mise en place d'un dépistage néonatal systématique de la drépanocytose en métropole, à titre expérimental, dans une région dans laquelle la prévalence est la plus importante. Sur la base de ces résultats, l'extension du dépistage systématique à certaines régions ou à tout le territoire pourrait être décidée par les pouvoirs publics. »*

En conclusion, le Défenseur des droits considère que « le maintien d'un dépistage ciblé de la drépanocytose est contestable en l'état actuel des connaissances ».

7. La position des parties prenantes auditionnées, unanimes sur la généralisation du dépistage en France métropolitaine

Plusieurs associations de patients et professionnels de santé ont été auditionnées, entre les mois de mai et juin 2021, pour recueillir leur position quant à la pertinence d'un élargissement du dépistage de la drépanocytose en France métropolitaine. Les principales questions abordées sont listées ci-dessous. Elles ont été préalablement adressées aux personnes auditionnées et leurs réponses ont été intégrées dans des comptes rendus, détaillés en annexe 5 :

- Sur la pertinence de la généralisation du DNN de la drépanocytose en France métropolitaine, selon votre organisme
 - Le dépistage est actuellement ciblé, quels en sont les avantages, inconvénients, limites ou difficultés ?
 - Quel est l'impact, en France, en termes de morbi-mortalité d'une absence de dépistage de la drépanocytose en période néonatale ? Est-ce que cela représente une perte de chance pour ces enfants ou est-ce qu'un diagnostic précoce a pu tout de même être effectué ?
- Dans le cas d'un maintien du DNN ciblé en France métropolitaine :
 - Faudrait-il apporter des modifications sur les critères de ciblage actuels ? Si oui, lesquels et pourquoi ?
 - Quelles seraient, les pistes d'amélioration à envisager, le cas échéant ?
- Connaissez-vous des exemples de dépistage ciblé à l'étranger ? si oui lesquels ?
- Faudrait-il élargir la population soumise au dépistage néonatal de la drépanocytose ? (Merci de motiver le positionnement qu'il soit favorable ou défavorable)
- Si un éventuel élargissement de la population de ce DNN était envisagé :
 - Devrait-il concerner l'ensemble du territoire métropolitain ou certaines régions ?

²⁷ Décision du Défenseur des droits n° 2018-026 du 08/03/2018, relative à la pertinence du dépistage néonatal systématique de la drépanocytose en France métropolitaine. [Décision 2018-026 du 8 mars 2018 relative à la p... Catalogue en ligne \(defenseurdesdroits.fr\)](#)

- Quels seraient les freins à l'extension du dépistage en France métropolitaine ?
- Quels en seraient les leviers ?
- Un impact organisationnel devrait-il être envisagé, en particulier en termes de moyens humains et logistiques ? Pourriez-vous le quantifier ?

En conclusion, **aucune partie prenante auditionnée n'est favorable au maintien du ciblage du dépistage.**

Les principaux arguments avancés sont les suivants :

- Le dépistage ciblé n'est pas acceptable d'un point de vue éthique : le ciblage est laissé à l'appréciation des seuls professionnels de santé, pour lesquels poser la question de l'origine des parents est souvent difficile. Par ailleurs, certains centres ne l'appliquent plus ;
- Aucune formation régulière n'est prévue pour aider les professionnels de santé à standardiser les procédures en matière de dépistage ciblé. De plus, le manque de temps du personnel de maternité expose au risque d'erreurs par défaut de sélection ;
- Les critères du ciblage ne sont plus très pertinents en raison du brassage génétique de la population, ce qui pose un problème de santé publique ;
- Le diagnostic précoce, dès la naissance, permet d'améliorer considérablement la qualité de vie des enfants drépanocytaires et d'éviter une perte de chance en cas d'échec au dépistage, en réduisant notamment le nombre de décès par complication infectieuse ou anémique aigue et en réduisant les complications neurologiques ;
- Malgré une plus forte prévalence de la drépanocytose en France par rapport aux autres pays européens, elle est la seule à pratiquer un dépistage ciblé.

De plus, lors de l'audition du Centre de référence Syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythroïèse, le porte-parole a rappelé qu'en France, tout était déjà organisé pour absorber l'activité supplémentaire liée à la prise en charge de nouveaux malades (CRDN, laboratoires de dépistage et Centres de référence et de compétence).

Il a souligné que chaque CRDN était équipé d'une machine de spectrométrie de masse, ce qui permet d'envisager dans le futur un basculement vers cette technique pour le dépistage généralisé de la drépanocytose.

Enfin, la question de l'efficacité du dépistage universel a été soulevée lors des auditions des parties prenantes. La filière santé maladies rares immuno-hématologiques (MARIH) estime par exemple que le coût de prise en charge de patients non dépistés hospitalisés pour complications sévères (avec potentiellement un polyhandicap) pourrait dépasser le coût d'un dépistage néonatal universel de la drépanocytose.

Le positionnement de la filière sera de défendre la faisabilité d'un dépistage universel et étendu à l'ensemble des hémoglobinopathies à travers une méthodologie unique et à coût constant²⁸.

En conclusion, les parties prenantes interrogées partagent une position commune en faveur de l'élargissement du dépistage de la drépanocytose pour plusieurs raisons, notamment :

- **La drépanocytose est la maladie dépistée la plus fréquente ;**
- **Le dépistage ciblé pose un problème éthique car il vise des populations originaires de régions à risque et impose de ce fait un questionnement sur les origines des parents ;**
- **Les critères du ciblage ne s'appliquent plus en raison du brassage populationnel ;**
- **Des cas d'échappement au dépistage ciblé entraînant une perte de chance voire une perte de vie pour les nouveau-nés non repérés ;**
- **Le coût de prise en charge de patients non dépistés pourrait dépasser le coût d'un dépistage néonatal universel de la drépanocytose ;**

²⁸ Rapport d'activité 2020 - Filières de santé maladies rares. Décembre 2021. Paris. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/filiere_sante_maladies_rares_-_rapport_activite_2020.pdf

- Seule la France s'appuie sur un mode de dépistage ciblé sur une partie du territoire.

Elles soulignent par ailleurs que l'organisation de la filière est en mesure d'absorber la montée en charge du nombre de tests de dépistage qui devront être réalisés en cas d'arrêt du ciblage.

8. Les recommandations et les programmes à l'étranger, en faveur d'un dépistage généralisé de la drépanocytose

Recommandations européennes et internationales

La drépanocytose est reconnue depuis de nombreuses années comme une priorité et un problème de santé publique par l'UNESCO²⁹ et l'Assemblée générale des Nations Unies³⁰.

Dans une résolution de 2006, la 59^{ème} Assemblée mondiale de la Santé³¹ invitait les États membres concernés à élaborer, mettre en œuvre et renforcer de façon systématique, équitable et efficace des programmes nationaux intégrés et complets de prévention et de prise en charge de la drépanocytose, incluant la surveillance, la diffusion de l'information, la sensibilisation, le conseil et le dépistage.

En avril 2017, une conférence s'est tenue à Berlin afin d'harmoniser les pratiques européennes de dépistage néonatal de la drépanocytose³². Les participants à cette conférence ont conclu que le fardeau lié à la drépanocytose résulte notamment de l'augmentation du nombre de nouveau-nés, de l'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de drépanocytose, et du nombre de migrants originaires de pays à forte prévalence. Au cours de cette conférence, le panel d'experts a appelé à dépister l'ensemble des nouveau-nés (dépistage universel), le ciblage étant source d'erreur^{25,26,32} et pouvant entraîner la stigmatisation de certains individus. **Les erreurs de ciblage résultent dans le fait d'omettre d'assigner un des parents à un groupe à risque, de ne pas considérer les ascendants plus distants ou sont dues à des erreurs administratives.**

Par ailleurs, d'un point de vue économique, la validité d'un dépistage systématique dépend de la prévalence de la maladie dans la population concernée²⁶. Le consensus pan-européen de 2017 sur le dépistage néonatal de la drépanocytose estime qu'un seuil de prévalence > 1/6 000 est économiquement valable³².

Programmes à l'étranger

En Europe, le programme de dépistage néonatal de la drépanocytose est restreint à quelques pays^{32,33,34}. Il est national en France, au Royaume Uni, au Pays-Bas, en Espagne, à Malte et en Allemagne, et régional en Belgique (régions de Bruxelles et de Liège)³⁴. Hormis la France³⁵, l'ensemble des pays pour lesquels les données sont disponibles, s'appuient sur un dépistage universel de la drépanocytose, y compris hors d'Europe (Tableau 8).

²⁹ UNESCO. Résolution de la 33^{ème} session de la Conférence générale de l'UNESCO, 19 octobre 2005. https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000139986_fre

³⁰ Assemblée générale des Nations Unies, 63^{ème} session, Résolution A/RES/63/237, 22 décembre 2008 <https://www.un.org/fr/ga/63/resolutions.shtml>

³¹ Organisation mondiale de la santé. Cinquante-neuvième assemblée mondiale de la santé Genève, 22-27 mai 2006 Procès-verbaux et rapports des commissions - WHA59.20 – Drépanocytose. Genève: OMS; 2006 https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA59-REC3/A59_REC3-fr.pdf

³² Lobitz S, Telfer P, Cela E, Allaf B, Angastiniotis M, Backman Johansson C, *et al.* Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol* 2018. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.15600>

³³ Daniel Y, Elion J, Allaf B, Badens C, Bouva MJ, Brincat I, *et al.* Newborn screening for sickle cell disease in Europe. *Int J Neonatal Screening* 2019;5(15). <http://dx.doi.org/10.3390/ijns5010015>

³⁴ Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Almashanu S, Boemer F, Bonham JR. Neonatal screening in Europe revisited: an ISNS perspective on the current state and developments since 2010. *Int J Neonatal Screen*. 2021 Mar 5;7(1):15 <http://dx.doi.org/10.3390/ijns7010015>

³⁵ Aguilar Martinez P, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Gulbis B, Del Mar Mañú Pereira M, Petrova-Benedict R, *et al.* Haemoglobinopathies in Europe: health & migration policy perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Jul 1;9:97 <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-9-97>

Tableau 8: Programmes de dépistage néonatal de la drépanocytose en Europe³², aux Etats-Unis³⁶ et au Canada³⁷

Pays	Date d'introduction	Niveau	Couverture	Prévalence ou données chiffrées sur le nombre de cas
Allemagne ³⁸	2020	National	Universel	1/5 000 – 1/7 500
Belgique ³⁹	1994	Régional	Universel	1/2 300
Espagne	2003	National	Universel	1/8 300
France	1992 en Outre-Mer 1995 en Métropole	National	Universel en Outre-Mer Ciblé en métropole	1/1 800
Malte	2017**	National	Universel	Aucun cas en 2017
Pays-Bas	2007	National	Universel	1/5 800
Royaume-Uni ⁴⁰	2002	National	Universel	1/2 200
Canada	2013	National	Universel	5 000 personnes atteintes
Etats-Unis	1972	National	Universel	100 000 personnes atteintes

* En Belgique, il n'y a pas de programme de dépistage national pour la drépanocytose. Néanmoins, trois programmes régionaux sont en place, le premier dans la région de Bruxelles et les deux autres dans la région de Liège.

** En 2017, 4370 bébés ont été testés, et aucun d'entre eux n'était atteint de drépanocytose³³.

En conclusion, les pays européens et à travers le monde ayant intégré la drépanocytose dans leur programme de dépistage néonatal se fondent sur un mode de dépistage universel.

Les États-Unis et le Royaume-Uni ont fait le choix d'un dépistage universel, notamment pour des raisons éthiques, le dépistage ciblé des nouveau-nés sur le plan ethnique ne constituant pas une stratégie de santé publique acceptable^{32,41}. Les arguments éthiques ont été ainsi prédominants dans leur choix du dépistage systématique.

Le consensus pan-européen de 2017 sur le dépistage néonatal de la drépanocytose estime qu'un seuil de prévalence > 1/6 000 est économiquement valable³²,

Au cours de cette conférence, le panel d'experts a appelé à dépister l'ensemble des nouveau-nés sous un format universel, le ciblage étant source d'erreur^{25,26} et pouvant entraîner la stigmatisation de certains individus.

Conclusion

Considérant que :

- La drépanocytose est la plus fréquente des maladies génétiques dépistées à la naissance en France métropolitaine et qu'elle est à la limite de la définition de maladie rare ;

³⁶ Prabhakar H, Haywood C, Jr., Molokie R. Sickle cell disease in the United States: looking back and forward at 100 years of progress in management and survival. *Am J Hematol* 2010;85(5):346-53 <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21676>

³⁷ Acute complications in children with sickle cell disease: Prevention and management <https://cps.ca/en/documents/position/acute-complications-with-sickle-cell#ref1> <https://cps.ca/en/documents/position/acute-complications-with-sickle-cell#ref1> [consulté le 10/10/2022]

³⁸ Lobitz S, Kunz JB, Cario H, Hakimeh D, Jarisch A, Kulozik AE *et al.* Introduction of Universal Newborn Screening for Sickle Cell Disease in Germany—A Brief Narrative Review. *Int J Neonatal Screen*. 2021 Jan 28;7(1):7 <http://dx.doi.org/10.3390/ijns7010007>

³⁹ Lobitz S, Telfer P, Cela E, Allaf B, Angastiniotis M, Backman Johansson C, *et al.* Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol* 2018 <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.15600>

⁴⁰ NHS Blood and transplant. Growing rates of sickle cell disease trigger urgent need for more black donors to give blood. 20 juin 2017 [Growing rates of sickle cell disease trigger need for more black donors - NHS Blood Donation](https://www.nhs.uk/news/2017/06/growing-rates-of-sickle-cell-disease-trigger-need-for-more-black-donors-to-give-blood/)

⁴¹ Grosse SD, Olney RS, Baily MA. The cost effectiveness of universal versus selective newborn screening for sickle cell disease in the US and the UK. *Appl Health Econ Health Policy*. 2005;4(4):239-47 <http://dx.doi.org/10.2165/00148365-200504040-00006>

- Les tendances épidémiologiques montrent une augmentation, certes faible mais régulière, du nombre de cas dépistés en France chaque année, dans un contexte de brassage populationnel et qu'aucune région en France n'est indemne de cas ;
- Le test de dépistage présente de bonnes performances en termes de sensibilité et spécificité ;
- Cette pathologie, si elle n'est pas prise en charge précocement, est responsable d'une forte morbidité et d'une réduction importante de la survie ;
- Une prise en charge préventive ayant démontré un impact sur la morbi-mortalité peut être mise en place précocement ;
- Sur le terrain, les professionnels font état de la difficulté d'appliquer les critères de ciblage permettant de repérer de manière efficace les nouveau-nés à risque ;
- Ce ciblage est à l'origine d'un risque de perte de chance pour certains nouveau-nés en France dans l'accès au dépistage et qui pose donc un problème éthique et est source d'iniquité ;
- Des données récentes montrent que des nouveau-nés qui étaient éligibles ont échappé au ciblage en Île-de-France et en dehors de l'Île-de-France ;
- Le Défenseur des droits considère que « *le maintien d'un dépistage ciblé de la drépanocytose est contestable en l'état actuel des connaissances* » car les méthodes de ciblage pourraient stigmatiser certains groupes de la population et pourraient par ailleurs être de moins en moins efficaces au vu des brassages de populations en France métropolitaine ;
- La totalité des parties prenantes auditionnées ont exprimé une opinion en faveur d'un abandon du ciblage ;
- La filière, maintenant réorganisée, est à même d'absorber assez rapidement la montée en charge du nombre de tests de dépistage qui devront être réalisés ;
- Tous les autres pays européens (dans lesquels l'incidence de la drépanocytose est moindre qu'en France), ayant intégré la drépanocytose dans leur programme de dépistage néonatal l'ont fait selon un mode universel ;

En réponse à la saisine de la DGS, dans la perspective de réduire les cas d'échappement au dépistage néonatal de la drépanocytose, la HAS recommande l'arrêt du dépistage ciblé au profit d'un dépistage universel à l'ensemble des nouveau-nés en France métropolitaine.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 10 novembre 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
 Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

Annexe 1 : Critères de ciblage des nouveau-nés à risque de syndrome drépanocytaire majeur en France métropolitaine

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

- Départements français d'Outre-Mer : Antilles, Guyane, la Réunion, Mayotte
- Tous les pays d'Afrique sub-saharienne 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 qu'un nouveau-né soit testé :

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

Annexe 2 : Saisine de la DGS du 27 avril 2018

2019/042



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

In. Ministe

Leur, le 27.4.2018

COPIE

Madame la Présidente,

Chère Dominique

Le dépistage néonatal de la drépanocytose est proposé pour tous les nouveau-nés dans les départements et régions d'outre-mer, mais n'est pas généralisé en métropole depuis le début de sa mise en œuvre en 1995. En effet, il n'est réalisé que chez les nouveau-nés à risque de développer la maladie et ce risque est évalué principalement sur l'origine géographique des parents.

Ce dépistage ciblé en fonction du risque est remis en cause depuis de nombreuses années par les professionnels de santé et les associations du fait de son caractère stigmatisant et inéquitable, du risque de non-dépistage si le risque de la maladie est mal évalué et de la difficulté à évaluer le risque de la maladie du fait du brassage progressif des populations. De plus, en mars dernier, le Défenseur des droits m'a fait part, ainsi qu'à vous, de sa préconisation de mettre en place un dépistage néonatal systématique de la drépanocytose en métropole, à titre expérimental, dans une région à forte prévalence de cette maladie.

La Haute Autorité de santé a déjà été interrogée par mon ministère sur la question de la généralisation de ce dépistage néonatal en métropole. Elle a rendu un rapport d'orientation début 2014 dans lequel elle indiquait qu'il n'existait pas d'éléments permettant de conclure à la pertinence d'une stratégie de dépistage systématique en termes d'efficacité et d'efficience, et qu'elle ne disposait pas de données robustes sur le nombre d'enfants drépanocytaires non détectés par la stratégie de dépistage ciblée.

La publication dans le numéro d'avril 2018 de la revue Médecine/Sciences d'une étude réalisée par le Pr M. Cavazzana et collaborateurs en Île-de-France (cf. document joint) remet en question l'efficacité du ciblage dans cette région en montrant que quelques nouveau-nés échappent à ce dépistage du fait de ce ciblage. Cette publication relance la question de la généralisation en métropole et de ses modalités (généralisation à quelques régions ou dans l'ensemble de la métropole, en un ou plusieurs temps).

Professeure Dominique Le GULUDEC
Présidente
Haute Autorité de santé
5 avenue du Stade de France
93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

14 AVENUE DUQUESNE - 75350 PARIS 07 SP
TÉLÉPHONE (33) 01.40.56.60.00

Je souhaite que vous m'indiquiez si cette publication remet en cause les conclusions de votre étude de 2014 et dans quel délai vous pourriez m'apporter un nouvel avis, en tenant compte des travaux prioritaires que la HAS a en cours dans le domaine de l'extension du périmètre des maladies dépistées et de son activité de veille sur les nouveaux dépistages possibles en période néonatale.

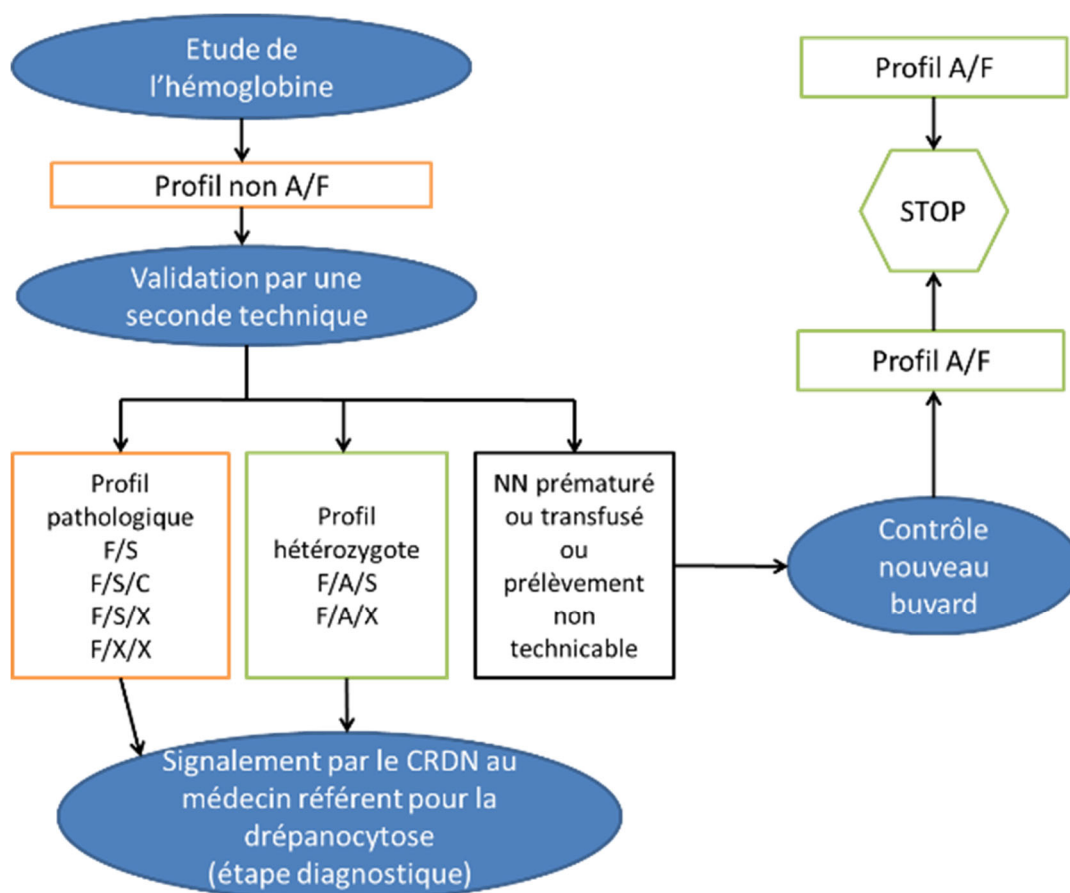
Je vous prie d'agréer, Madame la Présidente, l'expression de ma considération distinguée.

Amihs


Agnès BUZYN

PJ : étude réalisée par le PR M. Cavazzana et ses collaborateurs en Ile de France sur le dépistage néonatal de la déranocytose.

Annexe 3 : Arbre décisionnel pour la démarche de dépistage néonatal de la drépanocytose



Source : Arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale¹³

Annexe 4 : Décision du Défenseur des droits n°2018-026



Paris, le 8 mars 2018

Décision du Défenseur des droits n° 2018-026

Le Défenseur des droits,

Vu l'article 71-1 de la Constitution du 4 octobre 1958 ;

Vu la loi organique n° 2011-333 du 29 mars 2011 relative au Défenseur des droits ;

Vu le décret n° 2011-904 du 29 juillet 2011 relatif à la procédure applicable devant le Défenseur des droits ;

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1411-1 et suivants, R. 1131-21 et R.1131-22 ;

Vu la loi n° 2008-496 du 27 mai 2008 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine de la lutte contre les discriminations ;

Vu le décret n° 2008-321 du 4 avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales ;

Vu l'arrêté du 22 janvier 2010 fixant la liste des maladies donnant lieu à un dépistage néonatal ;

Le Défenseur des droits a été saisi, le 22 novembre 2017, par Madame Jenny HIPPOCRATE FIXY, présidente de l'Association Pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose (APIPD), sur la pertinence d'un dépistage néonatal systématique de la drépanocytose.

Le dépistage néonatal de la drépanocytose, tel qu'il est réalisé en France actuellement, est systématique pour tous les nouveau-nés dans les Départements-Régions d'Outre-Mer et Collectivités d'Outre-Mer (DROM-COM) et ciblé en métropole où il concerne les seuls nouveau-nés de parents originaires de régions à risque.

Le Défenseur des droits considère que le maintien d'un dépistage ciblé de la drépanocytose est contestable en l'état actuel des connaissances. Pour cibler les diagnostics néonataux sur les populations les plus à risque, les professionnels de santé cherchent à connaître l'origine géographique des parents en se fondant, dans les faits, souvent sur des caractéristiques visibles telle que la couleur de peau. Ces pratiques tendent à stigmatiser certains groupes de la population ; elles pourraient par ailleurs être de moins en moins efficaces au vu des brassages de populations en France métropolitaine. Or, l'absence de dépistage de personnes à risque mais non concernées par les actions de dépistage ciblé présente des conséquences médicales majeures.

Le Défenseur des droits préconise la mise en place d'un dépistage néonatal systématique de la drépanocytose en métropole, à titre expérimental, dans une région dans laquelle la prévalence est importante. Sur la base de ces résultats, l'extension du dépistage systématique à certaines régions ou à tout le territoire pourrait être décidée par les pouvoirs publics.

Le Défenseur des droits adresse la présente décision à Madame Jenny HIPPOCRATE FIXY, présidente de l'Association pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose (APIPD), à Madame la ministre des Solidarités et de la Santé, au directeur général de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, à la directrice générale de l'Agence de la biomédecine, à la présidente de la Haute Autorité de santé et au président de l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant.

Jacques TOUBON

Annexe 5 : Audition des parties prenantes

Les parties prenantes auditionnées sont les suivantes :

- **Réseau Francilien de Soins des Enfants Drépanocytaires (ROFSED)**, représenté par Pr M. de MONTALEMBERT ;
- **Société Française de Biologie Clinique**, représentée par Caroline MOREAU (auditionnée), Emmanuelle GUILLARD et Annie BERARD (préparation de l'audition et relecture des échanges) ;
- **Association Drépavie**, représentée par Corinne LIEGEOIS, Présidente Drépavie ;
- **Association Nationale des Puéricultrices Diplômées et des Étudiantes (ANDPE-Asso)**, représentée par Émilie RIA ;
- **Centre de référence Syndromes Drépanocytaires Majeurs, Thalassémies et Autres Pathologies Rares du Globule Rouge et de l'Érythroïèse** - Site coordonnateur, représenté par le Pr. Corinne Pondarré, Centre Hospitalier Inter-communal de Créteil (CHIC) ;
- **Filière de santé maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythroïèse (MGRE)**, représentée par Valentine BROUSSE ;
- **Association SOS-GLOBI**, représentée par sa présidente Madame Maryannick LEPETIT ;
- **Société Française du Dépistage néonatal (SFDN)**, représentée par le Dr Isabelle THURET ;
- **Société Française de Pédiatrie (SFP)**, représentée par Bérangère KOEHL, Pédiatre ;
- **Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal (CNCDN)**, représenté par le Pr Emmanuel Rush et le Dr. Paul BREGEAUT.

Audition ROFSED du 21 mai 2021 Représenté par le Pr M. de MONTALEMBERT

Sur la pertinence de la généralisation du DNN de la drépanocytose en France métropolitaine, selon votre organisme :

- Le dépistage est actuellement ciblé, quels en sont les avantages, inconvénients, limites ou difficultés ?
Le ROFSED ne voit que des limites et des désavantages à maintenir un dépistage ciblé, car il représente une perte de chances et les patients le vivent comme une stigmatisation et une grande injustice.
- Quel est l'impact, en France, en termes de morbi-mortalité d'une absence de dépistage de la drépanocytose en période néonatale ? Est-ce que cela représente une perte de chance pour ces enfants ou est-ce qu'un diagnostic précoce a pu tout de même être effectué ?
Si l'enfant n'est pas dépisté à la naissance, l'âge moyen au diagnostic est d'environ deux ans ; or des complications potentiellement fatales (infections à pneumocoque, séquestration splénique aiguë) peuvent apparaître plus tôt. L'avantage du dépistage à la naissance est de mettre les enfants sous traitement prophylactique pour éviter des décès et des séquelles.
Même si l'impact en termes de morbidité-mortalité est probablement assez faible (car peu d'enfants drépanocytaires ne sont pas dépistés), des remontés du terrain font état de situations de rupture de la relation médecin-patient et d'un fort sentiment d'injustice et de discrimination.
- Dans le cas d'un maintien du DNN ciblé en France métropolitaine
- Faudrait-il apporter des modifications sur les critères de ciblage actuels ? Si oui, lesquels et pourquoi ?
Le maintien d'un DNN ciblé sera très mal vécu.
Le ROFSED n'est pas favorable à un élargissement limité à l'Ile de France qui ne serait acceptable que faute de mieux, l'idéal serait d'étendre à tout le territoire national pour limiter le risque de manquer des cas de drépanocytose. Le ROFSED préconise l'élargissement du DNN à toute la population.
- Quelles seraient, les pistes d'amélioration à envisager, le cas échéant ?
Le ROFSED considère que même en améliorant la formation du personnel qui effectue le ciblage, celle-ci ne suffira pas à pallier les problèmes. La seule solution est d'arrêter le ciblage.

- Connaissez-vous des exemples de dépistage ciblé à l'étranger ? si oui lesquels ?

Les pays ayant mise en place le dépistage de la drépanocytose à la naissance ne pratiquent pas le ciblage. La France est le seul pays à avoir pris cette initiative.

- Faudrait-il élargir la population soumise au dépistage néonatal de la drépanocytose ? (merci de motiver le positionnement qu'il soit favorable ou défavorable)

Le ROFSED préconise l'élargissement du DNN à toute la population.

- Si un éventuel élargissement de la population de ce DNN était envisagé :

- Devrait-il concerner l'ensemble du territoire métropolitain ou certaines régions ? (Merci de motiver le positionnement)

Le ROFSED est favorable à un dépistage non ciblé sur l'ensemble du territoire national.

- Quels seraient les freins à l'extension du dépistage en France métropolitaine ?

Le frein est économique (coût du dépistage, temps en conseillers en génétique pour informer les familles des enfants hétérozygotes). Pour les enfants homozygotes, la prise en charge précoce est une économie en évitant des complications graves à prendre en charge des années.

- Quels en seraient les leviers ?

Former des conseillers en génétique pourrait pallier le besoin d'informer les familles (formation en 3 ans).

- Un impact organisationnel devrait-il être envisagé, en particulier en termes de moyens humains et logistiques ? Pourriez-vous le quantifier ?

Si l'élargissement du dépistage conduit à repérer plus d'enfants drépanocytaires ainsi que des formes hétérozygotes, cela va conduire à une augmentation de la demande d'information des familles d'enfants repérés hétérozygotes. Cette information peut être faite par les médecins traitants, les pédiatres spécialistes, les conseillers génétiques, pour recevoir les familles, et les en informer.

Une électrophorèse de l'hémoglobine doit être proposée aux parents des enfants hétérozygotes. A Paris, le CIDD (Centre d'information et de dépistage de la drépanocytose) prend en charge l'électrophorèse ainsi que la consultation génétique dédiée pour informer les familles.

Ce type de structure n'existe à ma connaissance qu'à Paris.

- Sur la découverte d'un statut hétérozygote du nouveau-né (qui n'est pas directement ciblé par le DNN).

- L'état d'hétérozygotie est-il lié, selon votre organisme, à des problèmes de santé particuliers ? Si oui, lesquels (merci de donner des références) ?

Un enfant hétérozygote n'est pas malade mais les familles ont le droit de connaître son statut. Cette information peut être utile à la planification d'un autre enfant.

- Quelle est la position de votre organisme sur l'information des parents sur l'hétérozygotie de leur nouveau-né (merci de motiver)

Il faut un dialogue personnel pour informer les familles car le statut hétérozygote peut être vécu comme stigmatisation. Les familles ont droit à l'information même si celle-ci n'est pas toujours facilement compréhensible.

- Votre organisme a-t-il mené une réflexion ou produit un avis spécifique sur cette question ?

Le ROFSED réfléchit à mettre en place une information à donner aux familles, mais n'a pas les moyens de le faire.

Le ROFSED prend en charge des enfants malades et n'est pas doté financièrement pour assurer ce type de mission.

- Votre organisme a-t-il produit des recommandations sur les modalités d'information des familles (merci de préciser le cas échéant) ?

Non, ceci est en dehors du champ du ROFSED

- Avez-vous d'autres points à partager ?

Du point de vue éthique, le ciblage est une aberration.

Élargir le dépistage néonatal de la drépanocytose en région parisienne est indispensable en raison du brassage majeur de sa population.

Audition de la Société Française de Biologie Clinique du lundi 7 juin 2021

Représentée par Caroline MOREAU (auditionnée), Emmanuelle GUILLARD et Annie BERARD (préparation de l'audition et relecture des échanges).

- Sur la pertinence de la généralisation du DNN de la drépanocytose en France métropolitaine, selon votre organisme :
- Le dépistage est actuellement ciblé, quels en sont les avantages, inconvénients, limites ou difficultés ?

La SFBC ne trouve aucun avantage à rester sur un schéma de dépistage ciblé car les critères de ciblage ne sont pas faciles à respecter et ne sont pas appliqués car mal connus.

Le dépistage ciblé n'est pas raisonnable d'un point de vue éthique et de santé publique.

- Quel est l'impact, en France, en termes de morbi-mortalité d'une absence de dépistage de la drépanocytose en période néonatale ? Est-ce que cela représente une perte de chance pour ces enfants ou est-ce qu'un diagnostic précoce a pu tout de même être effectué ?

L'absence de dépistage va retarder la prise en charge prophylactique de l'enfant et représente une perte de chance.

De plus, si un enfant n'ayant pas bénéficié du dépistage à la naissance arrive aux urgences en dehors des horaires du laboratoire de l'hôpital pour une crise vaso-occlusive, le taux de HbS ne pourra pas être mesuré en urgence, mais seulement le lendemain par le laboratoire « classique ». Ceci affectera la prise en charge « rapide » de l'enfant.

La SFBC, malgré son expérience du terrain et son ressenti, ne peut pas quantifier le nombre d'enfants qui auraient dû être ciblés et bénéficier du dépistage de la drépanocytose.

- Dans le cas d'un maintien du DNN ciblé en France métropolitaine
- Faudrait-il apporter des modifications sur les critères de ciblage actuels ? Si oui, lesquels et pourquoi ?
- Quelles seraient les pistes d'amélioration à envisager, le cas échéant ?

La SFBC n'est pas favorable au maintien du dépistage ciblé.

En pratique, il serait trop difficile d'améliorer la formation des préleveurs d'après son expérience du terrain.

- Connaissez-vous des exemples de dépistage ciblé à l'étranger ? si oui lesquels ?

Aucun pays étranger n'a mis en place un dépistage ciblé.

- Faudrait-il élargir la population soumise au dépistage néonatal de la drépanocytose ? (Merci de motiver le positionnement qu'il soit favorable ou défavorable)

La SFBC est favorable à l'élargissement du dépistage de la drépanocytose à toute la population en France métropolitaine à cause du brassage génétique.

- Si un éventuel élargissement de la population de ce DNN était envisagé :
- Devrait-il concerner l'ensemble du territoire métropolitain ou certaines régions ?

La SFBC estime que le dépistage doit concerner toute la population, même dans les régions de faible incidence.

- Quels seraient les freins à l'extension du dépistage en France métropolitaine ?

Plusieurs freins sont avancés par la SFBC :

- L'insuffisance des moyens techniques (machines dédiées) et humains (temps de secrétaires, techniciens pour la réalisation des tests, et biologistes médicaux pour la validation des résultats)

- Une harmonisation des pratiques sur la prise en charge des hétérozygotes devrait être proposée d'un point de vue national pour limiter le temps médical en aval.

- L'attribution non homogène des moyens financiers selon les ARS.

- Quels en seraient les leviers ?

Augmentation des moyens financiers et homogènes entre les régions.

Une meilleure organisation au niveau des laboratoires :

- équiper chaque CRDN avec les automates pour faire le dépistage de la drépanocytose localement et par région
- ou centraliser dans un nombre plus restreint de centres ces analyses, selon l'activité et le nombre de naissances de chaque région
- et organiser au mieux les confirmations du dépistage
- et anticiper les problématiques en lien avec les back-up en cas de panne.

- Un impact organisationnel devrait-il être envisagé, en particulier en termes de moyens humains et logistiques ? Pourriez-vous le quantifier ?

La SFBC confirme que l'extension du dépistage à tous les enfants nécessiterait des moyens humains et techniques supplémentaires mais n'est pas en mesure de les quantifier. Ces moyens se trouvent très dépendant de chaque région. Pour exemple, un élargissement en Nouvelle Aquitaine nécessiterait 1,3 ETP technicien (screening + confirmation quand anomalie), et une prise en compte du temps biologistes nécessaire englobant les 7 erreurs innées du métabolisme supplémentaires dépistées à compter du premier semestre 2022.

- Sur la découverte d'un statut hétérozygote du nouveau-né (qui n'est pas directement ciblé par le DNN)
- L'état d'hétérozygotie est-il lié, selon votre organisme, à des problèmes de santé particuliers ? Si oui, lesquels (merci de donner des références) ?

La SBFC confirme que l'hétérozygotie n'est pas associée à un état pathologique particulier.

- Quelle est la position de votre organisme sur l'information des parents sur l'hétérozygotie de leur nouveau-né

L'intérêt du dépistage est de pouvoir informer les parents des enfants du statut de leur enfant, de délivrer un conseil génétique aux parents sur les risques encourus en cas d'une future grossesse. La SFBC propose d'optimiser la traçabilité des résultats de ce dépistage dans le carnet de santé de l'enfant par exemple.

- Votre organisme a-t-il mené une réflexion ou produit un avis spécifique sur cette question ?

La SFBC n'a pas produit pour le moment un avis spécifique sur ce point.

- Votre organisme a-t-il produit des recommandations sur les modalités d'information des familles (merci de préciser le cas échéant) ?

En dehors du périmètre de la SFBC.

- Avez-vous d'autres points à partager ?

La mise en place du dépistage systématique de la drépanocytose serait une bonne opportunité pour harmoniser les pratiques de délivrance d'information aux parents des enfants hétérozygotes (notamment l'information délivrée par les médecins traitants et les pédiatres référents).

Il faudra aussi réfléchir à quand et comment communiquer sur le statut hétérozygote sans inquiéter les parents.

Idéalement, il serait intéressant d'évaluer si le statut hétérozygote entraîne une surconsommation de soins.

Audition de l'association Drépavie, le 9 juin 2021

Représentée par Corinne LIEGEOIS, Présidente Drépavie

- Sur la pertinence de la généralisation du DNN de la drépanocytose en France métropolitaine, selon votre organisme :
- Le dépistage est actuellement ciblé, quels en sont les avantages, inconvénients, limites ou difficultés ?

Avantages :

Au vu de la reconnaissance de la drépanocytose comme « priorité de santé publique » et recommandations par les institutions internationales (JA, OMS, ONU), Drépavie considère que le fait d'avoir un programme de dépistage néonatal ciblé est un élément positif car si on regarde à l'échelle mondiale, plusieurs pays n'ont pas une stratégie de mise en place de programme de dépistage pour la drépanocytose.

Limites :

Cependant, le dépistage ciblé concerne « une population à risque » ce qui est considéré comme une stigmatisation voire discrimination par les familles concernées. L'interrogation des familles sur les origines est mal vécue et de ce fait la démarche du ciblage peut être mal interprétée. Le ciblage sur l'origine géographique est associé à une connotation ethnique.

Plusieurs variables jouent sur ce ressenti :

- La compréhension de la famille

- Le type de maternité

- La formation du personnel soignant des maternités sur la pathologie (professionnel-dépendant).

La notion de population à risque, est de moins en moins pertinente par rapport à la réalité de notre société actuelle : le métissage et les flux migratoires ont délocalisé et généralisé la problématique à l'ensemble du territoire.

Le dépistage ciblé est confronté au risque d'oubli (certains enfants drépanocytaires échappent au dépistage actuel), ne pas dépister un enfant drépanocytaire expose à des conséquences médicales majeures. Le dépistage ciblé entraîne un frein à la reconnaissance de la pathologie et à la mise en place de politiques de prévention. Drépavie estime que la pathologie n'est connue que des populations atteintes et de certains spécialistes.

- Quel est l'impact, en France, en termes de morbi-mortalité d'une absence de dépistage de la drépanocytose en période néonatale ? Est-ce que cela représente une perte de chance pour ces enfants ou est-ce qu'un diagnostic précoce a pu tout de même être effectué ?

Le diagnostic précoce, dès la naissance ou les premières semaines de vie, permet d'améliorer considérablement la qualité de vie des enfants drépanocytaires (Prise en charge de suite). Drépavie a connaissance d'enfants qui n'ont pas été ciblés par le dépistage alors que leur diagnostic n'a été posé que par suite d'une crise vaso-occlusive lors d'une consultation en service d'urgences. Toutefois ce type de situation devient rare en région Ile -de France.

Drépavie signale que cette pathologie est maintenant très bien prise en charge au niveau des centres de références et de compétences en France métropolitaine.

- Dans le cas d'un maintien du DNN ciblé en France métropolitaine
- Faudrait-il apporter des modifications sur les critères de ciblage actuels ? Si oui, lesquels et pourquoi ?

Oui, il faudrait harmoniser les critères de criblage actuels et standardiser les pratiques du DNN.

- Optimiser l'impact de la cible (populations clés et vulnérables)

- Assurer une orientation efficace vers les services de soins et de prévention

- Optimiser les pratiques professionnelles et organisation au bénéfice des usagers, avec une formation des équipes soignantes (formation initiale pour amélioration des connaissances et compétences)

- Quelles seraient les pistes d'amélioration à envisager, le cas échéant ?

Les pistes d'amélioration doivent se faire en amont du dépistage

Deux pistes d'amélioration :

- Repérer les familles à risque avant la naissance. L'information doit précéder le dépistage et bien expliquer la démarche du ciblage. Il serait primordial d'établir un questionnaire simple et explicite auprès des parents.

- Développer un indicateur de ciblage, dans ce cas les compléments d'analyse des données et des relais avec des enquêtes relatives aux résultats de tests de criblage seraient nécessaires pour bien évaluer le DNN. Faire des études comparatives des DNN ciblés et la fréquence des échecs du dépistage ciblé. Assurer la qualité et la complétude des données.

Exemples :

- Avoir le nombre d'enfants drépanocytaires dépistés à la naissance ce qui est déjà fait par le Centre National de la coordination du Dépistage Néonatal.

- Avoir le nombre d'enfants drépanocytaires dépistés quelques années après la naissance, 1, 2 3 voire 5 ans après la naissance.

- Connaissez-vous des exemples de dépistage ciblé à l'étranger ? si oui lesquels ?

L'Espagne a commencé à faire du dépistage universel dans des régions bien définies (régions à fort flux migratoire). Du point de vue éthique cette option semble délicate.

- Faudrait-il élargir la population soumise au dépistage néonatal de la drépanocytose ? (Merci de motiver le positionnement qu'il soit favorable ou défavorable)

Il est important de réfléchir en termes d'efficacité et d'efficience sur le programme du DNN. Le dépistage généralisé permettra d'identifier toutes les personnes, les hétérozygotes, les homozygotes et les autres hémoglobinopathies. Ce dépistage devrait s'accompagner de campagnes IEC (Informer-Eduquer-Communiquer). Informer et former.

La généralisation du dépistage apportera un effet transversal du fait d'améliorer la connaissance de la pathologie auprès de la population générale car le sujet est relativement absent dans le débat public. L'information reste très limitée en général auprès du grand public et chez les professionnels de santé.

Il serait important d'établir une politique européenne sur le dépistage néonatal.

L'idéal serait d'élargir le dépistage à tout le territoire en France métropolitaine, qui aurait plusieurs avantages :

- *Permettre d'actualiser les données d'incidence et de prévalence de la drépanocytose, de faire des registres sur les hémoglobinopathies, y compris en dehors de la drépanocytose ;*
- *Ne plus stigmatiser les populations ciblées ;*
- *Ne plus rater de cas de drépanocytose à la naissance.*

- Si un éventuel élargissement de la population de ce DNN était envisagé :
- Devrait-il concerner l'ensemble du territoire métropolitain ou certaines régions ? (Merci de motiver le positionnement)

Drépanocytose est favorable à l'élargissement dans tout le territoire. Le rapport d'activité 2019 du centre national de la coordination du dépistage montre une évolution du nombre de nouveau-nés atteints de la drépanocytose identifiés par DNN. Il rapporte une forte fréquence en Île-de-France, certes la fréquence est hétérogène mais elle est présente sur l'ensemble du territoire donc la généralisation partielle d'une région reste délicate (stigmatisation d'une région). Cependant, si cette option n'est pas envisageable, il pourrait être fait de façon universelle dans les deux régions avec le plus fort taux d'endémie (Île-de-France et Auvergne-Rhône-Alpes).

- Quels seraient les freins à l'extension du dépistage en France métropolitaine ?
- Un impact organisationnel devrait-il être envisagé, en particulier en termes de moyens humains et logistiques ? Pourriez-vous le quantifier ?
- Quels en seraient les leviers ?

Freins :

Si l'élargissement du dépistage conduit à repérer plus d'enfants drépanocytaires ainsi que des formes hétérozygotes, cela va conduire à une augmentation de consultations spécialisées en conseil génétique.

Actuellement, à Paris, le CIDD (Centre d'information et de dépistage de la drépanocytose financé par la Ville de Paris) assure cette mission (consultation génétique pour informer les familles et tests gratuits). Mais cette structure n'existe qu'à Paris et il faudrait envisager la création d'autres structures de ce type dans quelques grandes villes.

Leviers :

Il faudra envisager des moyens logistiques, financiers et humains.

- Sur la découverte d'un statut hétérozygote du nouveau-né (qui n'est pas directement ciblé par le DNN)
- L'état d'hétérozygotie est-il lié, selon votre organisme, à des problèmes de santé particuliers ? Si oui, lesquels (merci de donner des références) ?

L'état d'hétérozygotie ne présente pas de problèmes particuliers, hormis le fait de devoir faire attention en altitude et d'éviter la pratique sportive intensive.

- Quelle est la position de votre organisme sur l'information des parents sur l'hétérozygotie de leur nouveau-né (merci de motiver) ?

Drépanocytose estime qu'il faut renforcer le dispositif d'annonce. Il est très important de leur donner de l'information pour leur permettre de faire des choix éclairés à but reproductif.

L'information devrait être élargie au-delà de seules personnes directement concernées par cette pathologie.

Il existe un risque de non-maitrise de l'information sur le statut hétérozygote. L'information est difficile à transmettre aux parents car il s'agit d'une maladie génétique et le caractère transmissible est difficile à expliquer, d'où la nécessité d'avoir du personnel formé à l'éducation thérapeutique.

Les modalités d'annonce devraient s'appuyer sur l'expérience des patients-ressources (formés à l'éducation thérapeutique), des patients-experts et des aidants ressources.

Il existe actuellement une brochure faite par l'AFDPHE en 2016 qu'il conviendrait d'actualiser.

- Votre organisme a-t-il mené une réflexion ou produit un avis spécifique sur cette question ?

Dréparvie développe des outils de communication pour les enfants drépanocytaires et leur famille. Un travail est prévu pour mettre à jour une plaquette d'information sur les hétérozygotes.

Un site internet est mis à disposition à destination d'enfants et des familles.

- Votre organisme a-t-il produit des recommandations sur les modalités d'information des familles (merci de préciser le cas échéant) ?

Oui, un groupe de travail pluridisciplinaire (médecins spécialistes, hématologue, psychologue, assistance sociale et les associations) ont travaillé sur les difficultés et les aléas de l'information au CIDD : pour une recommandation :

- d'une information claire et neutres avec l'utilisation des outils simples ;

- pour la rédaction d'articles de sensibilisation sur la drépanocytose dans les newsletters ou magazines d'information (Dréparvie a un magazine d'information annuelle)

- Avez-vous d'autres points à partager ?

Les associations de drépanocytose et les familles s'inquiètent de la disparition du ticket modérateur lors de passages aux urgences à partir du prochain 1 septembre⁴². Il est signalé que la filière donnait une carte aux familles pour une prise en charge prioritaire.

L'association s'inquiète du forfait qui sera appliqué et des conséquences que cela pourrait avoir pour les patients en cas de difficultés financières.

Il serait intéressant de mener des études pour évaluer l'efficacité du dépistage ciblé.

Audition ANDPE-Asso, 9 juin 2021

Représenté par EMILIE RIA

- Sur la pertinence de la généralisation du DNN de la drépanocytose en France métropolitaine, selon votre organisme :
- Le dépistage est actuellement ciblé, quels en sont les avantages, inconvénients, limites ou difficultés ?

Limites :

Le dépistage ciblé est compliqué à mettre en place, il existe un écart important entre les recommandations et le terrain : difficultés à aborder la problématique des origines des parents par manque de formation, ciblage effectué au faciès ou sur le nom de famille. Il peut y avoir aussi des difficultés linguistiques (problématique du manque d'interprètes et de documents d'information dans d'autres langues). L'absence des parents les premiers jours de vie du nouveau-né peut être aussi un frein (hospitalisation de la mère, absence du second parent par exemple).

Certains soignants ne remplissent pas la case sur le buvard (manque de temps pour chercher les origines ? oublié ?). Dans ce cas, soit le soignant qui envoie le buvard coche « oui » dans le doute et le dépistage sera réalisé soit le laboratoire en charge du dépistage de la drépanocytose ne saura pas si le test doit être effectué ou pas...

Avantages :

Le dépistage ciblé permet de limiter les coûts et représente un gain de temps car l'information n'est délivrée qu'aux seuls parents ciblés.

- Quel est l'impact, en France, en termes de morbi-mortalité d'une absence de dépistage de la drépanocytose en période néonatale ? Est-ce que cela représente une perte de chance pour ces enfants ou est-ce qu'un diagnostic précoce a pu tout de même être effectué ?

L'absence de dépistage entraîne une perte de chances car plus la pathologie est dépistée tôt, plus vite le nouveau-né pourra être pris en charge.

L'ANPDE ne relate toutefois pas de cas d'enfants non dépistés et qui auraient dû l'être.

- Dans le cas d'un maintien du DNN ciblé en France métropolitaine
- Faudrait-il apporter des modifications sur les critères de ciblage actuels ? Si oui, lesquels et pourquoi ?
- Quelles seraient les pistes d'amélioration à envisager, le cas échéant ?

Deux pistes ont été évoquées si le ciblage est maintenu :

⁴² Le forfait patient urgences (FPU) a été mis en place le 1er janvier 2022. [Passage aux urgences : tout savoir sur le nouveau forfait à régler | ameli.fr | Assuré](#) [consulté le 13/10/22]

- Repérage des risques potentiels avant l'accouchement. L'information sur la drépanocytose pourrait être évoquée par une personne de confiance pendant le suivi de la grossesse (gynécologue ? sage-femme ?). Ainsi, lors de cet échange, le statut drépanocytaire des parents (connu ou pas) ou leur risque lié à leurs origines pourrait être évoqué et pourrait être signalé dans le dossier de la mère à transmettre au moment de l'accouchement. Attention à bien indiquer l'information dans le dossier bébé si celui-ci est scindé de la mère.

- Développer un outil graphique facile à utiliser comme une carte avec des couleurs qui permettrait aux parents d'indiquer leur origine (en cours de réflexion).

- Connaissez-vous des exemples de dépistage ciblé à l'étranger ? si oui lesquels ?

L'ANPDE ne connaît pas d'exemple de dépistage ciblé à l'étranger.

- Faudrait-il élargir la population soumise au dépistage néonatal de la drépanocytose ? (Merci de motiver le positionnement qu'il soit favorable ou défavorable)

L'ANPDE est favorable à l'élargissement du dépistage de la drépanocytose à tout le territoire et non seulement certaines régions. Il serait difficile d'envisager le dépistage universel dans certaines régions pour des raisons éthiques.

- Si un éventuel élargissement de la population de ce DNN était envisagé :
- Devrait-il concerner l'ensemble du territoire métropolitain ou certaines régions ? (merci de motiver le positionnement)
- Quels seraient les freins à l'extension du dépistage en France métropolitaine ?
- Quels en seraient les leviers ?
- Un impact organisationnel devrait-il être envisagé, en particulier en termes de moyens humains et logistiques ? Pourriez-vous le quantifier ?

L'ANPDE est favorable à l'élargissement du dépistage de la drépanocytose à tout le territoire.

Le frein à l'élargissement est principalement économique (moyens humains et techniques).

- Sur la découverte d'un statut hétérozygote du nouveau-né (qui n'est pas directement ciblé par le DNN)
- L'état d'hétérozygotie est-il lié, selon votre organisme, à des problèmes de santé particuliers ? Si oui, lesquels (merci de donner des références) ?
- Quelle est la position de votre organisme sur l'information des parents sur l'hétérozygotie de leur nouveau-né (merci de motiver)
- Votre organisme a-t-il mené une réflexion ou produit un avis spécifique sur cette question ?
- Votre organisme a-t-il produit des recommandations sur les modalités d'information des familles (merci de préciser le cas échéant) ?

L'ANPDE ne s'exprime pas sur le statut hétérozygote.

- Avez-vous d'autres points à partager ?

L'ANPDE est très active sur le terrain. Elle est en lien étroit avec les instituts de formation. Dans le cursus pour devenir puéricultrice, environ deux heures sont consacrées au dépistage néonatal, le but, les pathologies ciblées et le déroulé de la procédure.

Elle constate qu'il manque un outil facilement utilisable par les professionnels du terrain pour mieux communiquer avec les parents sur cette pathologie et qu'il pourrait être utile de développer un document spécifique.

L'ANPDE signale qu'il serait intéressant de traduire les documents existants en plusieurs langues pour pallier le manque d'interprètes.

Audition du Centre de référence Syndromes Drépanocytaires Majeurs, Thalassémies et Autres Pathologies Rares du Globule Rouge et de l'Érythroïèse 18 juin

Site coordonnateur, représenté par le Pr. Corinne Pondarré Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (CHIC).

- Sur la pertinence de la généralisation du DNN de la drépanocytose en France métropolitaine, selon votre organisme :
- Le dépistage est actuellement ciblé, quels en sont les avantages, inconvénients, limites ou difficultés ?

Le dépistage ciblé implique l'identification des nouveau-nés à risque en maternité. Cette étape nécessite 1/la formation régulière des professionnels de santé, et 2/du temps d'interrogatoire pour sélectionner les nouveau-nés selon les critères établis. Ces deux conditions posent des problèmes, dès la maternité :

1/ Actuellement, la formation des professionnels de maternité n'est pas organisée par les centres de référence/compétence, nous ne savons ni comment et par qui le personnel de maternité est formé. La formation du personnel est d'autant plus difficile, que le turn-over du personnel est très important ;

2/ Le manque de temps du personnel de maternité expose au risque d'erreurs par défaut de sélection :

Pour preuve de ces difficultés de sélection, l'étude nationale de Rémion et Pluchard⁴³ (2019) montrant que sur 24 enfants malades qui ont échappé au dépistage de la drépanocytose, 19 remplissaient les critères de sélection et auraient dû être ciblés. Idem dans l'étude plus ancienne et régionale de Thuret 2010.

La sélection des nouveau-nés à risque pour le ciblage requiert d'interroger les parents sur leurs origines géographiques : le personnel n'est pas à l'aise avec ces questions autour des origines, d'autant plus que les familles concernées par le ciblage sont pour beaucoup en grande précarité sociale ; À cela, s'ajoute la barrière de la langue plus fréquente dans ces populations. Ces difficultés conduisent certains professionnels de santé soit à substituer aux critères actuels de sélection des nouveau-nés à risque, des critères « de couleur de peau », pratique qui pose des questions éthiques.

D'autres professionnels de santé choisissent de cocher presque systématiquement les cases du buvard pour le dépistage de la drépanocytose, pour des raisons éthiques, et également pour éviter l'erreur (ne pas dépister un enfant qui serait malade).

Au CHIC, 90 % des nouveau-nés sont dépistés, versus 76 % au CHIV : L'hétérogénéité des pratiques de ciblage entre ces maternités est vraisemblablement personnel-dépendante, l'origine géographique des parents étant comparable dans ces deux maternités.

LIMITES

Les critères actuels ne sont plus pertinents, en raison du métissage croissant de la population Française. Comme exemple, l'étude de Rémion et Pluchard⁴³ (2019) qui montre que sur les 24 enfants qui ont échappé au dépistage de la drépanocytose, 4 n'auraient pas été identifiés même en appliquant les critères du ciblage. Tous ces nouveau-nés sont issus de familles à multiples métissages. Dans cette étude, la proportion de formes de drépanocytose SβThal (qui reflète le métissage Afrique subsaharienne/bassin méditerranéen) est plus élevée (8/23 soit 35 %), que dans l'ensemble de la métropole (5,4 % selon les Données CNCDN 2019 %). Ceci illustre très bien les limites actuelles du ciblage en France métropolitaine.

RISQUES :

Absence de dépistage d'un enfant malade : cf étude de Cavazzana et al.⁴⁴ (2018) et Rémion et Pluchard⁴³ (2019) : Premier cas rapporté de décès lié à la drépanocytose, dans l'étude de Rémion et Pluchard. Chez cet enfant, l'imputabilité entre le décès (par infection invasive à pneumocoques) et l'absence de dépistage est claire (la prévention par antibioprophyxie réduit les risques d'infection invasive à Pneumocoques chez ces enfants).

On sous-estime certainement le nombre de cas non dépistés : car lorsque le diagnostic est « rattrapé » tardivement, l'enquête n'est pas systématiquement faite par les médecins auprès des CRDN de naissance et le cas n'est pas systématiquement rapporté que ce soit à la filière ou au CRDN (le médecin qui porte le diagnostic n'est pas forcément un médecin impliqué dans le dépistage néonatal et n'est pas toujours informé du circuit de dépistage (ceci est lié au turn-over important des pédiatres notamment en CHG, et au manque de temps médical). Le turn-over des pédiatres impliqués dans la prise en charge de la pathologie drépanocytaire explique également la difficulté à retrouver » les cas d'échec de dépistage lors de l'étude rétrospective de Rémion et Pluchard⁴³ (2019). Cette difficulté est une autre cause de sous-estimation des cas non dépistés.

AVANTAGES

Le CHIC ne trouve pas d'avantages au ciblage, si ce n'est un avantage économique (moins de tests à effectuer).

- Quel est l'impact, en France, en termes de morbi-mortalité d'une absence de dépistage de la drépanocytose en période néonatale ? Est-ce que cela représente une perte de chance pour ces enfants ou est-ce qu'un diagnostic précoce a pu tout de même être effectué ?

L'efficacité de la prise en charge précoce a été démontrée par des multiples études, permettant de réduire le nombre de décès par complication infectieuse ou anémique aiguë et de réduire les complications neurologiques (cf résultats nationaux Brousse et Thuret J. clin.med 2019).

⁴³ Remion J, Pluchard C. Targeted screening failures in neonates with sickle cell disease in metropolitan France from 2005 to 2017: Number of cases, failure circumstances and health at diagnosis. Arch Pediatr 2019;26(8):451-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2019.10.006>

⁴⁴ Cavazzana M, Stanislas A, Remus C, Duwez P, Renoult J, Cretet J, et al. Dépistage néonatal de la drépanocytose - Des données en faveur de sa généralisation. Med Sci (Paris) 2018;34(4):309-11. <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/20183404010>

Dans l'étude de Rémiot et Pluchart, 14 des 22 enfants ont été diagnostiqués à l'occasion d'une complication drépanocytaire, et 1 à l'occasion d'un décès lié à la maladie drépanocytaire. Plusieurs enfants, dont celui qui est décédé avaient déjà été vus dans les services d'urgence pour des complications drépanocytaires, mais le diagnostic de drépanocytose n'avait pas été envisagé (même devant une anémie). En dehors des hôpitaux à prévalence élevée de la maladie, où les pédiatres sont volontiers plus « suspicieux », les médecins des urgences ont tendance à considérer que si l'enfant est drépanocytaire, il a été « forcément » été dépisté.

L'étude Belge (Phu-Quoc Lê J Med Screen 2018) comparant la morbidité de la maladie drépanocytaire chez les enfants dépistés versus non dépistés est instructive : alors que la médiane d'âge au diagnostic est de 1 an chez les enfants non dépistés, ces enfants ont plus de complications infectieuses (bactériémies) et plus d'hospitalisations que les enfants ayant bénéficié du dépistage néonatal.

Donc, oui, il y a perte de chance (voire perte de vie) pour les enfants non dépistés, malgré un diagnostic relativement précoce. Cette perte de chance va s'accroître avec l'introduction précoce de l'intensification thérapeutique par hydroxyurée. Depuis 2014, les recommandations Américaines sont de débiter précocement (avant l'âge de 1 an) le traitement par hydroxyurée, avec l'objectif de PREVENTION des complications aiguës. Le bénéfice d'un traitement précoce a été démontré (prévention des crises vaso-occlusives ; des syndromes thoraciques aigus ; des supports transfusionnels, et des hospitalisations) par des essais de phase III multicentriques aux USA et plus récemment en Afrique. Ces recommandations sont appliquées en Amérique du nord depuis plusieurs années avec des bénéfices confirmés sur le terrain (hors études cliniques) et une très bonne tolérance, et commencent à être appliquées en Europe (Belgique, Allemagne) et en France. En France, l'actualisation en cours du PNDS prendra en compte les bénéfices de l'intensification thérapeutique précoce. Celle-ci est déjà proposée en prévention pour les enfants suivis au CHIC, et de manière générale en France, débutée de plus en plus précocement.

Dans l'expérience du CHIC, il est difficile de gagner la confiance des familles après une « erreur de dépistage en période néonatale » et cela peut impacter la morbidité par défaut d'adhésion aux soins.

Dans le cas d'un maintien du DNN ciblé en France métropolitaine

Faudrait-il apporter des modifications sur les critères de ciblage actuels ? Si oui, lesquels et pourquoi ?

La population à risque non ciblée avec les critères actuels est la population métissée. On ne peut que supprimer le ciblage, si on veut inclure cette population dans le dépistage.

- Connaissez-vous des exemples de dépistage ciblé à l'étranger ? si oui lesquels ?

La situation française est absolument unique et toujours l'objet d'un grand étonnement. La France affiche la plus grande prévalence de la drépanocytose en Europe, alors que d'autres pays européens, où cette prévalence est moindre, ont mis en place un dépistage universel (Espagne (1/8000), Royaume Uni (1/2200), Pays-bas (1/5800)). En Belgique, deux régions ont mis en place le dépistage et il est généralisé. En Italie, sur 20 régions, 3 ont établies un programme de dépistage néonatal dont deux un dépistage universel.

Aux USA et au Royaume-Uni, le dépistage ciblé a été considéré comme discriminatoire. Le dépistage ciblé initialement mis en place a été abandonné au profit d'un dépistage universel. Ainsi, dans ces deux pays, des questions d'éthique et de pratique ont prévalu sur les arguments économiques. Enfin, l'Allemagne est le pays européen à avoir lancé le plus récemment son programme national de dépistage et il n'est pas ciblé (Lobitz S, 2021)

Le consensus pan-européen de 2017 sur le dépistage néonatal de la drépanocytose estime qu'un seuil de prévalence > 1/6000 est économiquement valable. En Métropole, l'incidence est bien plus élevée (1/1480 en 2019, données CNCNDN). A l'échelle de la naissance, la drépanocytose n'est plus une maladie rare (définition de maladie rare <1/2000).

- Faudrait-il élargir la population soumise au dépistage néonatal de la drépanocytose ? (merci de motiver le positionnement qu'il soit favorable ou défavorable)

Oui, il faut élargir à toute la population de France métropolitaine ; parce que les critères actuels de ciblage ne sont plus pertinents (augmentation attendue de la population des enfants qui échappent au dépistage par augmentation du métissage) ; parce que ces critères sont compliqués à appliquer dans un contexte de surcharge de travail à l'hôpital ; parce que les enfants malades qui échappent au dépistage ont une perte de chance et ce d'autant qu'on va utiliser des traitements préventifs de plus en plus précocement ; pour des raisons de prévalence de la maladie (augmentation régulière de la prévalence en France, augmentation en nombre et en incidence ciblée et globale) ; et parce qu'un dépistage ciblé « fait » de la maladie drépanocytaire « la maladie de l'autre ». La drépanocytose ne peut plus être la maladie « à part » car la lutte contre cette maladie nécessite des mesures/moyens thérapeutiques à la mesure du poids de la maladie. Le ciblage stigmatise une population, et l'isole. La généralisation du dépistage est un levier indispensable à une meilleure prise en charge de la maladie, au développement de la recherche, et à la mobilisation des associations. La drépanocytose n'est plus rare, elle reste grave, avec des moyens thérapeutiques insuffisants : Elle a donc besoin d'une mobilisation générale, et celle-ci doit se faire dès la naissance.

- Si un éventuel élargissement de la population de ce DNN était envisagé :
- devrait-il concerner l'ensemble du territoire métropolitain ou certaines régions ?

L'ensemble du territoire, car on ne maîtrise pas les mouvements de population (phénomène déjà observé ces dernières années, avec une migration de l'IDF vers les régions autour de l'IDF, notamment régions centre val de Loire, Normandie). Nous demandons une équité de chance pour tous les enfants, quelle que soit la région de naissance.

- Quels seraient les freins à l'extension du dépistage en France métropolitaine ?

Le principal frein est le coût du test car des tests supplémentaires seront réalisés, mais l'impact sur la prise en compte/charge de la maladie avec la généralisation du dépistage est bien au-delà de l'impact économique.

- quels en seraient les leviers ?

En France, tout est déjà organisé pour la prise en charge de malades supplémentaires (CRDN, laboratoires de dépistage et Centres de référence et de compétence). Le nombre de malades augmentera peu, et les centres de référence/compétence sont organisés et déjà en mesure d'absorber cette activité supplémentaire. Le nombre d'hétérozygotes va augmenter, mais il est déjà très élevé et nous avons déjà déployé des moyens d'information numériques (cf ci-dessous).

Les équipements techniques sont 1/ soit déjà présents : en Ile de France, l'achat récent d'une machine MalDi-Tof, permettra d'absorber l'augmentation du nombre de tests à réaliser, sans difficultés et sans cout humain supplémentaire (passage d'environ 350 à 1000 analyses/jour possible). 2/soit seront développés rapidement : Chaque CRDN est équipé d'une machine de spectrométrie de masse, ce qui permet d'envisager dans le futur un basculement vers cette technique pour le dépistage généralisé de la drépanocytose.

- un impact organisationnel devrait -il être envisagé, en particulier en termes de moyens humains et logistiques ? Pourriez-vous le quantifier ? L'organisation actuelle pourra être modifiée, avec probablement une prise en charge du DNN de la drépanocytose dans chaque région. C'est une simplification des procédures. La procédure sera simplifiée également au moment du remplissage du carton de Guthrie et à la réception du carton dans les CRDN (pas de découpage, pas d'envoi spécifique).

Ce point n'a pas été évoqué, merci de compléter si nécessaire.

- Sur la découverte d'un statut hétérozygote du nouveau-né (qui n'est pas directement ciblé par le DNN)
- L'état d'hétérozygotie est-il lié, selon votre organisme, à des problèmes de santé particuliers ? Si oui, lesquels (merci de donner des références) ?

L'information que donnent les pédiatres aux parents d'un enfant AS est qu'il est porteur sain. Les pédiatres ne considèrent pas l'état d'hétérozygotie comme engendrant des problèmes de santé ; On informe tout de même sur le fait que, dans des conditions extrêmes, des précautions sont à prendre (altitude élevée, plongée sous marine...)

- Quelle est la position de votre organisme sur l'information des parents sur l'hétérozygotie de leur nouveau-né (merci de motiver)

L'augmentation régulière du nombre d'enfants malades en France, et la gravité de la maladie drépanocytaire, doivent faire envisager des moyens de prévention de la maladie, prévention qui passe nécessairement par l'information. La population des familles avec des enfants dépistés hétérozygotes est la population la plus à risque d'être un jour concernée par la maladie, et elle doit être informée, 1/ sur la maladie drépanocytaire, ses conséquences potentielles et son évolution avec l'âge, et sur les moyens actuels de prise en charge ; sur le mode de transmission ; et sur les moyens de prévention. Dans nos pratiques, l'information est bien intégrée par ces couples, elle permet de mettre la lumière sur une maladie souvent connue mais mal comprise. Elle permet de mettre des mots et un diagnostic sur une maladie déjà présente dans la famille élargie, mais dont personne n'ose parler : L'information de ces populations « non malades » devient ainsi un moyen de lutter contre l'isolement et la stigmatisation des patients.

L'information sur l'hétérozygotie du nouveau-né permet également de proposer la recherche d'un risque de naissance d'un enfant malade à l'occasion d'une prochaine grossesse (dans le cas où les deux parents sont hétérozygotes).

- Votre organisme a-t-il mené une réflexion ou produit un avis spécifique sur cette question ?

Des consultations d'annonce d'hétérozygotie ont été réalisées au CHIC pendant 1 an, en présence de psychologues formés à la consultation transculturelle. La pertinence de l'information et sa qualité ont été évaluées par un questionnaire à distance de l'annonce. Ce travail a montré que l'information est perçue comme positive et importante par les couples.

Il est envisagé au sein du groupe de travail Dépistage néonatal de la filière d'harmoniser 1/l'information délivrée aux familles, incluant les informations globales sur la maladie et la transmission (avec refonte du document de l'AFDPHE de 2016), 2/le processus et des modalités de délivrance de cette information (moyens logistiques, supports employés...).

- Votre organisme a-t-il produit des recommandations sur les modalités d'information des familles (merci de préciser le cas échéant)

Recevoir en consultation toutes les familles concernées lorsqu'un trait drépanocytaire est dépisté chez leur enfant, n'est pas réaliste (plus de 10 000 naissances par an). Une étude à Lyon, qui bénéficiait d'une organisation optimale (et relativement peu de familles à convoquer), a montré que dans ce contexte où tout était mis en œuvre pour recevoir les familles en consultation, la moitié d'entre-elles se rendaient à cette visite lorsqu'elles y étaient invitées.

Au CIDD de la Ville de Paris, très peu de couples s'y rendent également.

Dans la pratique, les familles qui reçoivent le courrier informant sur le statut hétérozygote du nouveau-né, vont en premier lieu chercher le complément d'information sur internet. Nous pensons qu'une information sur un site web dédié (via la filière) devrait être privilégiée.

Une vidéo, disponible sur internet, a été montée à partir des consultations d'annonce ayant servi à une étude sur l'information délivrée aux familles, en lien avec l'équipe de consultation transculturelle, reprend les principaux points à aborder. Ce lien est référencé comme outil de la filière.

Le lien vers cette vidéo est déjà envoyé aux familles des enfants nés au CHIC et au CHIV, avec le courrier d'annonce du statut hétérozygote de l'enfant. La vidéo a été téléchargée largement (15 000 vues), alors que 500 courriers seulement ont été envoyés sur 2 ans.

Un groupe de travail filière spécifique dédié au dépistage, animé par Corinne Pondarré, travaille à la préparation de deux documents, un pour les parents d'enfants dépistés malades et l'autre pour les parents des enfants dépistés hétérozygotes.

Il est prévu aussi de travailler sur le dispositif d'annonce de la maladie.

- Avez-vous d'autres points à partager ?

Audition de la Filière MGRE du 10 juin 2021

Représentée par Valentine BROUSSE

- Sur la pertinence de la généralisation du DNN de la drépanocytose en France métropolitaine, selon votre organisme :
- Le dépistage est actuellement ciblé, quels en sont les avantages, inconvénients, limites ou difficultés ?

Limites :

La drépanocytose est une maladie dont l'incidence est en augmentation, et est à la limite de la définition de maladie rare.

Avec le brassage de la population, le ciblage devient obsolète. Les personnes peuvent être hétérozygotes sans le savoir et il existe de moins en moins de corrélation entre l'origine géographique et le statut drépanocytaire.

Avantage :

Le dépistage ciblé n'aurait qu'un avantage économique à la marge sur un moindre nombre d'échantillons à tester par rapport au dépistage généralisé mais c'est sans doute la formation du personnel de maternité qui est le plus coûteux et celui-ci est déjà formé.

- Quel est l'impact, en France, en termes de morbi-mortalité d'une absence de dépistage de la drépanocytose en période néonatale ? Est-ce que cela représente une perte de chance pour ces enfants ou est-ce qu'un diagnostic précoce a pu tout de même être effectué ?

D'un point de vue individuel l'impact est très important, avec une perte de chance majeure pour les enfants n'ayant pas bénéficié du dépistage et donc non diagnostiqués susceptibles de se présenter avec des complications gravissimes.

Le nombre d'enfants qui auraient dû être dépistés et qui ne l'ont pas été, n'est pas connu pour l'ensemble de la France métropolitaine, à ma connaissance, mais l'étude de Cavazzana et al. en 2018 a bien montré en Ile de France les limites du ciblage avec 5 nouveaux nés atteints de syndrome drépanocytaire majeur sur les naissances non ciblées sur une période de 3 mois.

- Dans le cas d'un maintien du DNN ciblé en France métropolitaine
- Faudrait-il apporter des modifications sur les critères de ciblage actuels ? Si oui, lesquels et pourquoi ?
- Quelles seraient les pistes d'amélioration à envisager, le cas échéant ?

Les critères de ciblage actuels ne sont plus pertinents au vu du brassage de la population. En outre ils sont éthiquement contestables.

- Connaissez-vous des exemples de dépistage ciblé à l'étranger ? si oui lesquels ?

En Italie il existe une disparité régionale, le dépistage est ciblé dans certaines régions (Nord-Est), seule la région de Padoue-Monza a mis en pratique un dépistage universel. Le bilan est qu'ils ne peuvent pas produire des données au niveau national et que les guides de prise en charge pour la drépanocytose ne sont pas homogènes. Cela génère des disparités de prise en charge inter-régionales.

A priori en Allemagne le dépistage est tout récemment devenu universel.

Au Royaume-Uni, aux Pays Bas et même en Espagne où l'incidence de drépanocytose est moins importante qu'en France, le dépistage est universel.

- Faudrait-il élargir la population soumise au dépistage néonatal de la drépanocytose ? (merci de motiver le positionnement qu'il soit favorable ou défavorable)

La filière MGRE préconise l'élargissement à tous les nouveau-nés en France Métropolitaine pour éviter les défauts de ciblage sur tout le territoire car on ne maîtrise pas les mouvements des populations et pour une égalité de chances donné à chaque enfant où qu'il naisse vis-à-vis de la drépanocytose.

- Si un éventuel élargissement de la population de ce DNN était envisagé :

- Devrait-il concerner l'ensemble du territoire métropolitain ou certaines régions ? (merci de motiver le positionnement)
- Quels seraient les freins à l'extension du dépistage en France métropolitaine ?
- Quels en seraient les leviers ?
- Un impact organisationnel devrait-il être envisagé, en particulier en termes de moyens humains et logistiques ? Pourriez-vous le quantifier ?

La filière préconise d'élargir le dépistage à l'ensemble du territoire. Des freins et des leviers ont été évoqués :

Leviers :

Le plus grand investissement est dans le temps alloué au ciblage et au remplissage du carton de Guthrie. Si le ciblage n'a plus lieu, il y aura du temps gagné, ce sera moins de travail à faire. De plus, le réseau de spécialistes de maladies du globule rouge est présent sur tout le territoire. La filière MCGRE est adossée à chaque CRDNN.

Le coût de machines et des tests supplémentaires sera facilement amorti. Le surcoût du doublement des échantillons à tester semble à la marge comparé à l'impact de pouvoir dépister des enfants qui seront pris en charge précocement.

Le coût de prise en charge de patients non dépistés hospitalisés pour complications sévères incluant potentiellement un polyhandicap pourrait dépasser le coût d'un dépistage néonatal universel de la drépanocytose. La filière ne peut cependant pas quantifier ce bénéfice.

Freins :

Si le dépistage est élargi à tout le territoire, ce n'est pas tant le nombre de cas drépanocytaires qui va augmenter que celui des hétérozygotes. Ceci aura certainement un impact sur le nombre et l'organisation des consultations de conseils génétiques. Mais ce n'est pas parce que ce n'est pas simple qu'il ne faut pas le faire.

- Sur la découverte d'un statut hétérozygote du nouveau-né (qui n'est pas directement ciblé par le DNN)
- L'état d'hétérozygotie est-il lié, selon votre organisme, à des problèmes de santé particuliers ? Si oui, lesquels (merci de donner des références) ?

Les enfants hétérozygotes ne sont pas malades mais il conviendra d'informer les parents (et l'enfant lui-même) afin qu'ils soient eux même dépistés et que le risque de transmission soit connu dans la famille.

- Quelle est la position de votre organisme sur l'information des parents sur l'hétérozygotie de leur nouveau-né (merci de motiver)

Idéalement, les familles devraient être reçues par une personne formée pour les informer du statut hétérozygote de l'enfant et ses implications. Cette information est aujourd'hui variable selon les régions, au minimum rendue par lettre, ce qui est en soi insuffisant. Il n'est pas réaliste de penser que toutes les familles pourraient être vues en consultation dédiée, faute aujourd'hui d'avoir un personnel formé en nombre. Il faudra donc envisager d'autres moyens et outils de communication, par exemple : s'appuyer sur les associations de patients, informer de manière innovante par exemple via des applications pour les téléphones, alertes par sms, des vidéos institutionnelles.... Le tissu associatif doit être associé à cette démarche.

Si des vidéos/documents étaient diffusés, il serait souhaitable de faire des études pour en évaluer l'impact (taux d'utilisation, taux de compréhension) avec une implication des sociologues et anthropologues.

- Votre organisme a-t-il mené une réflexion ou produit un avis spécifique sur cette question ?

La filière a un groupe spécifique sur le dépistage de la drépanocytose qui a engagé une réflexion.

- Votre organisme a-t-il produit des recommandations sur les modalités d'information des familles (merci de préciser le cas échéant)

C'est en cours

- Avez-vous d'autres points à partager ?

Audition Association SOS-GLOBI du 11 juin 2021
Représentée par sa présidente Madame Maryannick LEPETIT

- Sur la pertinence de la généralisation du DNN de la drépanocytose en France métropolitaine, selon votre organisme :
- Le dépistage est actuellement ciblé, quels en sont les avantages, inconvénients, limites ou difficultés ?

Avantages :

SOS-GLOBI ne trouve aucun avantage à maintenir le dépistage ciblé.

Limites :

Au vu du brassage des populations les critères du ciblage ne semblent plus pertinents.

Le ciblage es source de stigmatisation.

Le ciblage contribue à réduire la drépanocytose à une sous-population, alors que par exemple en Ile de France plus de la moitié de la population est concernée par le ciblage et il y a plus de cas qu'aux Antilles.

Tant que le dépistage reste ciblé cela ne contribue à pas faire connaître cette maladie de toute la population ni du corps médical en dehors des spécialistes.

Le ciblage est à priori contraire à la loi et il s'oppose au principe d'égalité.

Le Plan National Maladies Rares (PNMR) préconise la généralisation du dépistage universel des maladies du globule rouge.

- Quel est l'impact, en France, en termes de morbi-mortalité d'une absence de dépistage de la drépanocytose en période néonatale ? Est-ce que cela représente une perte de chance pour ces enfants ou est-ce qu'un diagnostic précoce a pu tout de même être effectué ?

La prise en charge s'est beaucoup améliorée les dernières années. Cependant, l'absence de dépistage entraîne une augmentation de la morbidité, et du nombre d'hospitalisations.

Un enfant non dépisté à la naissance présentera plus de crises vaso-occlusives et d'atteintes d'organes (foie, reins...).

- Dans le cas d'un maintien du DNN ciblé en France métropolitaine
- Faudrait-il apporter des modifications sur les critères de ciblage actuels ? Si oui, lesquels et pourquoi ?
- Quelles seraient les pistes d'amélioration à envisager, le cas échéant ?

SOS-Globi ne soutient pas le dépistage ciblé et rappelle que ce dépistage est contraire à la loi.

- Connaissez-vous des exemples de dépistage ciblé à l'étranger ? si oui lesquels ?

En Belgique, il y aurait quelques villes qui pratiquent le dépistage ciblé tandis que dans d'autres le dépistage serait universel.

Le Pays de Galles pratique aussi un dépistage ciblé.

Cependant les critères de ciblage ne sont pas connus. Pas de bilan.

- Faudrait-il élargir la population soumise au dépistage néonatal de la drépanocytose ?

- (Merci de motiver le positionnement qu'il soit favorable ou défavorable)

SOS-GLOBI préconise un dépistage universel de la drépanocytose dans tout le territoire métropolitain pour en finir avec la stigmatisation d'une sous-population, garantir le dépistage de tous les cas mais aussi permettre que cette maladie soit connue de toute la population et du corps médical dans son ensemble.

- Si un éventuel élargissement de la population de ce DNN était envisagé :

- Devrait-il concerner l'ensemble du territoire métropolitain ou certaines régions ? (merci de motiver le positionnement)

SOS-GLOBI est plus favorable à l'extension dans tout le territoire métropolitain qu'à l'élargissement par régions.

Cependant, si cela n'était pas possible, l'association suggère d'élargir ce dépistage au moins au régions avec l'incidence la plus importante (Île-de-France et Auvergne-Rhône-Alpes).

- Quels seraient les freins à l'extension du dépistage en France métropolitaine ?

Il pourrait y avoir un frein économique à cause de l'augmentation des tests de dépistage, mais cela pourrait être compensé par une réduction du nombre d'hospitalisations, réduction du nombre de crises vaso-occlusives, du fait d'une meilleure prophylaxie et d'une prise en charge précoce.

Cependant SOS-GLOBI n'est pas en mesure de chiffrer cet impact.

- Quels en seraient les leviers ?

La région Île-de-France est prête à franchir le pas, car elle dépiste déjà plus de la moitié des nouveau-nés. Cette région dispose des moyens techniques et humains pour faire face à l'élargissement du dépistage.

- Un impact organisationnel devrait-il être envisagé, en particulier en termes de moyens humains et logistiques ? Pourriez-vous le quantifier ?

Un impact organisationnel est attendu dans le cadre de la découverte de cas hétérozygotes (cf. infra).

- Sur la découverte d'un statut hétérozygote du nouveau-né (qui n'est pas directement ciblé par le DNN)

- L'état d'hétérozygotie est-il lié, selon votre organisme, à des problèmes de santé particuliers ? Si oui, lesquels (merci de donner des références) ?

Non, un enfant hétérozygote n'est pas considéré comme malade mais il faut informer la famille.

SOS-GLOBI souligne que le statut hétérozygote n'est pas source de stress ni de surconsommation de soins pour les familles.

- Quelle est la position de votre organisme sur l'information des parents sur l'hétérozygotie de leur nouveau-né (merci de motiver)

SOS-GLOBI participe activement à l'information des familles des enfants hétérozygotes.

Si le dépistage devenait universel, le nombre d'enfants avec un statut hétérozygote serait augmenté. Pour pallier cette augmentation, et si le nombre de consultations en génétique devenait trop important, SOS-GLOBI suggère plusieurs pistes pour informer les familles :

- Information par le médecin qui assure le suivi de l'enfant (médecin traitant, pédiatre ou médecin de PMI) qui pourrait aussi faire une ordonnance aux parents qui souhaiteraient être dépistés (laboratoires de villes ?)

- Information par les Infirmières formées au dépistage néonatal

- Information par les associations qui pourraient être alertées par les hôpitaux/maternités

Pour que ces pistes soient envisageables il faudrait former l'ensemble des professionnels entourant la naissance et la petite enfance sur la pathologie en elle-même mais aussi sur les moyens pédagogiques pour délivrer l'information aux parents (langage simple).

Il pourrait être envisagé que l'information soit partagée via le DMP.

- Votre organisme a-t-il mené une réflexion ou produit un avis spécifique sur cette question ?

SOS-GLOBI ne produit d'avis spécifiques.

- Votre organisme a-t-il produit des recommandations sur les modalités d'information des familles (merci de préciser le cas échéant)

SOS-GLOBI s'appuie sur les documents déjà existants produits par le ROFSED.

Le dépliant produit en 2016 par l'AFDPHE est utilisé et considéré comme facile à comprendre, accessible et même les messages sont déclinés sous forme de bande dessinée à destination des enfants et des adolescents.

SOS-GLOBI ne rencontre pas pour le moment des difficultés à n'utiliser que des documents en langue française, toutefois elle souligne qu'un besoin particulier peut exister en Île-de-France où à sa connaissance des interprètes sont parfois sollicités au moment d'informer les familles.

- Avez-vous d'autres points à partager ?

SOS-GLOBI souligne la difficulté de la transition adolescent-adulte. Alors que le suivi n'est assuré que par un pédiatre pour l'enfant, l'adulte devra consulter des nombreux spécialistes d'organes avec un risque de détérioration de sa prise en charge.

Il faudrait envisager des consultations multidisciplinaires (?).

Audition de la Société Française du Dépistage néonatal (SFDN), le 16 juin 2021 représentée par le Dr Isabelle THURET

- Sur la pertinence de la généralisation du DNN de la drépanocytose en France métropolitaine, selon votre organisme :

- Le dépistage est actuellement ciblé, quels en sont les avantages, inconvénients, limites ou difficultés ?

La SFDN est contre le maintien du dépistage ciblé, car il comporte plusieurs limites :

Le ciblage est compliqué à effectuer et les modalités concrètes de sa réalisation sont variables d'autant qu'il peut être très intrusif et stigmatisant d'interroger les familles sur leurs origines (d'où venez-vous, où êtes-vous nés, où sont nés vos parents). De ce fait la case à risque de drépanocytose peut être cochée sur la couleur de la peau ou d'après les consonances des noms/prénoms des nouveau-nés. De plus l'impossibilité de mener systématiquement par l'interrogatoire une enquête sur plusieurs générations et le brassage des populations rend difficile l'identification de certains nouveau-nés pourtant à risque

La formation des préleveurs qui sont souvent les puéricultrices ou les sages-femmes ne fait pas toujours l'objet d'une procédure et peut ne pas être optimale d'autant plus qu'elle devrait être régulièrement renouvelée compte tenu du turn-over du personnel. Le ciblage peut être maternité dépendant, voire même opérateur dépendant dans une même maternité.

La proportion de ciblage élevée en France (jusqu'à 70 % en IDF) reflète un ciblage « par excès » qui illustre les difficultés à classer facilement les nouveau-nés dans une des 2 catégories de risque.

En lui-même le % de plus de 40 % de nouveau-nés ciblés en France montre que cette maladie concerne pour les professionnels de santé qui les réalisent près d'1 nouveau-né sur 2. C'est aussi la maladie la plus fréquemment retrouvée à la naissance : pourquoi chercher à restreindre son dépistage dans ces conditions. La drépanocytose n'est d'ailleurs plus une maladie rare (moins d'1/2000) en France si on prend en compte son incidence à la naissance. Ces 2 chiffres (nb de nouveaux cas par an et % de ciblage) décrivent une augmentation très régulière depuis la mise en place du dépistage.

La SFDN ne trouve aucun avantage au dépistage ciblé de la drépanocytose.

- Quel est l'impact, en France, en termes de morbi-mortalité d'une absence de dépistage de la drépanocytose en période néonatale ? Est-ce que cela représente une perte de chance pour ces enfants ou est-ce qu'un diagnostic précoce a pu tout de même être effectué ?

La prise en charge au décours du dépistage néonatal est précoce puisque la 1ère mesure thérapeutique (démarrage du traitement par oracilline) est prise en médiane à 2 mois. Les consultations régulières sont programmées. La mise en place des mesures préventives précoces a permis de réduire la mortalité, les infections graves et les AVC en France. L'organisation des soins est servie par un maillage du territoire (centres de référence et de compétences, PMI). Le diagnostic tardif de la drépanocytose est posé devant une complication inaugurale de la maladie, ces complications étant plus fréquentes et graves puisqu'elles n'ont pas fait l'objet de mesures préventives en l'absence de dépistage.

- Dans le cas d'un maintien du DNN ciblé en France métropolitaine
- Faudrait-il apporter des modifications sur les critères de ciblage actuels ? Si oui, lesquels et pourquoi ?

La SFDN n'est pas favorable au maintien du ciblage car les critères sont obsolètes par rapport à la situation épidémiologique actuelle (fréquence de la maladie, brassage des populations, sélection difficile à réaliser).

- Quelles seraient, les pistes d'amélioration à envisager, le cas échéant ?

La SFDN considère que la seule piste d'amélioration du DNN de la drépanocytose est qu'il devienne universel.

- Connaissez-vous des exemples de dépistage ciblé à l'étranger ? si oui lesquels ?

Les pays ayant mise en place le dépistage de la drépanocytose à la naissance le pratiquent de façon universelle.

La France est le seul pays européen à poursuivre cette stratégie de ciblage. De plus, la France est le pays européen avec l'incidence la plus importante.

- Faudrait-il élargir la population soumise au dépistage néonatal de la drépanocytose ?

- (Merci de motiver le positionnement qu'il soit favorable ou défavorable)

La SFDN préconise l'élargissement du DNN à toute la population en France métropolitaine, pour des raisons d'égalité des chances à la naissance.

Aussi, le ciblage des populations selon leurs origines pose un problème éthique.

- Si un éventuel élargissement de la population de ce DNN était envisagé :

- Devrait-il concerner l'ensemble du territoire métropolitain ou certaines régions ? (merci de motiver le positionnement)

La SFDN est favorable à un dépistage non ciblé sur l'ensemble du territoire national car même si la maladie est plus fréquente en IDF,

-les départements limitrophes sont également de plus en plus concernés par ces fréquences élevées.

-pour les autres régions de France les nouveaux nés atteints résident le plus souvent dans les grandes métropoles (répartition très hétérogène au sein d'une région)

-le nombre de cas dépistés dépend également de la fréquence génique de la drépanocytose dans les populations ciblées (par exemple plus élevée en Afrique sub-saharienne qu'en Afrique du Nord) et pour un même nombre de sujets à risque la proportion d'enfant malade peut être très différente.

Il paraît impossible d'introduire tous ces éléments dans une équation de sélection.

- Quels seraient les freins à l'extension du dépistage en France métropolitaine ?

Le frein pourrait être économique et organisationnel.

- Quels en seraient les leviers ?

Des moyens économiques et des moyens médicaux (plus de tests, plus de techniciens de laboratoire, plus de secrétaires, plus de médecins) principalement pour réaliser les tests sur tous les nouveau-nés et également pour absorber l'augmentation du nombre des familles à informer si le nombre des cas hétérozygotes venait à augmenter (pourcentage d'augmentation incertain mais on peut tout de même considérer que la grande majorité des AS sont déjà dans les 40 % d'enfants actuellement ciblés).

- Un impact organisationnel devrait-il être envisagé, en particulier en termes de moyens humains et logistiques ? Pourriez-vous le quantifier ?

Si l'élargissement du dépistage permet de repérer plus de formes hétérozygotes, cela pourrait conduire à une augmentation du nombre de consultations à but d'information des familles. Cette information pourrait être faite par différents professionnels de santé avec une organisation propre à chaque centre régional de dépistage.

Actuellement les familles sont informées de manière diverse par exemple par un courrier qui les invite à se rendre en consultation, mais toutes les familles ne répondent pas à cette sollicitation.

La SFDN ne peut pas quantifier quel pourcentage de cette population reçoit une information via ce dispositif.

- Sur la découverte d'un statut hétérozygote du nouveau-né (qui n'est pas directement ciblé par le DNN)
- L'état d'hétérozygotie est-il lié, selon votre organisme, à des problèmes de santé particuliers ? Si oui, lesquels (merci de donner des références) ? Le repérage des enfants avec un statut hétérozygote est effet collatéral du dépistage des malades lié à la technique de dépistage. **Un enfant HZ n'est pas malade.**
- Quelle est la position de votre organisme sur l'information des parents sur l'hétérozygotie de leur nouveau-né (merci de motiver)

Le problème est assez complexe mais il peut être ainsi résumé :

Il faut tout faire pour que le dépistage néonatal en général soit fait dans l'intérêt premier du nouveau-né dépisté et non dans l'intérêt de la famille (recherche d'un risque de transmission d'une maladie)

Il existe aujourd'hui des techniques de dépistage qui permettent de s'affranchir de la découverte d'enfants hétérozygotes (MS/MS, Maldi Tof)

La mise en place de consultations obligatoires d'annonce d'un statut hétérozygote aux familles concernées est à la fois impossible quantitativement et discutable éthiquement (puisque tous les parents « à risque » sont susceptibles d'être hétérozygotes, même ceux qui n'ont pas d'enfants hétérozygotes)

La mise à disposition d'outils d'information sur le statut d'hétérozygote (dépliant, vidéo ...) est nécessaire pour accompagner le rendu de résultat. Mais ensuite c'est le choix des familles de prendre rdv vers un conseil génétique si elles le jugent nécessaire.

- Votre organisme a-t-il mené une réflexion ou produit un avis spécifique sur cette question ?

ras

- Votre organisme a-t-il produit des recommandations sur les modalités d'information des familles (merci de préciser le cas échéant)

Ras

- Avez-vous d'autres points à partager ?

La drépanocytose est mal connue de la population générale et du corps médical en France métropolitaine (en dehors des spécialistes). L'élargissement du dépistage pourrait permettre de sensibiliser le grand public et l'ensemble de professionnels de santé car le ciblage en fait une maladie qui ne concerne pas l'ensemble de la population française.

- Sur la pertinence de la généralisation du DNN de la drépanocytose en France métropolitaine, selon votre organisme :
- Le dépistage est actuellement ciblé, quels en sont les avantages, inconvénients, limites ou difficultés ?

Avantages : le dépistage ciblé ne présente aucun avantage, si ce n'est le coût (moins de tests), mais la SFP n'est pas en mesure d'évaluer l'économie réalisée.

Inconvénients : Des enfants drépanocytaires passent à travers le ciblage et ne sont pas dépistés et ne seront diagnostiqués qu'au décours d'une complication aiguë. Ce non-dépistage par défaut de ciblage entraîne la découverte tardive de la drépanocytose, maladie grave.

Limites

Deux publications françaises ont déjà montré que le ciblage ne permettait pas de repérer tous les enfants :

une étude sur la période 2005-2017, publiée en 2019 faisant état de 24 enfants diagnostiqués SDM et non dépistés : 91 % de ces enfants ont été diagnostiqués drépanocytaires après avoir présenté des complications cliniques graves, dont un décès (diagnostiqué en post-mortem).

l'étude du Pr Cavazzana en Ile de France ayant retrouvé 5 cas de drépanocytose sur 3 mois parmi des enfants non ciblés par le dépistage.

Ces erreurs de ciblage montrent les limites de l'interrogatoire sur l'origine des parents. D'une part, il existe un problème de formation du personnel ce qui accroît le risque que le dépistage se fasse « au faciès » (la majorité des patients drépanocytaires actuellement ont au moins un parent d'origine afro-antillaise). La preuve en est que les enfants non dépistés sont souvent d'origine mixte avec des parents par exemple originaires du pourtour méditerranéen, et n'ont pas été « identifiés » par le personnel de la maternité comme pouvant être drépanocytaire.

D'autre part, le dépistage ciblé requiert un interrogatoire des parents sur leur origine géographique, susceptible de heurter à la fois le personnel soignant et les familles. En effet, il est interdit en France de « collecter ou de traiter des données à caractère personnel qui font apparaître, directement ou indirectement, les origines raciales ou ethniques » ce qui pose question sur la pertinence de cet interrogatoire et le droit des familles de ne pas y répondre.

- Quel est l'impact, en France, en termes de morbi-mortalité d'une absence de dépistage de la drépanocytose en période néonatale ? Est-ce que cela représente une perte de chance pour ces enfants ou est-ce qu'un diagnostic précoce a pu tout de même être effectué ?

Il existe une perte de chance pour les enfants non dépistés chez qui le risque de complication infectieuses (septicémies, méningites, ostéomyélites...) est majeur et peut conduire au décès. En cas de dépistage néonatal, ces complications peuvent être prévenues par une antibioprofylaxie quotidienne mise en place dès l'âge de 2 mois et par l'éducation thérapeutique des parents, à qui on recommande de consulter en urgence en cas de fièvre supérieure à 38°C chez leur enfant. Enfin, les pédiatres et médecins des urgences sont habitués à ce qu'un enfant drépanocytaire soit immédiatement « repéré » afin de pouvoir être pris en charge en priorité : La pathologie est indiquée dans son carnet de santé et les parents le signalent d'emblée ;

Si le statut drépanocytaire d'un enfant n'est pas connu (car ayant échappé au ciblage), il ne bénéficiera pas d'une antibioprofylaxie, les parents ne seront pas informés du risque infectieux ce qui provoque un retard de prise en charge de la fièvre. De plus, le personnel médical qui le recevra ne pensera pas systématiquement à la drépanocytose car, pour eux, le dépistage a été fait à la naissance.

- Dans le cas d'un maintien du DNN ciblé en France métropolitaine
- Faudrait-il apporter des modifications sur les critères de ciblage actuels ? Si oui, lesquels et pourquoi ?
- Quelles seraient les pistes d'amélioration à envisager, le cas échéant ?

Le dépistage ciblé, s'il était maintenu, nécessiterait de soumettre aux parents un vaste questionnaire sur leurs origines géographiques et celles des grands-parents.

La SFP ne pense pas malgré tout que cet élargissement du questionnaire permette de cibler tous les enfants drépanocytaires compte tenu des flux de population et de métissage croissant. Et une nouvelle fois, un tel questionnaire soulèverait des questions éthiques et légales.

- Connaissez-vous des exemples de dépistage ciblé à l'étranger ? si oui lesquels ?

En Italie, le dépistage est ciblé mais aucun bilan national n'a été publié à notre connaissance.

Dans les autres pays (USA, Allemagne, Royaume-Uni, Espagne et Pays-Bas), le dépistage est universel.

Aux USA, le dépistage était ciblé au départ (Etat de New-York) mais a été rapidement élargi pour devenir universel.

- Faudrait-il élargir la population soumise au dépistage néonatal de la drépanocytose ?

- (Merci de motiver le positionnement qu'il soit favorable ou défavorable)

La SFP est favorable à l'élargissement du dépistage à toute la population afin de garantir l'égalité de chances sur l'ensemble du territoire et pour anticiper les mouvements de populations. En ciblant quelques territoires, très vite ce ciblage risquerait de devenir à nouveau obsolète.

- Si un éventuel élargissement de la population de ce DNN était envisagé :

- Devrait-il concerner l'ensemble du territoire métropolitain ou certaines régions ? (merci de motiver le positionnement)

En ciblant uniquement certaines régions, ce ciblage risquerait de devenir rapidement obsolète compte tenu de l'augmentation de la fréquence des couples d'origines géographiques différentes et des mouvements de population. Dans l'étude de 2019, plus de 90 % des enfants non dépistés de l'étude n'étaient pas nés en Île-de-France, ce qui prouve bien que les lacunes du dépistage ciblés mettent en danger les enfants naissant dans des régions de faible prévalence de la maladie. Une nouvelle fois, le seul moyen de garantir l'égalité des chances à chacun des nouveau-nés naissant en métropole est de proposer un dépistage universel.

- Quels seraient les freins à l'extension du dépistage en France métropolitaine ?

Il faut s'attendre à ce que le dépistage universel dépiste plus d'individus hétérozygotes. Or le circuit d'information de ces personnes est aujourd'hui encore peu organisé et sous-doté s'il fallait prendre en charge et orienter ces personnes. A ce jour, le parcours des enfants dépistés hétérozygotes consiste en un simple courrier adressé à domicile, et l'on constate que l'information n'est souvent pas très bien comprise par les parents. Or ce dépistage des individus hétérozygote est une manière de préparer la génération suivante. En effet aujourd'hui la majorité des couples se découvrent hétérozygote à l'occasion de la naissance d'un enfant homozygote et n'ont pas pu bénéficier d'un conseil génétique.

Le coût en lien avec le nombre de tests supplémentaires pourrait être un frein mais la SFP ne peut pas évaluer l'impact en termes techniques et économiques. Ce coût supplémentaire pourrait être compensé par la diminution des coûts liés aux complications et aux séquelles pour les enfants ayant échappé au dépistage.

- Quels en seraient les leviers ?

Les personnels des maternités sont déjà formés à faire le prélèvement à tous les nouveau-nés pour les autres pathologies dépistées à la naissance. Nous rappelons qu'aujourd'hui la drépanocytose est la seule maladie à faire l'objet d'un dépistage ciblé. Si ce dépistage devenait universel, la procédure serait alors simplifiée pour le personnel des services qui n'auraient plus l'interrogatoire des familles à faire.

- Un impact organisationnel devrait-il être envisagé, en particulier en termes de moyens humains et logistiques ? Pourriez-vous le quantifier ?

Le personnel est déjà formé à accueillir les familles, le réseau est déjà sur place, la filière et la SFP sont bien formés.

Il n'y aura pas beaucoup plus d'enfants à recevoir mais ils auront moins de complications et une diminution de la morbidité.

La publication faisant état de 24 enfants non dépistés sur 12 ans semble montrer que le phénomène n'est pas important en nombre de cas, mais très préoccupant en termes de morbi-mortalité et de séquelles découlant de cette absence de dépistage.

Les résultats de l'étude du Pr Cavazzana en Ile de France sont plus inquiétants avec une estimation de 5 enfants homozygotes non dépistés dans cette région par trimestre.

- Sur la découverte d'un statut hétérozygote du nouveau-né (qui n'est pas directement ciblé par le DNN)

- L'état d'hétérozygotie est-il lié, selon votre organisme, à des problèmes de santé particuliers ? Si oui, lesquels (merci de donner des références) ?

Les enfants et adultes HZ ne sont pas malades. Aucune interdiction (d'activité physique, de séjour, d'hygiène de vie) n'est à envisager et le statut hétérozygote n'entraîne aucune prise en charge particulière.

Certaines études ont montré des prédisposition à certaines pathologies (atteinte rénale ou cardio-vasculaires notamment), mais ces données ne font pas consensus.

- Quelle est la position de votre organisme sur l'information des parents sur l'hétérozygotie de leur nouveau-né (merci de motiver)

La SFP soutient la position de proposer un conseil génétique aux couples hétérozygotes afin de les informer du risque inhérent à une future grossesse. Ils auront dans ce cas accès à un diagnostic anténatal ou pré-implantatoire et, s'ils le souhaitent, ils pourront envisager une interruption médicale de la grossesse car la drépanocytose est une maladie grave et incurable.

A l'heure actuelle, le dépistage anténatal de la drépanocytose nécessite une amniocentèse ou une biopsie de cellules de trophoblaste avec un risque foetal et maternel non négligeable. Des études sont en cours pour mettre au point un dépistage anténatal reposant sur des tests sanguins maternels, mais ces techniques ne sont aujourd'hui pas validées.

- Votre organisme a-t-il mené une réflexion ou produit un avis spécifique sur cette question ?

La SFP n'a pas émis d'avis concernant ce sujet.

- Votre organisme a-t-il produit des recommandations sur les modalités d'information des familles (merci de préciser le cas échéant)
La SFP n'a pas émis de recommandation concernant ce sujet.
- Avez-vous d'autres points à partager ?

Audition du Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal, le 24 juin 21

Représenté par le Pr Emmanuel Rush et le Dr. Paul BRÉGEAUT

- Sur la pertinence de la généralisation du DNN de la drépanocytose en France métropolitaine, selon votre organisme :
- Le dépistage est actuellement ciblé, quels en sont les avantages, inconvénients, limites ou difficultés ?

Limites :

Il existe une grande disparité du taux de ciblage entre régions qui ne s'explique pas par les caractéristiques socio-économiques et ethniques de leurs populations respectives.

Le caractère ciblé du DNN de la drépanocytose pose la question de l'inégalité d'accès au dépistage.

La pratique du ciblage est par ailleurs très hétérogène d'une région à l'autre et d'une maternité à l'autre au sein d'une même région.

Par ailleurs, les critères actuels sont mal appréhendés par les professionnels de terrain qui pratiquent le ciblage, les questions sur les origines sont difficiles à poser, certains professionnels étant mal à l'aise, les zones géographiques renvoient à des pays que les professionnels maîtrisent parfois mal (comme par exemple les pays faisant partie de l'Afrique subsaharienne), rendant le ciblage difficile à réaliser en pratique.

Disparité entre les régions dans la gestion des cartons buvards qui ont des cases vides : quand les cartons arrivent avec les cases « non » non cochées, quelques laboratoires considèrent que c'est un oubli et d'autres qu'il faut analyser. Les pratiques ne sont pas homogènes. Certains laboratoires demandent aux secrétaires de recontacter le préleveur pour évaluer s'il faut ou pas analyser le carton pour la drépanocytose (perte de temps, gestion lourde pour les laboratoires). Dans la région centre il y a chaque semaine 15 cartons sur 500 non cochés...et ceci malgré un effort de sensibilisation et de formation assez important ce qui interroge sur les capacités de professionnels de santé à saisir la formation.

Avantages :

Le seul avantage évident est de nature économique mais le CNCNDN ne dispose pas de toutes les données nécessaires pour pouvoir évaluer le surcoût lié à l'augmentation du nombre de tests à réaliser en cas de généralisation du DNN.

On peut également noter que le dépistage, s'il devenait universel, invisibiliserait d'avantage la maladie (car il permettrait d'éviter que l'on en parle).

Autres points évoqués :

Il faudrait réviser la sensibilité et spécificité du test

La frontière avec les autres hémoglobinopathies (comme la thalassémie) qui ne font pas partie du programme du dépistage néonatal à ce jour devrait être prise en compte pour définir si on ne dépiste que la drépanocytose ou les hémoglobinopathies (?). L'électrophorèse ne permet pas de « silencer » les thalassémies.

- Quel est l'impact, en France, en termes de morbi-mortalité d'une absence de dépistage de la drépanocytose en période néonatale ? Est-ce que cela représente une perte de chance pour ces enfants ou est-ce qu'un diagnostic précoce a pu tout de même être effectué ?

Des publications internationales décrivent l'intérêt du dépistage et les conséquences sur la morbi-mortalité des enfants en comparant « avec » et « sans dépistage ».

En France, le CNCNDN est chargé de s'assurer que le parcours de soins s'engage pour chaque enfant après qu'il est dépisté. Cependant, le CNCNDN ne peut pas quantifier si des enfants sont diagnostiqués plus tard dans leur vie alors qu'ils auraient dû être dépistés à la naissance. Ainsi, le CNCNDN ne peut pas quantifier le pourcentage d'enfants qui échappent au ciblage. Il n'existe pas de mécanisme pour remonter l'information d'échappement.

Cependant, le CNCNDN considère que cette information pourrait être facile à obtenir en faisant une étude sur la région Centre-Val de Loire auprès des structures prenant en charge les enfants drépanocytaires afin de déterminer si ceux-ci ont été dépistés à la naissance et, dans le cas contraire, à quel âge et dans quelles circonstances le diagnostic a pu être posé.

- Dans le cas d'un maintien du DNN ciblé en France métropolitaine

- Faudrait-il apporter des modifications sur les critères de ciblage actuels ? Si oui, lesquels et pourquoi ?
- Quelles seraient les pistes d'amélioration à envisager, le cas échéant ?

Il faudrait faire un effort supplémentaire de formation, mais pour cela il faudrait en amont :

- faire un travail pour évaluer la pertinence des critères actuels Évaluer si malgré la refonte de critères et la formation, les professionnels de santé auraient la possibilité de s'en saisir (freins-> temps, difficulté de mise en place, etc.)

Le CNCNDN travaille actuellement sur l'actualisation des supports pédagogiques pour les professionnels (refonte du site internet, recommandations aux professionnels, liste des pays entrant dans le cadre du ciblage, carte interactive, etc.).

- Connaissez-vous des exemples de dépistage ciblé à l'étranger ? si oui lesquels ?

Certains pays (Italie) dépistent les nouveau-nés seulement dans certaines régions. Les pays européens ont mis en place un dépistage universel.

- Faudrait-il élargir la population soumise au dépistage néonatal de la drépanocytose ? (merci de motiver le positionnement qu'il soit favorable ou défavorable)

Le CNCNDN est favorable à une extension du dépistage néonatal de la drépanocytose à l'ensemble des nouveau-nés, pour diminuer la charge du travail qui provoque le « tri » du ciblage et faciliter l'organisation, sous réserve :

- de mettre en place un maillage national de laboratoires capables d'absorber l'augmentation du nombre de tests que cela implique ;

- d'organiser la prise en charge des sujets hétérozygote et en harmoniser les pratiques ;

- d'assurer l'accompagnement des familles pour ne pas stigmatiser les enfants HZ

- de laisser un temps suffisant à chaque région pour s'organiser (le CNCNDN souhaite que la date effective d'extension du dépistage soit la même quelle que soit la région)

Si l'élargissement à tout le territoire est décidé, il faudra veiller à ne pas induire des inégalités territoriales de santé, notamment la prise en charge en aval

- Si un éventuel élargissement de la population de ce DNN était envisagé :

- Devrait-il concerner l'ensemble du territoire métropolitain ou certaines régions ? (merci de motiver le positionnement)

- Quels seraient les freins à l'extension du dépistage en France métropolitaine ?

Les freins seraient notamment économiques (nombre de tests), et organisationnels.

Il est nécessaire d'envisager, si ce dépistage devenait universel, une évolution organisationnelle. Par exemple, il n'est pas certain que le laboratoire du CNR de Lille soit en capacité d'effectuer l'ensemble des tests supplémentaires des régions qu'il couvre actuellement. Il semble nécessaire que d'autres laboratoires d'autres CRDN puissent également être en capacité de réaliser ces tests, . quels en seraient les leviers ?

Une réflexion sera engagée, avec l'ensemble des CNR, sur ce point, afin de trouver des modes organisationnels compatibles avec la montée en charge des tests.

Le CNCNDN considère que les laboratoires des CRDN seraient capables de monter en puissance comme l'ont déjà fait Bordeaux et Reims pour drépanocytose. L'exemple récente de MCAD est l'exemple que les laboratoires de dépistage sont mesure de s'adapter.

L'élargissement à tout le territoire permettrait aux migrants de rentrer dans le système de soins (exemple région centre où les migrants sont de passage)

- Un impact organisationnel devrait -il être envisagé, en particulier en termes de moyens humains et logistiques ? Pourriez-vous le quantifier ?

Un impact organisationnel est attendu du fait de la nécessité que chaque région dispose d'un laboratoire d'analyse et du fait de l'harmonisation et l'organisation de la prise en charge des sujets hétérozygotes.

- Sur la découverte d'un statut hétérozygote du nouveau-né (qui n'est pas directement ciblé par le DNN)

- L'état d'hétérozygotie est-il lié, selon votre organisme, à des problèmes de santé particuliers ? Si oui, lesquels (merci de donner des références) ?

Le statut hétérozygote n'est pas lié à des problèmes de santé particulier.

- Quelle est la position de votre organisme sur l'information des parents sur l'hétérozygotie de leur nouveau-né (merci de motiver)

Le CNCNDN indique qu'il n'y a pas de consensus au sein des professionnels sur cette question, certains souhaitant qu'une information systématique puisse être délivrée aux parents, d'autres ne le souhaitant pas (car ce statut n'est pas lié à un quelconque état morbide et ne nécessite pas de prise en charge particulière).

Le CNCNDN souligne que la HAS devra mettre en lumière dans son rapport les effets négatifs potentiels de la délivrance de cette information aux parents.

- Votre organisme a-t-il mené une réflexion ou produit un avis spécifique sur cette question ?
- Votre organisme a-t-il produit des recommandations sur les modalités d'information des familles (merci de préciser le cas échéant)
- Avez-vous d'autres points à partager ?

Il faudrait s'interroger également sur le périmètre de ce dépistage qui permet de dépister, outre la drépanocytose, d'autres hémoglobinopathies (thalassémies).

Le CNCNDN propose :

De consulter rapidement les CRDNN pour apporter leur point de vue sur l'organisation possible si l'élargissement était retenu

D'amorcer une discussion avec la commission évaluation pour préparer une évaluation du dépistage ciblé en contactant les centres de référence et pouvoir ainsi chiffrer le nombre d'enfants qui échappent au ciblage.