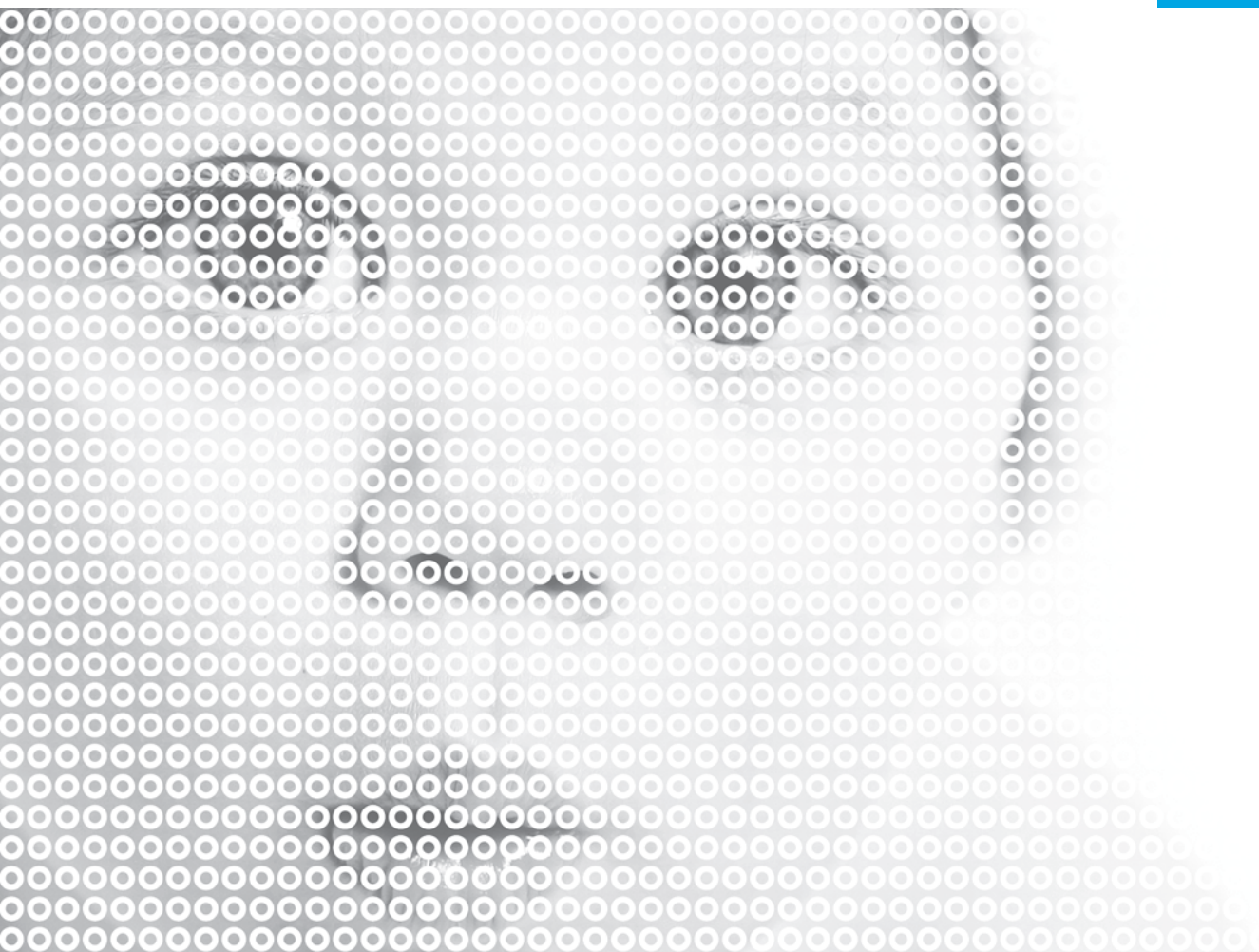


AVIS SCIENTIFIQUE SUR LE DÉPISTAGE NÉONATAL DE L'ANÉMIE FALCIFORME : ÉTAT DES CONNAISSANCES ET ENJEUX POUR LE QUÉBEC

NOVEMBRE 2010



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

NOVEMBRE 2010

Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services
Unité d'analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques

*Institut national
de santé publique*

Québec 

AUTEURE

Ingeborg Rose Blancquaert, m.d., Ph. D.
Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services

SOUS LA COORDINATION DE

Jean Rousseau, Ph. D., chef d'unité scientifique
Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services

MISE EN PAGES

Sylvie Muller, agente administrative
Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services

CORRECTION D'ÉPREUVES

Services d'édition Guy Connolly

REMERCIEMENTS

Pour les informations reçues : Dr Rafaella Colombatti (Clinic of Pediatric Haematology Oncology, Department of Pediatrics, University of Padova); Dr Nancy Robitaille (CHU Sainte-Justine); Dr João Lavinha (Departamento de Genética, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge); Dr Marcos Borato Viana (Department of Pediatrics, Federal University of Minas Gerais); Nicole Boulianne et Diane Major (INSPQ); pour l'extraction et l'analyse des données de la RAMQ : Nancy Aylwin et Jean-Marc Daigle (INSPQ); pour des analyses statistiques : Denis Hamel (INSPQ); pour la stratégie de recherche documentaire : Stéphane Ratté; pour le classement des références : Manon Dussault (INSPQ).

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

DÉPÔT LÉGAL – 4^e TRIMESTRE 2010
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-60472-3 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-60473-0 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2010)

LISTE DES COLLABORATEURS

Groupe scientifique

Jean-François Boivin, m.d., Sc.D., FRCPC

Centre d'épidémiologie clinique et de recherche en santé publique

Hôpital général juif

Valérie Désilets, m.d., FCCMG

Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal

Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHU Sainte-Justine)

Robert Jacob

Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques

Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, INSPQ

Marie-Claude Messeley, m.d., CSPQ santé communautaire, MAP

Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale/Direction régionale de santé publique

Daniel Reinharz, m.d., Ph. D., professeur agrégé

Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

Comité consultatif

Régen Drouin, m.d., Ph. D., titulaire de la Chaire de recherche du Canada en génétique, mutagenèse et cancer

Département de pédiatrie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Yves Giguère, m.d., Ph. D., FRCPC, médecin biochimiste

Service de biochimie, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Professeur agrégé, Département de biologie moléculaire, de biochimie médicale et de pathologie, Faculté de médecine, Université Laval

John Mitchell, m.d., FRCPC

Département d'endocrinologie et Département de génétique médicale, Hôpital de Montréal pour enfants

Professeur adjoint, Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université McGill

Karine Sénécal, LL.M., agente de recherche

Centre de recherche en droit public, Université de Montréal

Denis Soulières, m.d., M. Sc., FRCPC, professeur agrégé

Université de Montréal

Hématologue et oncologue médical

Directeur, Programme pour hémoglobinopathies et thalassémies

Directeur, Laboratoire d'hématologie spéciale et biologie moléculaire, Département

d'hématologie et médecine transfusionnelle, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Réviseurs externes

Scott Grosse, Ph. D., économiste de la santé senior
National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities
Centers for Disease Control and Prevention

Béatrice Gulbis, m.d., Ph. D., chef de service
Service de Chimie clinique, Hôpital Érasme
Université libre de Bruxelles

Sylvie Langlois, m.d., FRCPC, FCCMG, professeure
Département de médecine génétique, Université de la Colombie-Britannique

Mariane de Montalembert, m.d., docteur en éthique
Professeure, Université Paris Descartes
Pédiatre, Hôpital Necker Enfants malades

AVANT-PROPOS

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) s'est vu confier le mandat d'évaluer la pertinence du dépistage néonatal de l'anémie falciforme au Québec par le ministère de la Santé et des Services sociaux. Le présent avis scientifique de l'INSPQ, intitulé *Avis scientifique sur le dépistage néonatal de l'anémie falciforme : état des connaissances et enjeux pour le Québec*, a recensé la littérature scientifique existante concernant l'utilité et les conditions requises pour instaurer un programme de dépistage de ce type.

Le fardeau de cette maladie héréditaire, mieux décrite sous le nom de syndrome drépanocytaire majeur (SDM), est réel puisque certaines formes de la maladie peuvent entraîner un décès en bas âge ou une morbidité croissante en vieillissant. La littérature scientifique disponible nous indique qu'un dépistage néonatal réalisé avant l'apparition des premiers symptômes permettrait la mise en place de mesures de prévention. Dans ce contexte, pourrions-nous escompter des bénéfices collectifs associés à une réduction de la morbidité et de la mortalité liées à cette maladie? Malgré la qualité variable des preuves scientifiques recensées, un ensemble d'éléments concourent pour soutenir l'implantation d'un programme de dépistage. Néanmoins, certaines informations manquent pour en définir la portée et les modalités précises d'implantation. Par exemple, l'importance des risques psychosociaux est mal documentée et l'expérience du dépistage dans d'autres pays démontre que les modalités organisationnelles du dépistage influent à la fois sur les coûts, sur l'efficience et sur l'équilibre des bénéfices et des risques du programme de dépistage.

Devant ces inconnues, l'INSPQ propose des étapes préliminaires et la mise en place d'un projet de démonstration si le Québec décide d'aller de l'avant dans l'évaluation des diverses modalités d'un programme de dépistage néonatal. Ces étapes permettraient d'établir un portrait plus complet des clientèles, des besoins et des options acceptables, de rédiger des guides de pratique fondés sur des données probantes, de poursuivre une analyse éthique et juridique plus poussée tout en établissant un dialogue avec les communautés concernées. À la conclusion de ces travaux, un projet de démonstration de dépistage universel pourrait être conçu et implanté dans les régions où la prévalence à la naissance du SDM est la plus élevée. Après évaluation du projet pilote, il serait alors possible de déterminer si les bénéfices l'emportent sur les risques d'un point de vue populationnel dans le contexte du Québec. Le Québec pourrait ainsi s'inspirer de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), qui préconise le développement, par les États aux prises avec le SDM, de programmes intégrés de prévention et de prise en charge du syndrome qui sont adaptés au contexte régional et qui peuvent inclure ou non un dépistage néonatal.

Le président-directeur général,

A stylized, handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Luc Boileau

RÉSUMÉ

L'objectif du présent rapport de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) est d'évaluer si l'information requise pour juger de « la pertinence d'inclure l'anémie falciforme au programme de dépistage néonatal québécois » est disponible et de qualité.

À quelles maladies s'intéresse-t-on?

L'anémie falciforme est une maladie héréditaire qui peut se manifester dès les premiers mois de vie par des complications aiguës sévères, pouvant entraîner le décès ou des séquelles. Elle se traduit aussi par la survenue progressive à partir de l'adolescence de complications chroniques affectant la qualité et l'espérance de vie. L'anémie falciforme résulte de la présence en deux copies, l'une héritée de la mère et l'autre héritée du père, d'une anomalie génétique touchant la structure de l'hémoglobine. On regroupe sous l'appellation syndrome drépanocytaire majeur (SDM) les formes qui se manifestent par une déformation en faucille des globules rouges, une anémie chronique et des crises douloureuses.

Que vise le dépistage néonatal?

Le dépistage néonatal (DN) vise à établir un diagnostic précoce pour pouvoir instaurer des mesures préventives telles que la prescription préventive de pénicilline, ou antibioprophylaxie, et la vaccination. Une éducation est également offerte aux parents pour leur permettre de reconnaître les premiers symptômes et les signes requérant une intervention médicale. L'effet escompté de ces mesures est une réduction de la morbidité et de la mortalité liées aux complications aiguës précoces.

À qui s'adresse le dépistage néonatal?

Le dépistage du SDM peut être offert soit à l'ensemble des nouveau-nés sous la forme d'un dépistage universel, soit aux nouveau-nés dont les parents sont originaires de régions à forte prévalence de SDM, auquel cas on parle de dépistage ciblé en fonction de l'origine ancestrale. Présentement, deux hôpitaux de la région de Montréal procèdent au dépistage, universel dans un cas et ciblé dans l'autre, sans que ces activités soient encadrées sous la forme d'un programme de santé publique. Dans d'autres hôpitaux du Québec, un dépistage ciblé opportuniste semble également se faire.

Dispose-t-on d'un test de dépistage fiable?

Le dépistage néonatal du SDM peut être réalisé sur du sang séché prélevé sur papier buvard au cours des premiers jours de vie. Les techniques analytiques les plus couramment utilisées, l'IEF et le HPLC, sont valides à condition de les utiliser en séquence. Elles offrent une haute spécificité et sensibilité. Néanmoins, ces tests de dépistage détectent aussi d'autres anomalies de l'hémoglobine, dont certaines sont bénignes, des anomalies dont la signification clinique n'est pas encore connue ainsi que des personnes généralement considérées comme des porteurs sains. La littérature sur la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) suggère qu'il s'agit d'une technique prometteuse, mais qui n'a pas encore fait ses preuves pour le dépistage néonatal du SDM.

Les mesures préventives et éducatives précoces sont-elles efficaces?

Un essai clinique randomisé a démontré l'efficacité de l'antibioprophylaxie, instaurée avant l'âge de 3 ans, à réduire l'incidence des infections invasives à pneumocoque. Une preuve de qualité modeste vient appuyer l'efficacité d'un programme d'éducation parentale à réduire la létalité liée aux séquestrations spléniques. Ces études ont motivé l'implantation du dépistage néonatal dans plusieurs pays parce que le dépistage néonatal permet de devancer notablement le diagnostic de SDM et est vu comme la seule façon d'instaurer les mesures préventives avant l'âge où les complications commencent à se manifester.

L'efficacité d'un programme de dépistage néonatal a-t-elle été démontrée?

Aucun essai clinique randomisé portant sur l'efficacité d'un programme de DN n'a été mené. Néanmoins, aux États-Unis et en Jamaïque, où le DN est implanté à des degrés variables depuis plusieurs années, une réduction significative de la mortalité a été décrite, particulièrement chez les enfants de moins de 4 ans. L'ensemble des données examinées portent à croire qu'un DN peut apporter des bénéfices aux enfants avec anémie falciforme et que ces bénéfices peuvent vraisemblablement être imputés à la mise en place de mesures préventives précoces. Ces études ne constituent pas des preuves solides de l'efficacité d'un programme de DN puisqu'elles ne reposent pas sur une comparaison directe du pronostic des enfants atteints avec et sans DN.

L'efficience des programmes de dépistage néonatal est-elle bien établie?

Plusieurs modélisations économiques s'appuient sur les données d'efficacité des mesures préventives discutées ci-dessus pour tenter d'extrapoler l'impact du DN à l'échelle de la population et de comparer les retombées présumées aux coûts du DN. Les analyses économiques suggèrent que le DN ciblé selon l'origine ancestrale serait coût-efficace par rapport à l'absence de DN dans la majorité des circonstances examinées. La plupart des analyses montrent aussi que le DN ciblé est généralement plus coût-efficace que le DN universel sauf à prévalence élevée.

Que connaît-on des risques associés au dépistage néonatal du SDM?

Les dommages potentiels relatifs à la santé semblent minimes et rares, mais des risques de nature psychosociale peuvent résulter de la nature sensible de l'information divulguée puisque le DN révèle un risque familial de maladie héréditaire. Les risques touchent donc l'ensemble de la famille de même que les communautés concernées. Des enjeux éthiques et sociaux sont soulevés par la divulgation du statut de porteur et par le dépistage ciblé.

Les bénéfices du dépistage néonatal l'emportent-ils sur les risques?

Pour les familles aux prises avec le SDM, l'équilibre des bénéfices et des risques penche en faveur des bénéfices, même si la qualité des données sur les bénéfices et risques laisse à désirer. C'est généralement cet argument qui est invoqué pour soutenir la mise en place d'un programme de dépistage néonatal populationnel du SDM. En revanche, les familles des porteurs sains sont susceptibles de subir une large part des risques psychosociaux, et elles sont plus nombreuses que les familles des enfants avec SDM.

Sur le plan populationnel, les bénéfices escomptés demeurent difficiles à estimer parce que les données proviennent d'études relativement anciennes obtenues dans des contextes socio-sanitaires différents du Québec et que l'on dispose de peu de données sur les trajectoires cliniques des enfants avec SDM. Avec un nombre annuel de naissances de l'ordre de 82 000, on peut s'attendre à détecter entre 25 et 45 nouveau-nés avec SDM par an et entre 450 et 850 porteurs au Québec. Compte tenu des profils d'immigration, le nombre attendu de naissances avec SDM est le plus élevé à Montréal et dans les régions limitrophes, et la prévalence dans ces régions pourrait justifier un dépistage universel si on se fie aux arguments économiques.

L'efficacité et l'acceptabilité du DN dépendent cependant des modalités organisationnelles. Soulignons l'importance de l'information à transmettre aux parents, de l'obtention du consentement, de la détermination de l'origine ethnique ou ancestrale, de l'arrimage avec le laboratoire de DN, de la communication des résultats — et en particulier la divulgation du statut de porteur — et du suivi à long terme des enfants dépistés. Ces questions méritent d'être approfondies avant de tirer des conclusions fermes quant à la capacité de maximiser les bénéfices et de minimiser les risques psychosociaux du DN et de leur équilibre dans un contexte donné.

Conclusion

L'OMS préconise le développement par les États aux prises avec le SDM de programmes intégrés de prévention et de prise en charge du SDM qui soient adaptés au contexte régional et qui puissent inclure ou non un dépistage néonatal dépendant des services et des ressources disponibles. Si le Québec décidait de suivre cette voie, l'INSPQ propose que la planification de ce programme intégré comporte plusieurs étapes évaluatives et décisionnelles échelonnées dans le temps, ainsi que la mise en place d'un projet de démonstration. En raison des incertitudes quant à l'ampleur des bénéfices et des risques du dépistage néonatal, il serait opportun de dresser un portrait plus complet des besoins et des options acceptables dans un premier temps.

Ces étapes cruciales seraient envisageables à court terme et incluraient : 1) une exploitation plus poussée des banques de données cliniques et administratives; 2) l'élaboration de guides de pratique fondés sur les données probantes; 3) une analyse éthique et juridique plus poussée; et 4) un dialogue avec les communautés concernées. Par la suite, un projet de démonstration de dépistage universel pourrait être conçu, implanté dans les régions où la prévalence à la naissance du SDM est la plus élevée puis évalué afin de déterminer si les bénéfices l'emportent sur les risques d'un point de vue populationnel dans le contexte du Québec.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	XI
LISTE DES FIGURES.....	XIII
GLOSSAIRE	XV
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XXI
INTRODUCTION.....	1
1 LE SYNDROME DRÉPANOCYTAIRE MAJEUR.....	3
1.1 Les hémoglobinopathies.....	3
1.2 Caractéristiques génétiques	4
1.3 Aspects épidémiologiques	5
1.4 Manifestations cliniques et pronostic	6
1.5 Diagnostic et prise en charge	10
2 PROBLÉMATIQUE ET MÉTHODOLOGIE	15
2.1 Points saillants de la problématique et choix en matière de dépistage	15
2.2 « Logique » du DN et démarche analytique	16
2.3 Méthodologie	17
2.3.1 Revue de littérature	17
2.3.2 Analyse du contexte	19
3 SURVOL DES POLITIQUES, RECOMMANDATIONS ET PRATIQUES	21
3.1 Survol historique des principales politiques et recommandations	21
3.2 Survol des pratiques de dépistage sur le plan international	23
4 CONTEXTE QUÉBÉCOIS.....	27
4.1 Survol des pratiques de dépistage néonatal au Québec	27
4.2 Aperçu de l'organisation des services	29
4.3 Données démographiques	31
4.4 Estimation de la prévalence	32
4.4.1 Expérience internationale en matière d'estimation de la prévalence.....	32
4.4.2 Dérivation de la prévalence dans un groupe à risque	34
4.4.3 Projections pour le Québec	36
5 ÉTAT DES CONNAISSANCES CONCERNANT LES BÉNÉFICES POTENTIELS LIÉS AU DN DU SDM	43
5.1 Résultats de la recherche bibliographique	43
5.2 Revues systématiques sur l'efficacité de programmes de dépistage néonatal du SDM.....	43
5.3 Évidence portant sur l'ensemble du cheminement de causalité.....	44
5.3.1 Évidence directe : études expérimentales et études de cohorte	44
5.3.2 Évidence indirecte : études longitudinales et études de tendance	45

5.4	Évidence fragmentée pour chaque étape du cheminement de causalité.....	50
5.4.1	Efficacité de la prise en charge	50
5.4.2	Performance des tests de dépistage	56
5.4.3	Arrimage entre diagnostic ou DN et prise en charge	59
5.5	Modélisation d'impact et modélisation économique	60
6	PRINCIPAUX RISQUES ET ENJEUX ÉTHIQUES, SOCIAUX ET ORGANISATIONNELS	69
6.1	Enjeux éthiques et sociaux.....	69
6.1.1	Enjeux éthiques liés aux programmes de dépistage génétique	69
6.1.2	Dimensions culturelles et sociales	71
6.1.3	Dépistage ciblé	73
6.1.4	Divulgaration du statut de porteur	76
6.2	Enjeux organisationnels	81
6.3	Risques potentiels	87
7	DISCUSSION	89
7.1	Portée et limites du présent travail	89
7.2	Nature et qualité de la preuve	90
7.3	Applicabilité au contexte québécois	93
7.4	Considération des bénéfices et des risques.....	96
7.4.1	Bénéfices et risques pour les individus et les familles	96
7.4.2	Bénéfices et risques d'un programme de DN sur le plan collectif	100
7.5	Enjeux pour le Québec.....	104
7.6	Planifier un programme intégré de prévention et de prise en charge	106
7.6.1	Actions envisageables à court terme	106
7.6.2	Préparation d'un projet de démonstration	108
7.6.3	Projet de démonstration dans les régions à prévalence élevée	110
	CONCLUSION.....	113
	RÉFÉRENCES	117
ANNEXE 1	MANDAT, COMPOSITION DU GROUPE SCIENTIFIQUE ET DU COMITÉ CONSULTATIF ET DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS.....	133
ANNEXE 2	RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	139
ANNEXE 3	ESTIMATION DE LA PRÉVALENCE AU ROYAUME-UNI	145
ANNEXE 4	ESTIMATIONS DE LA PRÉVALENCE DANS UN GROUPE À RISQUE ÉLEVÉ	149
ANNEXE 5	ESTIMATIONS DE PRÉVALENCE À LA NAISSANCE POUR LE QUÉBEC	155

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Liste des formes génotypiques les plus fréquentes de SDM	5
Tableau 2	Prévalence à la naissance des SDM et des porteurs hétérozygotes Hb AS et Hb AC selon les estimations de B. Modell et de M. Darlison pour un éventail de pays	6
Tableau 3	Liste des complications chroniques ou récurrentes	7
Tableau 4	Tableau de correspondance entre les fractions de l'Hb, les génotypes et une classification des phénotypes	12
Tableau 5	Résultats du DN au CHU Sainte-Justine et à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM	28
Tableau 6	Données brutes du DN universel à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM et les mêmes données ajustées par imputation des résultats à 18,55 % des naissances considérées à risque, ainsi que les prévalences qui en sont dérivées	35
Tableau 7	Prévalence dérivée des données brutes du DN ciblé au CHU Sainte- Justine et estimations de prévalence obtenues selon l'équilibre de Hardy-Weinberg (HWE)	36
Tableau 8	Résultats du scénario de base	38
Tableau 9	Résultats de l'analyse de sensibilité	39
Tableau 10	Incidence cumulative et taux de mortalité de toute cause et liée aux complications du SDM pour les enfants avec SDM ou anémie falciforme selon les résultats des études longitudinales	49
Tableau 11	Résultats des études de John et de Gaston exprimés en proportion d'enfants dans chaque groupe avec infection invasive et en taux d'incidence	51
Tableau 12	Ratios de coût-efficacité par cas détecté ou diagnostic tardif prévenu pour différentes valeurs de prévalence et pour différentes stratégies de dépistage	63
Tableau 13	Ratios de coût-efficacité par décès évité ou année de vie sauvée pour différentes valeurs de prévalence et pour différentes stratégies de dépistage	63

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Modèle logique du dépistage	17
Figure 2	Incidence cumulative de mortalité spécifique au SDM par 100 000 enfants considérés à risque en raison de leur appartenance ethnique, entre 1983 et 2002, aux États-Unis, par tranche d'âge et période	46
Figure 3	Courbes de survie pour les quatre cohortes de naissance d'enfants avec Hb SS dépistés en période néonatale et décrites par Lee et par King	47

GLOSSAIRE¹

Accident vasculaire cérébral

Trouble aigu de la circulation du sang dans le cerveau, consécutif à une occlusion artérielle ou à une hémorragie, qui entraîne la perte subite d'une ou de plusieurs fonctions cérébrales.

Allèles

Variantes d'un gène qui diffèrent par leur séquence nucléotidique.

Analyse coût-efficacité

Méthode d'analyse économique consistant à comparer différentes modalités d'intervention, dans laquelle les coûts sont exprimés en unités monétaires et les conséquences des interventions en unités non monétaires.

Analyse de sensibilité

Dans le contexte des modélisations, analyse de plusieurs scénarios alternatifs faisant appel à des valeurs ou probabilités différentes pour des paramètres incertains, dans le but de vérifier la robustesse des conclusions dérivées du scénario de base et de déterminer quels paramètres ont le plus d'influence sur les conclusions.

Anémie hémolytique

Anémie due à une destruction excessive des globules rouges.

Asplénie fonctionnelle

Absence de fonctionnement de la rate.

Consentement éclairé

Processus à l'issue duquel une personne accepte volontairement de participer à une étude, à une intervention ou à un programme après avoir été dûment informée de la démarche proposée et des conséquences possibles, ainsi que des risques et avantages de sa participation et du degré d'incertitude entourant ceux-ci.

¹ Les définitions sont inspirées des sources suivantes :

- Grand dictionnaire terminologique de l'Office québécois de la langue française, www.granddictionnaire.com.
- UK National Screening Committee Glossary, www.screening.nhs.uk/glossary.
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Spectrométrie de masse en tandem et dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme. Rapport préparé par H. Makni, C. St-Hilaire, L. Robb, K. Larouche et I. Blancquaert. (AETMIS 07-03). Montréal, AETMIS, 2007, xxx-182 p.
- Simpson A, Beaucage C, Bonnier-Viger Y (réd.). Épidémiologie appliquée : Une initiation à la lecture critique de la littérature en sciences de la santé. Montréal, Gaëtan Morin éditeur, 2009.

Crise aplasique

Crise d'insuffisance médullaire se traduisant par une production insuffisante des cellules (globules rouges, globules blancs, plaquettes) normalement produites par la moelle osseuse.

Dépistage anténatal

Dépistage effectué chez de futurs parents entre le moment de la conception d'un enfant et sa naissance visant à identifier les parents susceptibles de transmettre une maladie à leur enfant. Si le couple est trouvé à risque, ils peuvent décider de recourir au diagnostic prénatal qui est destiné à établir s'il y a eu transmission à l'enfant ou non.

Dépistage néonatal

Dépistage effectué en période néonatale visant à identifier les nouveau-nés à risque de développer une maladie pour laquelle une prévention ou un traitement précoce peuvent être instaurés afin de changer le cours de la maladie.

Dépistage néonatal ciblé

Stratégie de dépistage néonatal qui consiste à définir et identifier la population admissible susceptible de bénéficier du dépistage et à offrir le dépistage néonatal à la population admissible plutôt qu'à l'ensemble des nouveau-nés, comme dans le dépistage universel.

Effet fondateur

Fréquence élevée d'une ou plusieurs mutations chez les descendants d'un petit groupe d'ancêtres communs en raison d'un isolement géographique ou ethnique.

Étude de cohorte

Étude observationnelle dans laquelle l'évolution de l'état de santé d'un groupe de personnes ayant reçu une intervention (ou ayant été exposées à un facteur de risque ou à un facteur protecteur) est comparée à celle d'un groupe témoin ayant des caractéristiques de base communes.

Étude descriptive longitudinale

Étude descriptive effectuée sans groupe de comparaison distinct, permettant l'observation des variables d'intérêt pendant une certaine période de temps.

Étude de tendance

Étude visant à mesurer la fréquence d'un phénomène et à en évaluer l'évolution au cours du temps.

Étude écologique

Étude dont l'unité d'observation n'est pas l'individu mais un groupe d'individus.

Falciformation

Déformation transitoire ou permanente des globules rouges en forme de faucille.

Gène

Unité physique et fonctionnelle de l'hérédité constituée d'une séquence de nucléotides située à un locus spécifique sur un chromosome donné et codant généralement pour une protéine ayant une fonction spécifique.

Génotype

Constitution génétique d'un individu, par opposition au phénotype. Par extension, constitution génétique au niveau de un ou plusieurs locus spécifiques.

Groupe témoin ou de comparaison

Groupe de sujets observés au cours d'une étude servant de base de comparaison pour l'évaluation des effets d'une exposition ou d'une intervention.

Hétérozygote

Génotype ou, par extension, individu ayant deux allèles différents au même locus, soit deux allèles mutés dans le cas d'hétérozygotes composites, soit un allèle muté et un allèle non muté.

Hétérozygote composite

Génotype ou, par extension, individu ayant deux allèles mutés différents au même locus.

Homozygote

Génotype ou, par extension, individu ayant deux allèles mutés identiques au même locus.

Incidence

Mesure du nombre de nouveaux cas d'une maladie ou d'un problème de santé apparaissant dans une population donnée au cours d'une période d'observation donnée.

Incidence cumulative

Mesure du risque de développer une maladie ou un problème de santé au cours d'une période d'observation donnée, estimée par le rapport entre le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'observation et le nombre de personnes en observation au début de cette période.

Intervalle de confiance

Intervalle numérique à l'intérieur duquel se situe le véritable paramètre (moyenne, proportion ou taux) selon un niveau de probabilité prédéterminé (par exemple 95 %).

Ischémie

Diminution ou arrêt de l'apport sanguin artériel dans un tissu ou un organe.

Méta-analyse

Méthode statistique utilisée pour combiner les résultats de différentes études afin d'obtenir une estimation quantitative de l'effet d'une même exposition ou intervention sur une issue donnée.

Mutation

Tout changement dans la séquence d'ADN pouvant entraîner des manifestations pathologiques.

Nécrose avasculaire

Dégénérescence des cellules et des tissus attribuable à un défaut de vascularisation.

Néphropathie

Nom générique de toutes les affections des reins.

Phénotype

Manifestation apparente de la constitution du génome sous la forme d'un trait morphologique, d'un syndrome clinique ou de caractéristiques physiologiques.

Plan d'étude croisé

Plan d'étude dans lequel tous les participants à l'étude expérimentale reçoivent alternativement l'intervention A et l'intervention B.

Prévalence

Mesure du nombre de personnes affectées par une maladie ou un problème de santé à un moment donné dans une population donnée.

Prévalence à la naissance

Proportion du nombre d'enfants nés au cours d'une année ou d'une période donnée présentant une maladie ou un problème de santé donné.

Priapisme

Syndrome caractérisé par une érection prolongée et douloureuse.

Projet de démonstration

Projet visant à colliger des preuves supplémentaires concernant l'utilité, la faisabilité ou l'acceptabilité d'une intervention ou d'un programme dans un contexte réel d'implantation. La réalisation d'un projet de démonstration contribue donc à la prise de décision éclairée quant à la pertinence d'instaurer ou non un programme de dépistage.

Programme de dépistage

Programme de santé publique où les membres d'une population définie se voient offrir un test de dépistage dans le but de leur fournir de l'information, une estimation de risque ou un diagnostic, des mesures préventives ou thérapeutiques. La mise en œuvre d'un tel programme nécessite le déploiement d'un système coordonné d'activités d'information, de laboratoire, de suivi et de prise en charge clinique, et de gestion.

Résultat faux négatif

Résultat négatif au test de dépistage qui est par la suite infirmé par le test de confirmation diagnostique.

Résultat faux positif

Résultat positif au test de dépistage qui est par la suite infirmé par le test de confirmation diagnostique.

Rétinopathie

Nom générique désignant toute affection de la rétine.

Sensibilité

Critère de performance d'un test diagnostique ou de dépistage qui mesure sa capacité à détecter les personnes réellement atteintes d'une maladie (ou présentant un facteur de risque ou un problème de santé). La sensibilité d'un test se mesure par la proportion de personnes réellement atteintes qui ont un résultat positif.

Séquestration splénique

Captation par la rate des cellules en circulation dans le sang, dont les globules rouges, et qui peut se traduire par une destruction plus rapide de celles-ci et un raccourcissement de leur durée de vie.

Spécificité

Critère de performance d'un test diagnostique ou de dépistage qui mesure sa capacité à détecter correctement les personnes qui n'ont pas la maladie ciblée (ou ne présentant pas le facteur de risque ou le problème de santé ciblés). La spécificité d'un test se mesure par la proportion de personnes qui n'ont pas la maladie et qui ont un résultat négatif.

Test de confirmation diagnostique

Test destiné à confirmer ou infirmer la présence d'une maladie.

Test de dépistage

Test visant à identifier les personnes qui ont une maladie ou sont à risque de la développer alors qu'elles n'ont pas sollicité d'avis médical en rapport avec cette maladie. Lorsque deux tests sont utilisés en séquence à des fins de dépistage, on parle de test de première intention et de test de seconde intention. Un test de dépistage ne conduit généralement pas à l'établissement d'un diagnostic de certitude de sorte qu'un test de confirmation diagnostique peut être nécessaire par la suite.

Valeur prédictive négative

Probabilité qu'une personne ayant un résultat négatif n'ait pas la maladie ou ne la développe pas.

Valeur prédictive positive

Probabilité qu'une personne ayant un résultat positif ait la maladie ou la développe.

Validité

La validité d'un instrument de mesure reflète sa capacité à mesurer ce qu'il devrait mesurer, et la validité d'une étude traduit à quel point elle est exempte de biais.

Validité analytique

Capacité d'un test à mesurer la propriété ou la caractéristique qu'il est destiné à mesurer.

Validité clinique

Capacité d'un test à établir le diagnostic d'une maladie ou à prédire son apparition.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAP	American Academy of Pediatrics
ACMG	American College of Medical Geneticists
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research
AHRQ	Agency for Health Care Research and Quality
AVC	Accidents vasculaires cérébraux
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
CSSCD	Cooperative Study of Sickle Cell Disease
DAN	Dépistage anténatal
DPN	Diagnostic prénatal
DN	Dépistage néonatal
ESHG	Société européenne de génétique humaine
HAS	Haute autorité de la santé
Hb	Hémoglobine
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
IEF	Focalisation isoélectrique
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NHS	National Health Service
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organisation mondiale de la Santé
RSS	Région sociosanitaire
SDM	Syndrome drépanocytaire majeur
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force

INTRODUCTION

Au cours des dernières années, le dépistage néonatal (DN) a connu une expansion notable dans certaines régions, notamment aux États-Unis et dans plusieurs provinces canadiennes. Les développements technologiques sont pour beaucoup dans la multiplication du nombre de maladies dépistées. Cette expansion a suscité des débats sur les objectifs et justifications du DN, sur les critères évaluatifs et décisionnels, et sur la qualité des données (Botkin, 2005; Grosse, 2006; President's Council on Bioethics, 2008; Andermann, 2008). Au Québec, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) examine également les activités et l'organisation du DN, et a requis la production de rapports sur le DN sanguin et urinaire actuellement en place, ainsi que des synthèses des connaissances sur la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), par exemple (INSPQ, 2005; AETMIS, 2007; AETMIS, 2009).

Le DN de l'anémie falciforme existait avant l'avènement des nouvelles technologies multiplex, et les premiers projets pilotes de dépistage réalisés aux États-Unis et en Jamaïque datent des années 1970. S'ils ont suscité de grands espoirs quant à la réduction de la mortalité précoce associée à cette maladie, ces premières expériences ont démontré que l'acceptabilité de tels programmes n'était pas acquise d'office, en particulier sans implication des communautés concernées, et que les bénéfices escomptés ne pourraient se matérialiser sans une organisation adéquate des services de prise en charge et de suivi (Vichinsky, 1988). Au Québec, une proposition de projet pilote de DN pour la région de Montréal avait été formulée en 2003 par un groupe de médecins et chercheurs de l'Hôpital Sainte-Justine, de l'Hôpital de Montréal pour enfants et de l'Hôpital Notre-Dame. Un projet de création d'un « programme national clinique d'évaluation, de suivi et de traitement des patients atteints d'hémoglobinopathies et de thalassémies » visant la coordination des activités de centres de référence pédiatrique et adulte avait également été déposé en 2001 auprès des autorités ministérielles et de l'Agence régionale de la santé et des services sociaux par le CHU Sainte-Justine et le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). L'Association des médecins hématologues et oncologues du Québec a adopté en 2009 une proposition demandant la mise en place d'un programme de dépistage et de diagnostic néonatal des hémoglobinopathies au Québec².

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) s'est vu confier le mandat de fournir au MSSS un avis scientifique sur « l'information requise pour une décision éclairée quant à la pertinence d'inclure l'anémie falciforme au programme de dépistage néonatal ». L'INSPQ se devait dans un premier temps d'évaluer les évidences scientifiques disponibles pour juger de l'utilité du DN de l'anémie falciforme au Québec. Dans un second temps, il y aurait éventuellement lieu de préciser quelles seraient les stratégies de dépistage pertinentes et applicables au Québec considérant qu'il existe un programme de DN sanguin.

² Extrait du procès-verbal de l'assemblée générale annuelle des membres de l'Association des médecins hématologues et oncologues du Québec tenue le 1^{er} mai 2009.

La revue de littérature et l'analyse critique des preuves concernant les bénéfices et les risques potentiels du DN de l'anémie falciforme ont été réalisées à l'interne dans le but d'évaluer l'utilité du DN. Pour préparer le travail sur l'élaboration de stratégies de dépistage pertinentes et applicables au Québec, une analyse contextuelle sommaire a été effectuée ainsi qu'un survol des politiques et pratiques de dépistage à l'échelle internationale. La prévalence et la répartition géographique de la maladie ont été estimées sur la base des données locales. Enfin, les enjeux éthiques et sociaux dont il faut tenir compte pour l'organisation et la planification éventuelle d'un projet de démonstration — phase évaluative pour décider de l'implantation d'un programme de dépistage néonatal ciblé ou universel — ou d'un programme de dépistage ont été passés en revue.

Pour soutenir son travail tout au long du processus d'évaluation, l'INSPQ a pu compter sur le concours d'experts tant pour les aspects méthodologiques que pour le domaine scientifique et clinique. Un groupe scientifique multidisciplinaire s'est réuni à plusieurs reprises pour valider les choix méthodologiques sous-tendant la revue de la littérature et l'évaluation de la qualité de la preuve ainsi que les méthodes d'analyse de la prévalence. Un comité consultatif regroupant des experts du domaine a également été mis à contribution pour fournir un éclairage sur certains éléments du contexte québécois, dont les pratiques de DN en cours dans certains hôpitaux de la province et les services offerts à la clientèle desservie par les centres spécialisés en hématologie. Ce comité consultatif a contribué à jauger de l'applicabilité des données au contexte québécois et de la pertinence de certains enjeux éthiques et organisationnels. Les mandats du groupe scientifique et du comité consultatif, ainsi que la liste de leurs membres, sont détaillés dans l'annexe 1. Enfin, une évaluation externe par les pairs a permis de valider le contenu du rapport avant publication.

L'anémie falciforme ou drépanocytose n'est qu'une des formes du syndrome drépanocytaire majeur (SDM), dont les caractéristiques génétiques, épidémiologiques et cliniques sont résumées ci-dessous. Les choix en matière de dépistage du SDM ainsi que la démarche analytique, la méthodologie et la portée du présent travail seront exposés ensuite. Un survol des politiques, recommandations et pratiques de dépistage à l'échelle internationale est présenté dans le chapitre 3 alors que le chapitre suivant aborde le contexte québécois sous l'angle des pratiques de dépistage, de l'organisation des services et des données démographiques. L'estimation de la prévalence du SDM selon les régions sociosanitaires du Québec y est également détaillée. Le chapitre 5 est consacré à la revue et à l'analyse critique de la littérature sur les bénéfices potentiels du DN. Les principaux risques liés au DN ainsi que les enjeux éthiques, sociaux et organisationnels sont abordés par la suite. Les limites de cette revue et la nature, qualité et applicabilité des preuves sont discutées avant de dresser un portrait global des bénéfices et risques du DN.

1 LE SYNDROME DRÉPANOCYTAIRE MAJEUR³

1.1 LES HÉMOGLOBINOPATHIES

Le SDM fait partie des hémoglobinopathies, c.-à-d. du groupe de maladies héréditaires liées à des altérations des gènes codant pour la synthèse de l'hémoglobine. L'hémoglobine (Hb) est concentrée dans les globules rouges et assure le transport sanguin de l'oxygène. Elle comprend quatre chaînes peptidiques formant une structure globulaire avec au centre quatre groupements hèmes qui fixent l'oxygène. La synthèse des chaînes peptidiques composant l'Hb varie avec l'âge, les principaux changements survenant au cours de la période embryonnaire, fœtale et au cours des premiers mois de vie. Au delà de l'âge de 5 à 6 mois, 97 % de l'Hb⁴ est constituée d'Hb A₁ comprenant deux chaînes α et deux chaînes β . Ce sont les altérations génétiques dans ces deux types de chaînes, α et β , qui sont le plus susceptibles d'avoir des répercussions cliniques. Les altérations génétiques dans les gènes codant pour les chaînes de l'Hb peuvent résulter en des anomalies structurelles de l'Hb, par exemple par la substitution d'un acide aminé de la chaîne par un autre, ou en une production en quantité anormale des chaînes de l'Hb⁵.

Deux classes de maladies importantes figurent parmi les hémoglobinopathies : les thalassémies et le SDM. Les thalassémies sont liées aux anomalies quantitatives de la production des chaînes α ou β . Elles sont surtout caractérisées par une anémie chronique, dont l'importance varie en fonction des altérations génétiques en cause et donc du type précis d' α -thalassémie ou de β -thalassémie. Le SDM résulte de la présence d'au moins une anomalie structurelle de l'Hb, la variante Hb S, associée à certaines autres anomalies des chaînes β , qui peuvent être structurelles ou non. L'anémie falciforme, qui est la première forme de SDM ayant été décrite, résulte de la présence de deux Hb S. On regroupe sous l'appellation SDM les formes qui se manifestent, comme l'anémie falciforme, par une falciformation des globules rouges, une anémie hémolytique chronique et des crises douloureuses vaso-occlusives. Compte tenu des similitudes entre les différentes formes de SDM, le présent rapport ne se limitera pas aux considérations relatives à l'anémie falciforme, mais portera sur le DN du SDM.

³ Plusieurs rapports et articles de revue narrative ont été utilisés pour ce chapitre d'introduction au SDM (British Committee for Standards in Haematology, 1998; Davies, 2000; Clarke & Higgins, 2000; Ashley-Koch, 2000; NIH, 2002; AAP, 2002; Bardakjian-Michau, 2003; Wild & Bain, 2004; Henthorn, 2004; HAS, 2005; NHS, 2006b; Colah, 2007; Howard & Davies, 2007; Dick, 2008; Ryan, 2010; NHS, 2009a).

⁴ Chez l'adulte, environ 2,6 % de l'Hb est de type HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$), forme qui est généralement absente à la naissance. Chez le fœtus et au cours des premiers mois de vie, on trouve surtout de l'hémoglobine fœtale, ou HbF ($\alpha_2\gamma_2$), dont la production décroît ensuite progressivement. Ces deux formes d'Hb ne contiennent pas de chaînes β .

⁵ Les hémoglobinopathies liées à des anomalies structurelles sont appelées « hémoglobinopathies de structure » alors qu'on regroupe sous le nom de « thalassémies » les maladies liées aux défauts de production de l'Hb. D'autres altérations, plus rares, peuvent affecter l'affinité de l'Hb pour l'oxygène ou la stabilité de l'Hb. Elles donnent lieu à des hémoglobinopathies qui ne sont pas nécessairement détectées par le DN et dont il ne sera plus question dans le présent travail.

1.2 CARACTÉRISTIQUES GÉNÉTIQUES

De très nombreuses altérations dans les gènes codant pour les chaînes de l'Hb ont été décrites. On dénombre au moins 1 000 mutations conduisant à des anomalies structurales de l'Hb ou variantes de l'Hb⁶. La majorité d'entre elles n'ont pas d'implications cliniques. Parmi celles qui en ont, on dénote plusieurs mutations ponctuelles conduisant à la substitution d'un acide aminé de la chaîne β par un autre. Ainsi par exemple, la substitution du 6^e acide aminé sur la chaîne β , un acide glutamique, par une valine caractérise la variante Hb S, alors qu'une substitution du même acide aminé par une lysine caractérise la variante Hb C.

Les hémoglobinopathies sont des maladies autosomiques récessives. Un tel mode de transmission héréditaire implique, en général, que les manifestations cliniques ne surviennent que chez les sujets ayant deux mutations, l'une héritée de la mère et l'autre héritée du père⁷. Lorsque ces deux mutations sont identiques, on parle d'une forme homozygote. C'est le cas de l'anémie falciforme, que l'on dénote par le sigle Hb SS. Les formes hétérozygotes composites sont celles où deux anomalies différentes sont présentes conjointement. Plusieurs formes hétérozygotes composites donnent lieu à un SDM, comme la combinaison d'une variante Hb S avec une variante Hb C, ou forme Hb SC, ou encore la combinaison d'une variante Hb S avec une mutation liées aux β -thalassémies. Il est à noter que d'autres formes de combinaisons d'une variante structurale et d'une mutation affectant la production des chaînes β se traduisent par un tableau clinique de thalassémie. C'est le cas des formes Hb E/ β -thalassémie⁸, par exemple. Enfin, on désigne par porteurs hétérozygotes les personnes ayant une seule mutation codant pour une variante structurale de l'Hb, comme c'est le cas chez les porteurs Hb AS et Hb AC, par exemple. Un porteur hétérozygote a une chance sur deux de transmettre la mutation dont il est porteur à chacun de ses descendants. Si les deux membres d'un couple sont porteurs hétérozygotes, chaque enfant du couple a une chance sur deux d'être porteur hétérozygote et une chance sur quatre d'avoir hérité des deux mutations et d'être ainsi homozygote ou hétérozygote composite selon le cas.

Le tableau 1 résume les principales combinaisons génotypiques responsables du SDM. Les variantes structurales Hb S et Hb C sont les plus fréquemment en cause, mais les variantes Hb D-Punjab⁹ et Hb O-Arab¹⁰ peuvent également donner un tableau clinique de SDM lorsqu'elles sont combinées à Hb S. La signification clinique des variantes rares n'est pas toujours connue, mais un petit nombre d'entre elles risquent aussi de s'avérer cliniquement

⁶ Une base de données accessible dans Internet compile toutes les altérations génétiques décrites. En date du 12 mai 2010, 1 037 variantes structurales de l'Hb y étaient consignées, dont 532 sur la chaîne β ainsi que 395 mutations liées à des thalassémies. Database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemias, <http://globin.bx.psu.edu/hbvar>.

⁷ La situation est plus complexe pour les α -thalassémies puisque chaque individu a quatre gènes codant pour les chaînes α , plutôt que deux.

⁸ Dans l'Hb E, l'acide glutamique en position 26 sur la chaîne β est remplacé par une lysine.

⁹ La nomenclature des variantes de l'Hb n'a pas été standardisée d'emblée et la variante Hb D-Punjab est aussi parfois appelée Hb D-Los Angeles. Dans cette variante, l'acide glutamique en position 121 sur la chaîne β est remplacé par une glutamine.

¹⁰ Dans l'Hb O-Arab, l'acide glutamique en position 121 sur la chaîne β est remplacé par une lysine.

significatives¹¹. Quant aux syndromes thalasso-drépanocytaires, seules les formes Hb S/ β -thalassémie donnent lieu à un tableau clinique de SDM, qui est plus sévère si la quantité de chaînes β produite est virtuellement réduite à néant, comme dans la forme Hb S/ β^0 -thalassémie, que si elle est réduite sans être abolie comme dans la forme Hb S/ β^+ -thalassémie.

Tableau 1 Liste des formes génotypiques les plus fréquentes de SDM

Hb SS
Hb S/ β^0 -thalassémie
Hb S/ β^+ -thalassémie
Hb SC
Hb SD-Punjab
Hb SO-Arab

1.3 ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'anémie falciforme est une maladie endémique dans les régions où la malaria était également endémique, puisque le statut de porteur hétérozygote confère une certaine protection contre la malaria. Si le taux de porteurs Hb AS est le plus élevé dans certaines régions d'Afrique subsaharienne, les variantes de l'Hb se retrouvent également dans certaines régions de l'Inde, de la péninsule arabique, du pourtour méditerranéen et secondairement dans les Antilles et en Amérique latine¹². La qualité des données sur la prévalence du SDM laisse à désirer dans la majorité des régions. Parmi les exceptions, citons la Jamaïque, où un projet de DN mené dans les années 1970 a permis de colliger des données empiriques populationnelles. Il est par contre bien établi que la prévalence n'est pas distribuée uniformément dans les régions géographiques considérées ci-dessus. En Inde par exemple, le SDM est plus prévalent dans certaines régions; en Afrique, le Nigeria compte plus de porteurs que la plupart des pays d'Afrique de l'Est, par exemple, et la proportion de porteurs de la forme Hb C y serait aussi particulièrement élevée.

En raison des migrations, la fréquence des hémoglobinopathies augmente en Europe du Nord-Ouest et en Amérique du Nord. Les données les plus récentes en provenance d'Angleterre et de France suggèrent que le SDM y serait même la maladie héréditaire la plus répandue (Streetly, 2009; Bardakdjian-Michau, 2009). Les migrations récentes se traduisent dans la plupart des sociétés multiethniques par une stratification de la population quant au risque d'être porteur ou atteint d'une hémoglobinopathie. En effet, ces niveaux de risque reflètent la prévalence variable dans les régions d'origine des migrants. Cette stratification

¹¹ Le nombre de variantes décrites s'accroît constamment et la caractérisation des nouvelles variantes, en particulier en ce qui a trait à leur signification clinique, ne se fait pas au même rythme que leur description. On compterait actuellement environ 25 variantes cliniquement significatives alors qu'il y a 10 ans on n'en rapportait qu'une dizaine.

¹² Il est à noter que la distribution géographique des thalassémies ne se superpose pas à celle du SDM (Weatherall, 2001). Les β -thalassémies sont plus fréquentes en Inde, au Pakistan et dans certains pays du pourtour méditerranéen (Grèce, Chypre, Turquie, Italie) alors que les α -thalassémies sont répandues surtout en Asie du Sud-Est et en Chine.

doit être prise en compte dans toute tentative d'estimation de la prévalence. Peu de pays où le SDM est une nouvelle réalité de santé publique disposent de bonnes données empiriques, et les projections ont généralement été faites en combinant les données démographiques et d'immigration avec les données de prévalence des pays d'origine des migrants. La méthodologie sous-tendant ces extrapolations sera discutée dans le chapitre 4.4 et dans l'annexe 3. Le tableau 2 illustre les estimations de prévalence du SDM et des porteurs Hb AS et Hb AC ainsi obtenus pour un éventail de pays.

Tableau 2 Prévalence à la naissance des SDM et des porteurs hétérozygotes Hb AS et Hb AC selon les estimations de B. Modell et de M. Darlinson pour un éventail de pays

	SDM/100 000 naissances	Hb AS (%)	Hb AC (%)
Italie	10	0,2	0
Portugal	32	0,8	0
Liban	23	1,0	—
Égypte	3	0,2	—
Turquie	17	0,4	0
Nigeria	2 182	24,4	4,5
Somalie	0	0,1	0
Jamaïque	578	11	4
Mexique	5	0,3	0,1
Chili	0	0	0
Inde	98	1,9	0
Pakistan	7	0,2	0
Chine	0	0	0
Vietnam	0	0	0
États-Unis	62	0,9	0,7
Grande-Bretagne	63	0,5	0,1
Canada	28	0,48	0,1

Source : Modell's Haemoglobinopathologist's Almanac. Epidemiological estimates for Haemoglobin disorders compiled by B. Modell & M. Darlinson. UCL (University College of London) Centre for Health Informatics and Multiprofessional Education (CHIME) and WHO Collaborating Centre for the Community Control of Hereditary Disorders. www.chime.ucl.ac.uk/work-areas/cab/hb/quickref.xls, consulté le 5 novembre 2009.

1.4 MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PRONOSTIC

Dans les conditions où la concentration en oxygène est réduite, l'Hb SS et les formes hétérozygotes composites induisant un SDM ont tendance à se polymériser et à se cristalliser au sein des globules rouges, qui adoptent alors la forme d'une faucille, d'où le nom d'anémie falciforme. À la réoxygénation, le globule rouge peut récupérer sa forme biconcave. Toutefois, après quelques cycles de falcification, le globule rouge reste falciforme, est endommagé, se déshydrate et s'hémoïse. La durée de vie réduite des globules rouges explique l'anémie hémolytique chronique du SDM. La falcification des globules rouges provoque également l'obstruction ou l'occlusion des petits vaisseaux sanguins, ce qui occasionne des ischémies ou infarctissements au niveau de plusieurs organes. Ces événements conduisent à la survenue de crises douloureuses et de plusieurs

complications sérieuses. La physiopathologie des manifestations du SDM est toutefois fort complexe puisqu'on évoque aussi le développement d'une vasculopathie chronique, possiblement liée à l'adhérence des globules rouges à la paroi vasculaire, pour expliquer certains des dommages tissulaires observés.

Les manifestations cliniques sont à la fois aiguës et chroniques. Parmi les complications aiguës, on compte essentiellement les infections, les crises douloureuses vaso-occlusives, les séquestrations spléniques, le syndrome thoracique aigu et les accidents vasculaires cérébraux (AVC), ainsi que les exacerbations aiguës de l'anémie. Des difficultés d'apprentissage sont fréquemment décelées au cours de l'enfance. En plus de l'anémie hémolytique chronique, la progression de la maladie se caractérise par une atteinte multi-systémique progressive pouvant se solder par une défaillance de un ou de plusieurs organes vitaux. Le tableau 3 illustre la diversité des complications pouvant se manifester dès l'adolescence ou à l'âge adulte. Nous nous attarderons ici seulement aux complications aiguës précoces.

Tableau 3 Liste des complications chroniques ou récurrentes

Anémie hémolytique chronique
Asplénie fonctionnelle
Néphropathie et insuffisance rénale
Insuffisance pulmonaire
Cholécystites et cholélithiases
Nécrose avasculaire de la hanche et autres complications ostéo-articulaires
Lésions cutanées par ulcères hémoglobinopathiques
Priapisme et impuissance
Rétinopathie
Insuffisance cardiaque
...

Les enfants avec anémie falciforme ont une susceptibilité accrue aux infections, en particulier à celles dues aux bactéries encapsulées, susceptibilité qui se traduit par une incidence et une sévérité accrues des infections. Ainsi, les septicémies à *Streptococcus pneumoniae*, avec ou sans méningite, étaient parmi les complications et les causes de décès les plus fréquentes chez les enfants avec SDM de moins de trois ans. Des septicémies fulminantes avec progression de l'apparition de la fièvre au décès en moins de 12 heures ont été décrites (Gaston, 1986). Toutefois, d'autres agents pathogènes, comme l'*Hémophilus influenzae* ou le méningocoque par exemple, sont aussi identifiés lors d'infections invasives chez ces enfants¹³. Les infections peuvent être un facteur déclenchant pour d'autres complications, comme le syndrome thoracique aigu.

¹³ Dans certains pays, les infections systémiques ou articulaires et osseuses à *Salmonella* ont également une incidence élevée, entraînant une morbidité notable au niveau de l'appareil locomoteur.

Les crises vaso-occlusives au niveau des extrémités, ou 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 B19¹⁴, avec un tableau clinique de crise aplasique. Le syndrome thoracique aigu est diagnostiqué en présence de symptômes ou de détresse respiratoires avec apparition de nouveaux infiltrats à la radiographie pulmonaire, d'origine infectieuse ou non. Le SDM est la première cause d'AVC chez l'enfant. En cas de survie, la récupération sur le plan physique est généralement assez bonne, mais tant les AVC que les infarctus cérébraux silencieux, qui seraient environ deux fois plus nombreux, laissent des séquelles sur le plan du développement cognitif.

En raison de la présence d'hémoglobine fœtale, les enfants de moins de 5 à 6 mois sont globalement moins symptomatiques que les enfants de 6 à 36 mois, mais certaines des complications aiguës menaçant le pronostic vital, comme les infections invasives et les séquestrations spléniques, peuvent survenir dès l'âge de 2 ou 3 mois. Les premiers décès liés à l'anémie falciforme sont d'ailleurs enregistrés à deux mois de vie (CDC, 1998; King, 2007; Benkerrou, 2002). Les crises aplasiques et les syndromes thoraciques aigus peuvent aussi survenir avant l'âge de 2 ans alors que les AVC ont tendance à survenir au-delà de l'âge de 2 ans.

Les manifestations cliniques varient avec l'âge, comme nous venons de le voir, mais elles dépendent dans une large mesure du génotype. Les formes Hb SS et Hb S/ β^0 -thalassémie sont en effet plus sévères que les formes Hb SC et Hb S/ β^+ -thalassémie¹⁵. Cependant, une variabilité importante de l'expression clinique existe pour un même génotype. Ainsi, parmi les enfants avec anémie falciforme, une minorité pourrait demeurer relativement peu symptomatique jusqu'au développement de difficultés d'apprentissage ou de complications chroniques par exemple, alors que d'autres enfants décèdent en bas âge lors d'une complication aiguë inaugurale ou présentent dès les premières années de vie des complications répétées affectant la qualité de vie et menaçant la survie. Même si certains facteurs pronostiques ont été identifiés, comme la persistance d'un taux plus élevé d'hémoglobine fœtale¹⁶, il n'existe pas actuellement de critères fiables permettant de prédire précocement quels enfants auront une forme grave de la maladie. La distribution des principales complications semble également varier d'une région du monde à l'autre¹⁷. On

¹⁴ Le parvovirus B19 est aussi responsable de l'érythème infectieux aigu (aussi appelé mégalérythème épidémique ou 5^e maladie).

¹⁵ Ces différences se traduisent par une moindre fréquence des complications aiguës chez les enfants avec Hb SC, mais aussi par la survenue de complications inusitées chez les personnes avec Hb SS. Les syndromes thoraciques aigus et des crises vaso-occlusives douloureuses seraient par exemple quatre fois moins fréquents chez les jeunes enfants avec Hb SC (Telfer, 2007). Par contre, la rétinopathie proliférative, par exemple, est une complication chronique rencontrée surtout chez les sujets avec Hb SC.

¹⁶ L'effet sur l'expression clinique d'une coexistence de mutations liées aux α -thalassémies a aussi été étudié.

¹⁷ À titre d'exemple, les séquestrations spléniques seraient possiblement plus fréquentes en Jamaïque qu'en Amérique du Nord alors que les infections invasives à pneumocoques le seraient moins. On décrit aussi des ostéomyélites à *Salmonella* dans plusieurs pays alors qu'il s'agit d'infections plus rarement rapportées dans les études nord-américaines.

invoque le rôle possible d'autres facteurs génétiques et de facteurs environnementaux pour expliquer la variabilité phénotypique observée.

Comme pour de nombreuses autres maladies, l'histoire naturelle a initialement été décrite pour les formes les plus sévères et dont le diagnostic est le plus évident. L'incidence par tranche d'âge des manifestations cliniques demeure à ce jour mieux décrite pour l'anémie falciforme que pour les autres formes de SDM. Les meilleures données dont nous disposons sur l'histoire naturelle de l'anémie falciforme dérivent de cohortes de naissance d'enfants diagnostiqués à la suite du DN à une époque où peu ou pas d'interventions étaient systématiquement offertes après le dépistage. Ces données ont été recueillies en Jamaïque dans les années 1970 et 1980 (Bainbridge, 1985; Lee, 1995). Quelques études¹⁸ plus récentes permettent de dresser un portrait des complications survenant chez des cohortes de naissance d'enfants identifiés par DN mais ayant bénéficié d'une série de mesures préventives et thérapeutiques qui dépendent du contexte et de l'époque (Quinn, 2004; Telfer, 2007; King, 2007).

L'espérance de vie médiane a été estimée par Platt et ses collaborateurs à 42 et 46 ans pour les hommes et les femmes avec Hb SS, et à 60 et 68 ans pour les hommes et les femmes avec Hb SC, respectivement (Platt, 1994). Cette analyse était basée sur les données d'une étude multicentrique américaine réalisée dans les années 1980¹⁹. En utilisant une méthodologie différente²⁰, Wierenga et ses collaborateurs ont estimé l'âge médian au décès à 53 ans pour les hommes avec Hb SS (IC à 95 % de 49,3 à 57 ans) et à 58,5 ans pour les femmes (IC à 95 % de 55,1 à 67,5 ans) (Wierenga, 2001). Wierenga présente en outre la courbe des taux de mortalité par tranche d'âge pour la population jamaïcaine avec anémie falciforme. Cette courbe en U, avec une relative accalmie entre 10 et 20 ans, est cohérente avec l'existence de complications aiguës précoces potentiellement fatales et du développement progressif ultérieur d'une atteinte multisystémique pouvant entraîner le décès par la défaillance de divers organes vitaux.

Les porteurs hétérozygotes sont aussi souvent appelés porteurs sains. Les porteurs Hb AS peuvent toutefois présenter des symptômes mineurs tels que des défauts de concentration urinaire ou une hématurie. Des cas de séquestration splénique avec résolution spontanée ont été décrits dans des circonstances propices à l'hypoxie. Des complications sérieuses et même des décès ont été attribués au fait d'être porteur hétérozygote de la forme Hb AS. Ces complications seraient survenues dans des conditions extrêmes, notamment dans le cadre d'exercices intensifs chez des militaires américains dans les années 1970. La qualité de ces données est parfois remise en question, dans la mesure où des formes hétérozygotes composites pourraient n'avoir pas été détectées à l'époque. Selon le rapport d'experts du

¹⁸ Les études descriptives de séries de patients hospitalisés ou suivis dans des centres spécialisés fournissent aussi des informations pertinentes, mais elles ne permettent pas d'établir le portrait du pronostic de l'éventail complet des formes de SDM.

¹⁹ Il est à noter que des études plus anciennes décrivaient un tableau clinique beaucoup plus sombre, avec une espérance de vie médiane à 20 ans.

²⁰ Platt et ses collaborateurs ont utilisé une méthode de compensation statistique pour l'absence de données relatives aux décès précoces (Platt, 1994). L'approche de Wierenga repose sur la complémentarité de deux sources de données, une cohorte de naissance et une série de cas suivis en clinique spécialisée, et sur un effort de validation des issues cliniques pour l'ensemble de cette population (Wierenga, 2001).

NIH, des mesures comme l'hydratation adéquate et un entraînement progressif devraient être appliquées dans tous les cas, et aucun dépistage du statut de porteur ne devrait être entrepris chez des athlètes même de haut niveau (NIH, 2002). Selon ce même rapport, aucune précaution particulière n'est nécessaire en cas d'anesthésie générale. Ces deux questions semblent toujours donner lieu à des divergences d'opinion dans la littérature. Notre revue de littérature n'était cependant pas destinée à apprécier la qualité de ces données.

1.5 DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE

Même si l'anémie falciforme est la première maladie pour laquelle un diagnostic moléculaire a été possible, le diagnostic des hémoglobinopathies est encore posé par l'analyse, dans un premier temps, des fractions de l'hémoglobine. L'électrophorèse de l'Hb est par exemple utilisée pour détecter les formes d'Hb, tant normales qu'anormales, présentes dans l'échantillon sanguin. Lorsqu'une anomalie est suspectée, il peut être nécessaire de procéder au dosage des formes d'Hb présentes pour déterminer quelle fraction de l'Hb totale celles-ci représentent²¹. Selon le type d'Hb que l'on désire quantifier, différents tests sont utilisés²². Plusieurs techniques ont donc traditionnellement été combinées, ce qui explique l'attrait de certaines des techniques plus récentes, comme la focalisation isoélectrique (IEF) et la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), qui permettent d'arriver plus rapidement à un diagnostic d'hémoglobinopathie. Certains auteurs affirment que les analyses hématologiques usuelles conduisent à un diagnostic présomptif d'hémoglobinopathie et qu'un diagnostic définitif, avec identification précise du génotype, ne peut être établi que si la séquence des acides aminés ou de l'ADN est déterminée par spectrométrie de masse ou analyse moléculaire (Ryan, 2010; Traeger-Synodinos, 2002).

En période néonatale, l'hémoglobine fœtale, ou Hb F, constitue la majeure partie de l'Hb totale, alors que l'Hb A peut représenter jusqu'à 25 % de l'Hb chez l'enfant à terme. Selon le génotype, l'Hb A peut être totalement ou partiellement remplacée par d'autres variantes. En cas d'anémie falciforme, aucune Hb A ne sera détectée puisqu'elle est remplacée par l'Hb S; en cas d'Hb SC, l'Hb S et l'Hb C seront détectées en quantité équivalente, mais la fraction principale demeure l'Hb F. Si la quantification de l'Hb F n'est généralement pas cruciale, un dosage relativement précis des autres fractions de l'Hb est par contre important pour le DN. À titre d'exemple, le diagnostic différentiel entre un porteur hétérozygote Hb AS et une forme hétérozygote composite Hb S/ β^+ -thalassémie dépend de la quantité relative d'Hb A et de l'Hb S. Si une erreur d'appréciation était commise dans cette situation²³, un résultat faux négatif (de porteur) pourrait être communiqué aux parents d'un enfant avec SDM.

²¹ L'interprétation des résultats tient toujours compte de la formule sanguine complète, qui renseigne, entres autres, sur l'existence ou non d'une anémie, microcytaire ou hypochrome.

²² Pour établir un diagnostic de β -thalassémie chez l'adulte par exemple, il est indispensable de pouvoir doser la proportion que représente l'Hb A₂, alors que le dosage de l'Hb F est utile au diagnostic d'une $\delta\beta$ -thalassémie ou d'une persistance héréditaire de l'Hb fœtale.

²³ Avec une technique permettant la quantification précise des fractions, les laboratoires peuvent fixer des seuils pour discriminer entre les divers diagnostics présomptifs, ce qui facilite la lecture des résultats mais également le contrôle de qualité (Eastman, 1996).

Le tableau 4 établit un parallèle entre certains des principaux génotypes susceptibles d'être détectés en période néonatale, les résultats fournis par les tests de dépistage et une classification des phénotypes selon l'importance des manifestations cliniques. Cette classification est inspirée de celle mise de l'avant par le programme de dépistage britannique (NHS, 2009a). Elle repose sur la distinction entre les porteurs hétérozygotes, les formes génotypiques donnant lieu à un SDM et les autres formes d'hémoglobinopathies pouvant être détectées par le DN au moyen de tests tels que l'IEF ou le HPLC. Les autres hémoglobinopathies considérées significatives sur le plan clinique se manifestent comme des α -thalassémies (Hb H disease) ou comme des β -thalassémies²⁴. Si la majorité des enfants avec β -thalassémie majeure et avec une forme Hb E/ β -thalassémie sont détectés²⁵, tel n'est cependant pas le cas des autres formes d' α -thalassémies ou de β -thalassémies. Enfin, tel que mentionné précédemment, un nombre restreint de variantes rares, dénotées Hb V, peut donner lieu à un tableau clinique de SDM en présence de Hb S, mais la majorité des formes Hb SV sont bénignes. Lorsqu'une variante n'a pas encore été décrite ou n'est pas bien caractérisée, des examens complémentaires sont nécessaires pour établir la signification clinique.

²⁴ En plus des β -thalassémies majeures et intermédiaires, qui se distinguent sur le plan clinique par l'importance de la dépendance à l'endroit des transfusions, la forme hétérozygote composite Hb E/ β -thalassémie est importante en raison de sa prévalence élevée dans certaines populations. D'autres formes plus rares, comme l'Hb S/Lepore, se traduisent aussi par des symptômes de thalassémie.

²⁵ Il est à noter que pour la β -thalassémie majeure et l'Hb E/ β -thalassémie le DN conduit à un diagnostic présomptif et qu'un diagnostic définitif ne peut être établi qu'ultérieurement au moyen d'analyses complémentaires.

Tableau 4 Tableau de correspondance entre les fractions de l'Hb, les génotypes et une classification des phénotypes

Phénotypes	Génotypes ⁿ	Fractions de l'Hb*
Porteurs hétérozygotes	Hb AS Hb AC Hb AV	FAS FAC FAV
Syndrome drépanocytaire majeur (SDM)	Hb SS Hb S/β⁰-thalassémie Hb S/β⁺-thalassémie Hb SC Hb SD-Punjab Hb SO-Arab Hb SV	FS [§] FS [§] FSa (ou FSA) FSC FSD FSO FSV
Autres hémoglobinopathies significatives	β-thalassémie majeure β-thalassémie intermédiaire Hb E/β-thalassémie Hb H disease[†]	F ou Fa Fa (ou FA) FE [‡] Présence de Hb Bart's
Hémoglobinopathies généralement bénignes	Hb EE Hb CC Hb SV	FE [‡] FC FSV

ⁿ L'analyse des fractions de l'Hb permet généralement d'établir un diagnostic présomptif correspondant à un génotype donné. Il arrive cependant, tel que décrit ci-dessous, que la distinction entre plusieurs génotypes ne puisse être établie à la naissance. C'est pourquoi de nombreux auteurs insistent sur la nécessité de recourir à des tests de confirmation diagnostique ultérieurs.

* Certaines techniques déterminent quel pourcentage chaque forme d'Hb représente par rapport à l'Hb totale, mais, pour simplifier la lecture des résultats d'analyses, ceux-ci sont habituellement exprimés par une série de lettres dénotant les formes normales ou anormales détectées et dont la séquence indique l'ordre décroissant de ces fractions de l'Hb. Les majuscules renvoient au nom de la variante de l'hémoglobine (V désignant les variantes rares). Les minuscules indiquent une présence en quantité réduite.

[§] La distinction entre les formes Hb SS et Hb S/β⁰-thalassémie est généralement établie par des examens complémentaires autour de l'âge de 6 mois. D'autres formes plus rares se traduisent aussi par la présence de Hb F et d'Hb S. Il s'agit d'une δβ-thalassémie et d'une forme hétérozygote composite peu sévère avec une Hb S et une persistance héréditaire de l'Hb F (ou Hb S/HPFH).

[†] L'Hb H disease est une forme cliniquement significative d'α-thalassémie. Elle survient en présence de trois délétions des gènes codant pour les chaînes α. L'Hb Bart's peut aussi être détectée en présence de une ou deux délétions seulement.

[‡] La distinction entre une forme Hb EE, bénigne, et une forme hétérozygote composite Hb E/β-thalassémie, qui donne un tableau clinique de thalassémie, ne peut se faire sans examens complémentaires. Même si l'Hb E n'est impliquée dans aucune forme de SDM, la majorité des programmes de DN considèrent que son identification est importante.

La performance des tests généralement utilisés pour le DN sera discutée dans le chapitre 5.4, ainsi que les recommandations relatives aux protocoles des laboratoires de DN. Après le DN, une confirmation diagnostique des diagnostics présomptifs de SDM est généralement réalisée lorsque les enfants sont vus en hématologie pédiatrique vers l'âge de 2 mois. Selon la nature du génotype suspecté ou des diagnostics différentiels qui se posent, ce bilan peut comporter d'autres techniques que celles auxquelles ont recours les laboratoires de DN, et à l'occasion des tests doivent être effectués chez les parents. De plus, si le diagnostic différentiel ne peut être établi d'emblée, d'autres tests peuvent être requis autour de 6 mois. Ces examens complémentaires ne seront pas discutés dans le présent

rapport. Toutefois, une standardisation des pratiques diagnostiques est de mise lorsqu'un dépistage est mis en place, ce qui requerrait l'élaboration d'un consensus à cet égard.

L'objectif principal du DN est un diagnostic précoce afin d'instaurer, dès 2 à 3 mois de vie, des mesures préventives pour l'enfant et éducatives auprès des parents. Les premières mesures comprennent l'instauration d'une prophylaxie antibiotique quotidienne, l'initiation de la vaccination et l'offre d'une éducation parentale. L'antibioprophylaxie à la pénicilline²⁶ vise à réduire le risque d'infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*. Le calendrier vaccinal proposé est généralement plus élaboré que le calendrier général²⁷. L'éducation des parents débute aussitôt le diagnostic confirmé et vise dans un premier temps à informer les parents des manifestations cliniques précoces et du mode de transmission de la maladie, à alerter les parents quant à l'importance d'un suivi serré, à les sensibiliser à la conduite à tenir en cas de fièvre ou de crises douloureuses, et à leur enseigner la palpation de la rate et les mesures à prendre en cas d'urgence. Cet effort d'éducation doit être poursuivi à mesure que l'enfant grandit, que d'autres complications peuvent survenir et que l'enfant est en mesure de s'approprier ces connaissances. Les données concernant l'efficacité des mesures précitées seront discutées dans le chapitre 5.4.1. D'autres mesures préventives s'adressent à un sous-groupe d'enfants avec anémie falciforme trouvés à risque élevé d'AVC ou à des enfants déjà très symptomatiques²⁸. Ces interventions, programme de transfusions chroniques et traitement à l'hydroxyurée respectivement, sont plus lourdes de conséquences, à la fois en ce qui a trait aux risques pour les enfants et en termes de prestation et d'organisation des soins et services. L'efficacité de ces interventions à réduire l'incidence des complications aiguës est aussi brièvement discutée au chapitre 5.4.1.

Si le DN vise essentiellement l'instauration précoce des mesures préventives, il permet aussi d'offrir aux familles concernées un conseil génétique quant aux risques reproductifs pour les parents et apparentés. Il sera davantage question des enjeux éthiques et organisationnels qui y sont associés dans le chapitre 6. La prise en charge des enfants avec SDM exige également que le traitement des complications aiguës soit accessible et que les rôles des différents intervenants aient été définis. Compte tenu de l'urgence d'intervenir dans les cas de septicémies, crises douloureuses et autres complications aiguës, l'existence de protocoles thérapeutiques mais aussi d'ententes ou de protocoles régissant l'accès aux services d'urgence ou d'hospitalisation peuvent avoir une incidence sur les issues cliniques. L'efficacité et l'organisation de la prise en charge des complications aiguës et chroniques dépassent cependant le cadre du présent travail. Il est à noter que la transplantation de moelle est une avenue qui, en tant qu'intervention curative, génère beaucoup d'espoir, mais qui concerne jusqu'à présent un nombre très limité d'enfants avec SDM, pour lesquels les données à long terme ne sont pas encore disponibles.

²⁶ En cas d'allergie à la pénicilline, l'érythromycine peut être prescrite.

²⁷ La vaccination est initiée au même âge que pour l'ensemble des enfants, mais une dose additionnelle de vaccin antipneumococcique est généralement recommandée ainsi que des doses de rappel ultérieures. Selon les pays, d'autres vaccins ne figurant pas au calendrier régulier sont généralement recommandés, comme la vaccination contre le méningocoque et l'influenza par exemple, mais ceux-ci peuvent varier d'un pays à un autre. Les vaccins contre l'hépatite peuvent aussi être administrés plus tôt puisque les enfants avec SDM sont susceptibles d'être transfusés jeunes.

²⁸ Dans ce dernier cas, on parle de mesures préventives non plus secondaires mais tertiaires (Olney, 1999).

Un suivi serré des enfants avec SDM doit être organisé pour assurer la surveillance clinique, l'adhésion aux mesures préventives et l'éducation continue des enfants et des parents. Ce suivi comporte des visites en clinique spécialisée tous les 2 ou 3 mois jusque vers l'âge de 3 ans et à un rythme adapté à l'évolution clinique par la suite. Des bilans sanguins doivent être effectués de manière régulière et d'autres examens complémentaires, comme des échographies cardiaques, abdominales ou transcrâniennes, sont prévus à intervalles réguliers. Enfin, hormis les hématologistes, une gamme étendue de spécialistes intervient, selon l'évolution clinique dans les soins à cette clientèle, notamment les pédiatres, ophtalmologistes, radiologistes, microbiologistes, neuropsychologues, et les obstétriciens. La complexité de la prise en charge implique la collaboration de multiples professionnels de la santé et des services sociaux. C'est pourquoi l'accent a été mis sur une prise en charge globale et sur l'importance d'équipes multidisciplinaires et de centres spécialisés. Ces centres, qui se sont généralement développés en 3^e ligne, sont appelés à interagir avec les professionnels de 1^{re} et 2^e ligne prodiguant les soins requis en cas d'urgence, ainsi qu'avec divers services sociaux et éducatifs. Au sein des équipes multidisciplinaires, des infirmières spécialisées et des travailleurs sociaux peuvent jouer un rôle primordial dans la coordination des services, mais des formules organisationnelles en réseau, dans lesquelles des services plus décentralisés et plus proches de la 1^{re} ligne assument davantage de responsabilités, sont aussi une option.

Si le SDM demeure une maladie aiguë et le plus souvent grave du jeune enfant, il se décline également de plus en plus comme une maladie chronique de l'adulte. La variabilité de l'expression clinique est toutefois importante de sorte qu'on peut parler d'un véritable spectre de la maladie dans lequel on reconnaît l'influence du génotype, mais aussi d'autres facteurs génétiques et environnementaux. Les données épidémiologiques et cliniques demeurent toutefois sous-optimales malgré l'existence de programmes de dépistage depuis plusieurs décennies. Compte tenu des besoins multiples des enfants et des familles touchées par le SDM, l'organisation adéquate des services préventifs, thérapeutiques et psychosociaux représente un défi de taille.

2 PROBLÉMATIQUE ET MÉTHODOLOGIE

2.1 POINTS SAILLANTS DE LA PROBLÉMATIQUE ET CHOIX EN MATIÈRE DE DÉPISTAGE

Le SDM entraîne des conséquences sérieuses, à la fois des complications aiguës potentiellement létales pouvant survenir dès les premiers mois de vie et des complications chroniques affectant la qualité et l'espérance de vie. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a enjoint les États membres à développer des programmes intégrés de prévention et de prise en charge de la drépanocytose qui soient adaptés au contexte (OMS, WHA59.20, 2006). Le dépistage fait partie des mesures envisageables, mais celui-ci peut prendre la forme d'un dépistage anténatal (DAN) ou d'un DN. Le DAN vise à identifier les couples porteurs hétérozygotes qui sont à risque d'avoir un enfant avec SDM²⁹. Le dépistage des porteurs devrait idéalement se faire avant la grossesse³⁰, mais en pratique c'est généralement lors d'une grossesse que la population en âge de procréer est susceptible d'entrer en contact avec le système de santé et de se voir proposer ce type de dépistage. Avec le DN, les bénéfices escomptés concernent la prévention des complications aiguës précoces pour le nouveau-né atteint, avec un impact potentiel sur la mortalité précoce et sur les séquelles de ces complications. Des bénéfices secondaires en matière de choix reproductifs reviennent en premier lieu aux parents, s'ils envisagent de futures grossesses, et éventuellement, par dépistage en cascade, aux apparentés.

Différents États ont opté pour différentes formes de dépistage, privilégiant tantôt le DAN, tantôt le DN. De nombreux pays n'ont pas de politique officielle à l'égard du dépistage du SDM. Seul le Royaume-Uni a opté pour un programme intégré de DAN et DN. Aussi bien le DAN que le DN peuvent être offerts de façon universelle ou de façon ciblée aux sous-groupes de la population présentant la prévalence la plus élevée. Le DAN est souvent offert de manière ciblée dans le cadre des soins obstétricaux alors que le DN, généralement implanté comme un projet pilote ou un programme de santé publique, est tantôt ciblé, tantôt universel, selon les pays. Le mandat confié à l'INSPQ contraint les alternatives à envisager et la nature des preuves à considérer. En effet, l'option du DAN ou d'un programme intégré de DAN et de DN ne fait pas partie des alternatives considérées. Le fait que les associations professionnelles canadiennes de gynécologie-obstétrique et de génétique aient émis des lignes directrices préconisant le DAN ciblé a en principe une influence sur la pertinence et l'efficacité du DN (Langlois, 2008). Cependant, il n'y a pas, à notre connaissance, de données sur l'adhésion effective des obstétriciens du Québec à ces recommandations.

Par ailleurs, même si la raison d'être du DN est le diagnostic précoce des SDM, les techniques de dépistage révèlent la présence de plusieurs variantes structurelles de l'hémoglobine mais aussi la présence de certaines formes de thalassémies. Toutes les variantes dépistées n'ont pas la même portée d'un point de vue de santé publique (Wajcman, 2001), ni même de signification clinique. De plus, toutes les conditions identifiées

²⁹ Le DAN procède souvent de manière séquentielle, avec un dépistage de porteur chez la femme enceinte suivi, si elle est trouvée porteuse hétérozygote d'une variante cliniquement significative, du dépistage de porteur chez le père. Si les deux membres du couple s'avèrent porteurs, ils peuvent bénéficier d'un conseil génétique et peuvent opter pour un DPN. Cette situation implique toutefois des contraintes de temps serrées.

³⁰ Le dépistage préconceptionnel, c.-à-d. le dépistage du statut de porteur chez un couple en âge de reproduction mais avant la grossesse, offre le plus de choix reproductifs.

ne bénéficient pas au même titre d'un diagnostic précoce. L'évaluation des bénéfices et des risques devrait par conséquent tenir compte de l'hétérogénéité des conditions détectées. Certains rapports d'évaluation affirment qu'il n'y a pas de raison de procéder au DN des β -thalassémies (Health Council of the Netherlands, 2005; Davies, 2000); certains programmes de DN élargissent néanmoins leurs objectifs pour y inclure le dépistage des β -thalassémies majeures et parfois de certaines α -thalassémies (Lorey, 2000; Pass, 2006). Indépendamment des objectifs, des politiques peuvent exister en faveur de la divulgation d'un diagnostic présumé de β -thalassémie majeure ou d'autres conditions ayant ou non des implications cliniques pour le nouveau-né. Le mandat d'évaluation confié à l'INSPQ exclut les considérations relatives aux thalassémies. Or, en faisant abstraction du fait que de tels résultats peuvent être générés par un programme de DN mis sur pied pour le SDM, il devient difficile de jauger de l'ensemble des implications du DN sur le système de santé en aval comme des efforts d'information à fournir en amont.

Les choix en matière de dépistage du SDM sont donc multiples. Les contraintes résultant de la formulation du mandat font en sorte que l'ensemble des options n'a pas été considéré. Cependant, même en ce qui a trait au DN, des choix devront être faits le cas échéant, notamment entre une approche universelle ou ciblée. Ce type de choix repose sur un ensemble de considérations, dont la prévalence à la naissance et sa distribution régionale mais également les questions d'efficacité et les enjeux éthiques, par exemple. La pertinence de divulguer des résultats dits fortuits devrait aussi être examinée avant de prendre la décision d'implanter un DN. En effet, ces questions ont également des implications éthiques et organisationnelles qui influencent en bout de ligne la capacité de maximiser les bénéfices et de minimiser les risques dans un contexte donné. Une recension des enjeux éthiques et organisationnels soulevés dans la littérature examinée est présentée dans ce rapport. Toutefois, certaines questions d'ordre éthique ou juridique concernant le DN plus largement, et pas uniquement le DN pour le SDM, n'ont pas été abordées ici.

2.2 « LOGIQUE » DU DN ET DÉMARCHE ANALYTIQUE

Comme toute forme de dépistage, le DN du SDM vise à établir précocement le diagnostic pour pouvoir intervenir plus tôt dans l'espoir d'influencer favorablement le pronostic. Ce « cheminement de causalité » de l'intervention peut être schématisé sous la forme d'un modèle logique. Tel qu'illustré dans la figure 1, le modèle logique permet de différencier le programme de dépistage³¹ de ses composantes. L'amélioration du pronostic des nouveau-nés avec SDM étant le principal objectif et le principal bénéfice escompté du DN, c'est selon cette même logique qu'ont été analysées et présentées les preuves concernant les bénéfices potentiels du DN, en distinguant les études traitant des effets du DN globalement de l'évidence fragmentée, selon les segments du cheminement de causalité³². La revue des

³¹ Un programme de dépistage de santé publique comprend plusieurs activités de laboratoire, cliniques et de gestion dont il sera davantage question dans la section 6.2. Un cadre conceptuel plus large du dépistage génétique est disponible ailleurs (Andermann, 2010).

³² Le modèle logique présenté ici vise avant tout à expliciter la démarche d'évaluation des preuves relatives aux bénéfices potentiels d'un DN. C'est pourquoi ce modèle ne détaille pas chacune des étapes procédurales que nécessite la mise en œuvre d'un programme de dépistage. L'élaboration d'un modèle opérationnel plus précis peut bien entendu être utile en vue de la planification et de l'implantation d'un projet pilote ou d'un programme.

données probantes porte par conséquent sur l'efficacité des programmes de DN, sur l'efficacité des mesures préventives et des traitements précoces, et sur la performance des tests de dépistage. Ces questions sont au cœur des critères traditionnels du dépistage (Wilson & Jungner, 1968). L'arrimage entre les tests de dépistage et les interventions subséquentes a été examiné de façon plus explicite que ne l'exigent les critères traditionnels. En effet, à défaut de preuves empiriques d'une instauration plus précoce des interventions, l'arrimage entre ces deux segments du modèle logique pourrait constituer le maillon faible de la chaîne causale et ainsi limiter la force de l'évidence. Enfin, les études avec modélisation d'impact ou modélisation économique ont été analysées en portant une attention particulière à la nature des données fragmentées qu'elles combinent et aux hypothèses sur lesquelles elles reposent.

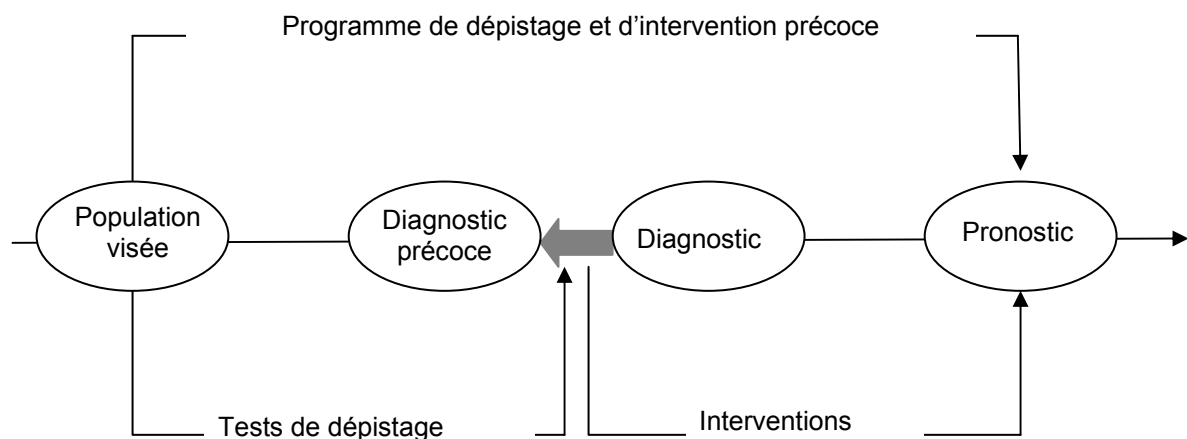


Figure 1 **Modèle logique du dépistage**

Ce modèle montre que l'effet d'un programme intégré de dépistage et d'intervention précoce sur le pronostic passe par un diagnostic précoce qui permet l'instauration plus précoce de l'intervention susceptible de modifier le pronostic. La flèche vers la gauche dénote le déplacement dans le temps du diagnostic. L'effet d'un programme intégré de dépistage et d'intervention précoce peut être apprécié dans son ensemble tel que schématisé dans la partie supérieure du graphique; alternativement, les effets distincts des tests de dépistage et des interventions subséquentes peuvent être considérés de manière séquentielle tel qu'illustré dans la partie inférieure du schéma.

L'appréciation de l'utilité du DN exige la considération des bénéfices mais aussi des risques potentiels liés à la mise en œuvre d'un programme de DN, aux tests de dépistage ou aux interventions. Une recension des risques et des enjeux éthiques, sociaux et organisationnels a été effectuée à partir de la littérature concernant l'expérience accumulée avec ce type de dépistage et à partir d'un survol des politiques et lignes directrices émises à cet égard.

2.3 MÉTHODOLOGIE

2.3.1 Revue de littérature

Recherche bibliographique

La recherche bibliographique comportait trois volets. La stratégie de recherche principale visait à retracer la littérature publiée au cours des 15 dernières années concernant le DN du SDM et des hémoglobinopathies. Cette stratégie, détaillée dans le tableau 2.1 de l'annexe 2, comportait trois catégories de mots-clés relatifs aux maladies visées, au dépistage et à la

période néonatale ou infantile, respectivement. Trois bases de données, Pubmed, Embase et la Cochrane Library, ont été exploitées. Aucune restriction sur le type d'article n'a été appliquée, mais seules les publications en anglais et en français ont été retenues. La période couverte s'échelonnait de 1996 à fin avril 2009.

Une stratégie de recherche additionnelle a été utilisée en vue de compléter la recherche sur la performance des tests de dépistage, et en particulier pour retracer les études comparatives entre techniques différentes qui n'auraient pas été effectuées dans un contexte de DN. Seule la base de données Pubmed a été exploitée à cette fin, sans restriction sur la date ni sur la langue de publication. Cette stratégie figure dans le tableau 2.2 de l'annexe 2. Hormis les mots-clés pour les maladies d'intérêt et pour les caractéristiques de performance des tests, quatre catégories de mots-clés ont été retenues pour décrire les techniques de dépistage d'intérêt.

Enfin, une recherche de la littérature grise a été entreprise dans Internet pour retracer les guides ou normes de pratique, les recommandations ou prises de position et les politiques émises à l'égard du DN des SDM ou des hémoglobinopathies en général. L'objectif était également de vérifier si toutes les revues systématiques ou rapports d'évaluation des données probantes avaient été identifiés. Le tableau 2.3 de l'annexe 2 reprend la liste des sites consultés, parmi lesquels figurent des sites d'institutions internationales, de sociétés professionnelles en hématologie, génétique, obstétrique, pédiatrie et biologie clinique, ainsi que de centres dédiés au DN. Des bases de données spécialisées en évaluation des technologies ou en guides de pratique ont également été consultées, tout comme des sites d'associations de parents ou patients dédiés aux hémoglobinopathies. Cette recherche a été complétée en juin 2009.

Sélection, extraction et analyse des données

La lecture des titres et résumés a conduit à une première étape de sélection et de classification des articles selon leur pertinence potentielle pour les différentes sections délimitées ci-dessus suivant le modèle logique du dépistage. En cas d'incertitude, l'article était commandé et examiné. La liste de références des articles sélectionnés était scrutée pour retracer les articles clés plus anciens. Les articles traitant exclusivement des thalassémies n'étaient pas retenus. La revue des bénéfices potentiels du DN visant à identifier les meilleures preuves disponibles, la hiérarchie des preuves épidémiologiques a, pour chaque section, régi la séquence d'analyse des preuves. Comme la recherche bibliographique n'était pas limitée à une catégorie particulière de devis, une seconde étape de sélection a eu lieu après lecture et évaluation de la qualité des preuves.

Dans tous les cas, les revues systématiques ont d'abord été considérées. Pour ce qui est de l'évidence portant sur l'ensemble du cheminement de causalité, les études expérimentales et de cohorte mais également les études longitudinales et de tendance ont été examinées. Des revues systématiques des données probantes étant disponibles sur l'efficacité des mesures préventives, les articles primaires n'ont pas été analysés sauf exceptions. En ce qui a trait à la performance des tests de dépistage, les études comparatives entre deux techniques étaient ciblées. Ont également été retenues les études réalisées dans un contexte de DN pour lesquelles le nombre de résultats faux positifs ou négatifs pouvait être estimé grâce à une source d'information alternative fiable. Les études de coût-efficacité étaient incluses mais

non les études de coûts. Les études descriptives sur des projets ou programmes de dépistage étaient retenues en vue de documenter les pratiques de dépistage en vigueur en Europe et en Amérique du Nord. Des articles de revues narratives récents étaient examinés pour alimenter les informations générales sur le SDM et pour enrichir l'analyse des politiques en ce qui a trait aux enjeux éthiques, sociaux et organisationnels. À cet égard, les revues systématiques et les études primaires retracées par la stratégie de recherche bibliographique étaient également retenues, mais une recherche spécifique sur ces enjeux n'a pas été effectuée.

La sélection et l'extraction des données n'ont pas été effectuées en double puisqu'un seul chercheur a assumé la préparation de ce rapport. Toutefois, la qualité des preuves ayant trait aux bénéfices du DN a été discutée point par point avec les membres du groupe scientifique, en portant une attention particulière à la pertinence des contrastes selon les segments du modèle logique et à la probabilité de biais selon les plans d'étude. Compte tenu de la nature et de l'hétérogénéité des données, aucune combinaison quantitative de données n'a été effectuée. Les résultats des méta-analyses existantes ont toutefois été discutés.

2.3.2 Analyse du contexte

Une analyse sommaire du contexte régional au regard des pratiques de DN en vigueur au Québec et de l'organisation des services offerts aux familles touchées par le SDM a été effectuée dans le cadre du présent travail. Le comité consultatif, où siégeait au moins un représentant de chaque centre hospitalier universitaire (CHU) québécois, a contribué l'essentiel de la description qualitative de la situation. Une entrevue avec deux spécialistes, l'un en milieu pédiatrique, l'autre en milieu adulte, a permis d'approfondir certaines questions sur les services en place et les besoins de la clientèle³³. De plus, nous avons eu accès aux propositions en matière de dépistage et d'organisation de centres de référence pour les hémoglobinopathies mises de l'avant au début des années 2000 par plusieurs chercheurs et cliniciens³⁴. Par ailleurs, une enquête auprès de 28 centres hospitaliers de différentes régions du Québec avait été réalisée au préalable par l'INSPQ sur les pratiques de DN³⁵. Une analyse exploratoire des banques de données médico-administratives disponibles à l'INSPQ a porté sur le nombre d'hospitalisations et de décès enregistrés avec un diagnostic de SDM. Enfin, une estimation de la prévalence à la naissance et de la répartition géographique des cas attendus de SDM et de porteurs hétérozygotes a été réalisée sur la base des données démographiques et de résultats de projets locaux de dépistage, en tenant compte des difficultés méthodologiques rencontrées pour ce type de projections ailleurs dans le monde. Les détails méthodologiques sont présentés dans le chapitre 4.4.

³³ Nancy Robitaille, communication personnelle, 28 mai 2009; Denis Soulières, communication personnelle, 31 août 2009.

³⁴ Projet pluridisciplinaire de dépistage des anémies falciformes. E. Delvin et S. Barette en collaboration avec H. Hume, S. Abisch, D. Avar, Y. Bonny, C. Sriver, F. Kaplan, M. Lajoie, G. Mitchell, W. Sanon et D. Soulières. Novembre 2003. Projet en implantation : Dépistage des anémies falciformes et autres hémoglobinopathies au CHUM. D. Soulières en collaboration avec les docteurs Sutton et Jean. Février 2002. Projet de développement « Programme national clinique d'évaluation, de suivi et de traitement des patients atteints d'hémoglobinopathies et de thalassémies ». D. Soulières et J. Brodeur. Octobre 2001.

³⁵ Pertinence du DN de l'anémie falciforme et autres syndromes drépanocytaires majeurs au Québec : Document de travail préparé pour l'INSPQ par Nathalie Laflamme et collaborateurs, août 2008.

3 SURVOL DES POLITIQUES, RECOMMANDATIONS ET PRATIQUES

3.1 SURVOL HISTORIQUE DES PRINCIPALES POLITIQUES ET RECOMMANDATIONS

Plusieurs institutions internationales se sont prononcées sur l'importance des hémoglobinopathies et sur les besoins des populations concernées par ces conditions. Dans une résolution du mois de mai 2006 (OMS, WHA59.20, 2006), la Cinquante-neuvième Assemblée mondiale de la Santé invitait les États membres dans lesquels la drépanocytose est un problème de santé publique à concevoir et mettre en œuvre des programmes nationaux intégrés et complets de prévention et de prise en charge de la drépanocytose. De tels programmes visent à réduire l'incidence, la morbidité et la mortalité liées à la drépanocytose. Une approche globale est préconisée, et la planification doit considérer ensemble la prévention et le conseil, le dépistage et le traitement précoce, la surveillance et la recherche, et l'éducation communautaire (OMS, A59/9, 2006). L'importance des partenariats avec les organisations de parents ou de malades est également mise de l'avant (OMS, EB118.R1, 2006). Aucune recommandation spécifique n'est formulée à l'égard du DN ou du DAN. S'il est reconnu que le DN permet l'instauration précoce de mesures préventives simples, il est aussi souligné que l'impact sur la morbidité et mortalité ne pourra se concrétiser que si des services appropriés d'urgence, de première ligne et de prise en charge globale sont accessibles et bien organisés (OMS, A59/9, 2006). Le choix des modalités d'intervention à privilégier doit donc, selon l'OMS, être adapté à la situation socioéconomique, à celle du système de santé et au contexte culturel (OMS, WHA59.20, 2006). L'UNESCO³⁶ et l'Assemblée générale des Nations Unies³⁷ ont reconnu la drépanocytose respectivement comme une priorité et un problème de santé publique.

En Amérique du Nord, une conférence consensus a été convoquée par les National Institutes of Health (NIH) en 1987, soit un an après la publication des résultats d'un essai clinique randomisé sur l'efficacité de l'antibioprophylaxie à réduire l'incidence des infections invasives pneumococciques chez les enfants de moins de trois ans avec anémie falciforme (Gaston, 1986). La conférence consensus se prononcera en faveur du DN universel, sans fournir d'autres références à l'appui, mais en précisant que le DN permet un diagnostic précoce et par conséquent l'instauration précoce de mesures préventives (NIH, 1987). Les bénéfices sont perçus comme étant tellement importants qu'un DN obligatoire, inscrit dans la législation de chaque État américain, est recommandé au terme de la conférence consensus. L'option d'un DN ciblé n'est toutefois pas entièrement exclue pour les États comptant une très faible proportion de personnes à risque. L'importance d'inscrire le DN dans un continuum de services est mise de l'avant, ce continuum comprenant également le DAN et une prise en charge globale. L'organisation d'une telle prise en charge globale, offerte idéalement par des équipes multidisciplinaires dans des centres spécialisés ou sous forme de réseaux impliquant les services primaires et tertiaires, devrait être en place avant la mise en œuvre du DN. La liste des sujets de recherche recommandés démontre en même

³⁶ UNESCO. Résolution de la 33^e session de la Conférence générale de l'Unesco. 19 octobre 2005. www.unesco.org.

³⁷ ONU, Assemblée générale des Nations Unies, 63^e session, Résolution A/RES/63/237, 22 décembre 2008. www.un.org.

temps que de nombreuses questions relatives à la performance des tests de dépistage, aux protocoles de prise en charge, à l'organisation optimale des services et aux modalités éducatives et de conseil génétique demeurent non résolues (NIH, 1987).

Tel qu'il est décrit dans le chapitre 5.2, une recension des données probantes ne sera produite qu'en 1993 (AHCPR Sickle Cell Disease Guideline Panel, 1993), et ce rapport servira d'assises aux recommandations de la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) en 1996 et à celles du Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique en 1994 (Goldbloom, 1994; USPSTF, 1996). Alors que les conclusions du rapport de l'Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) favorisaient le DN universel, le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique conclut que les preuves sont suffisantes pour recommander le DN ciblé et le DAN ciblé, le DN universel pouvant être justifié selon les caractéristiques démographiques de la population (Goldbloom, 1994). Le premier document de l'USPSTF favorisait le DN universel tout en admettant que le DN ciblé peut être indiqué selon la prévalence, les ressources disponibles et les résultats des analyses de coût-efficacité, par exemple (USPSTF, 1996). Une seconde synthèse des données probantes publiée en 2007 par l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) a été effectuée à la demande de l'USPSTF (Lin & Barton, 2007). Les auteurs constatent que la recommandation de l'USPSTF de 1996 en faveur du DN universel n'était pas basée sur une preuve directe d'efficacité du DN, mais bien sur une extrapolation du bénéfice de l'antibioprophylaxie précoce. Leur mise à jour de 2007 n'a pas mis en évidence de nouvelles preuves notables concernant les bénéfices ou les risques du DN. L'USPSTF réitère ses recommandations en faveur du DN universel invoquant une certitude élevée de bénéfices nets (USPSTF, 2007).

Le DN universel est par ailleurs endossé aux USA par plusieurs associations professionnelles, soit dans le cadre de prises de position résultant de travaux de sous-comités spécialisés (AAP, 2002; Kaye, 2006a; ACOG, 2007), soit de consultations d'experts (Watson, 2006). En ce qui a trait au DAN, une directive clinique commune de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada et du Collège canadien des généticiens médicaux recommande le DAN ciblé (Langlois, 2008). Aux USA, le DAN ciblé est recommandé pour le SDM, mais la prescription d'une formule sanguine complète à toutes les femmes enceintes permet, en cas d'anémie microcytaire, de pousser plus loin le dépistage des thalassémies (ACOG, 1996). Les recommandations concernant l'inscription au calendrier vaccinal des vaccins contre le *Streptocoque pneumoniae* et l'*Hémophilus influenzae* sont également susceptibles d'avoir influé sur le pronostic des enfants avec SDM (Yanni, 2009).

Au Royaume-Uni, le Standing Medical Advisory Committee on Haemoglobinopathies émet en 1993 une série de recommandations³⁸ destinées à l'ensemble des acteurs interpellés, des agences gouvernementales aux associations de patients (SMAC, CRD Report 5, 1996). Ce comité préconise le dépistage préconceptionnel ainsi qu'un programme coordonné de DAN pour toutes les hémoglobinopathies. Si la population comporte plus de 15 % de personnes des minorités ethniques à risque de SDM, un dépistage anténatal et néonatal universel devrait être offert; sinon, un dépistage sélectif est considéré approprié. Deux

³⁸ Comme nous n'avons retracé que les recommandations elles-mêmes, nous ne sommes pas en mesure de jauger sur quelles preuves ou arguments celles-ci sont fondées ni comment elles ont été élaborées.

rapports d'évaluation des technologies examineront par la suite si ce seuil de 15 % de personnes des minorités ethniques est justifié sous l'angle de l'efficacité relative du DN universel par rapport au DN ciblé (Zeuner, 1999; Davies, 2000). Cette question sera discutée dans le chapitre 5.5. En 1988, la British Society for Haematology s'était prononcée en faveur du DAN et du DN ciblés des SDM, alors qu'un DAN universel était recommandé pour les thalassémies (Br Soc Haem, 1988). Leurs guides de pratique de 1998 et 2010 portent sur les aspects techniques et organisationnels (Br Soc Haem, 1998; Ryan, 2010).

3.2 SURVOL DES PRATIQUES DE DÉPISTAGE SUR LE PLAN INTERNATIONAL

Aux États-Unis et en Angleterre, le DN a été introduit initialement sur une base régionale, autour de 1970 et de 1980 respectivement, tantôt sous forme de DN ciblé, tantôt de DN universel. Les politiques et recommandations révisées ci-dessus n'ont pas toutes eu le même poids. Après la conférence consensus du NIH en 1987, le dépistage universel s'est progressivement généralisé au cours des années 1990 aux États-Unis. En Angleterre et au Pays de Galles par contre, les recommandations initiales ne furent pas suivies et l'engagement fut pris en 2000 d'instaurer un programme combiné de DAN et de DN pour le SDM et les thalassémies. À partir de 2003, un programme combiné de DN universel et de DAN ciblé fut implanté graduellement sur trois à cinq ans en capitalisant sur l'expertise et les structures déjà en place (Streetly, 2009; NHS, 2009c). L'implantation en Écosse et en Irlande du Nord n'a pas suivi le même parcours³⁹. Le programme responsable de la mise en œuvre du dépistage, le NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, a développé une série de guides de pratique concernant la prise en charge clinique (NHS, 2006b) et de standards concernant le volet laboratoire (NHS, 2009a) et les aspects organisationnels du dépistage (NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, Standards for the Linked Antenatal and Newborn Screening Programme, 2006). Une concertation avec la société britannique d'hématologie fait en sorte que les protocoles de laboratoire mis de l'avant par le programme du National Health Service (NHS) sont cohérents avec les recommandations de l'association professionnelle (NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, Handbook for laboratories, 2009; Ryan, 2010).

En France, les premiers projets pilotes de DN ont vu le jour dans les années 1980 dans les départements et territoires d'outre-mer sous forme de DN universel et en France métropolitaine sous forme de DN ciblé. En 1996, le dépistage du SDM a été intégré au programme national de DN et s'est progressivement étendu à l'ensemble du territoire sur environ quatre ans (Bardakdjian-Michau, 2009). En France métropolitaine, le DN demeure ciblé avec une définition précise des régions d'origine considérées à risque. La Haute Autorité de Santé (HAS) a élaboré un guide de pratique complet en 2005 (HAS, 2005).

³⁹ Un programme de DN devrait débuter en Irlande du Nord et en Écosse en 2010 ou 2011. Le DAN serait introduit de manière concomitante en Écosse alors qu'aucune politique ne semble avoir été élaborée concernant le DAN en Irlande du Nord (UK screening Portal, www.screening.nhs.uk, consulté le 21 avril 2010).

Les Pays-Bas et l'Ontario ont introduit le DN universel en 2007 et 2006, respectivement (Giordano, 2009; Miller, EJHG, 2010). En Colombie-Britannique, l'implantation du DN du SDM est récente⁴⁰. Au Brésil, des programmes régionaux de DN existent depuis le début des années 1990 (Brandelise, 2004; Fernandes, 2010). Un programme national de DN universel a été lancé en 2001⁴¹ et le gouvernement fédéral a recommandé l'ajout du SDM en 2005⁴². L'implantation de ces programmes procède à un rythme variable selon les régions. Dans d'autres pays, des programmes régionaux existent sans qu'une politique nationale ait été mise de l'avant. C'est le cas de la Belgique et de l'Espagne, par exemple (Gulbis, 2009; Manu Pereira & Vives Corrons, 2009). En Belgique, les discussions avec les autorités nationales concernent non pas l'extension du DN, mais bien la faisabilité d'implanter un DAN. Le Portugal a opté en 2004 pour un dépistage des porteurs hétérozygotes en préconceptionnel ou en anténatal⁴³. En Australie, le dépistage préconceptionnel ou anténatal ciblé est privilégié⁴⁴. Pour la Human Genetics Society of Australasia, le DN des hémoglobinopathies peut être justifié ou non selon le contexte régional (HGSA, 2004).

La diversité des pratiques ne résulte pas seulement de la variabilité des politiques en matière de DN universel ou ciblé et de DAN, mais se manifeste également au niveau des choix technologiques et organisationnels. Au chapitre des techniques de dépistage, l'IEF et le HPLC demeurent les tests de dépistage le plus souvent utilisés en première intention. En Angleterre, 10 laboratoires de DN sur 13 utilisent le HPLC en première intention et l'IEF en seconde intention (Streetly, 2009). En 2009, 41 États américains avaient recours à l'IEF en première intention et 10 au HPLC selon les données recueillies par le National Newborn Screening and Genetics Resource Center⁴⁵. L'IEF est utilisé en France et en Belgique alors que le HPLC est utilisé aux Pays-Bas (Bardakdjian-Michau, 2009; Gulbis, 2009; Giordano, 2009).

Les pratiques en matière de divulgation des résultats et des services offerts aux familles des nouveau-nés porteurs hétérozygotes divergent également. En Angleterre, le développement de politiques à cet égard et l'organisation des services sont confiés aux soins des autorités régionales alors que le programme national tend à s'impliquer dans la majorité des choix et directives organisationnelles. La récente étude de Kai et collaborateurs mettait en relief la variabilité considérable des modalités de communication des résultats (par lettre, téléphone ou en personne) et des professionnels concernés. Selon les régions, des ressources spécialisées en hématologie ou génétique, dont des conseillers spécialement formés, ou des

⁴⁰ www.bcchildren.ca/Services/specializedPediatrics/NewbornCare/newbornScreeningProgram/, consulté le 21 avril 2010.

⁴¹ <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm>.

⁴² <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/GM/GM-1391.htm>.

⁴³ Les lignes directrices officielles de 2004 concernant la prévention des hémoglobinopathies majeures (SDM et β -thalassémies) misent sur la réalisation d'une formule sanguine à l'occasion du planning familial ou en début de grossesse, avec une analyse des fractions de l'Hb selon les résultats de la formule sanguine et selon la région d'origine du couple (Ministère de la Santé, Circulaire n° 18/DSMIA du 7 septembre 2004, consultée le 5 août 2010 à www.dgs.pt/). Il n'y a pas de programme ou de politique nationale de DN (J. Lavinha, communication personnelle du 28 juin 2010).

⁴⁴ Barlow-Stewart K, Emery J, Metcalfe S (éd.). Genetics in Family Medicine: The Australian Handbook for General Practitioners. Commonwealth of Australia, 2007. www.nhmrc.gov.au.

⁴⁵ National Newborn Screening and Genetics Resource Center. www2.uthsca.edu/nnsis, consulté le 11 novembre 2009.

professionnels de première ligne, dont des *health visitors*, pouvaient être appelés à remplir ces fonctions (Kai, 2009). Aux États-Unis, une enquête réalisée en 2007 auprès des coordinateurs des programmes de DN dans chaque État révélait également une variabilité importante des pratiques (Kavanagh, 2008). Les familles étaient informées directement dans 37 % des programmes, et l'information était le plus souvent également transmise à l'hôpital ayant soumis l'échantillon ou aux professionnels de santé de première ligne. Selon les données présentées dans le site du National Newborn Screening and Genetics Resource Center, le suivi proposé variait également selon les États, allant de l'offre de counselling et de tests aux familles sur demande dans un centre désigné, à la suggestion d'une confirmation des résultats sans disponibilité de ressources spécialisées à cet effet.

Ce survol des politiques et pratiques montre que l'implantation du DN s'est faite de façon très différente selon les régions et que l'impact et l'interprétation des données probantes sont susceptibles d'avoir varié selon les processus décisionnels. Dans le chapitre 5, les principales données sur lesquelles ces décisions étaient fondées seront passées en revue.

4 CONTEXTE QUÉBÉCOIS

4.1 SURVOL DES PRATIQUES DE DÉPISTAGE NÉONATAL AU QUÉBEC

En l'absence de programme de santé publique de DN du SDM, des projets de dépistage ont vu le jour à l'initiative des professionnels de la santé dans diverses institutions montréalaises. Un projet pilote de DN d'une durée limitée a eu cours à l'Hôpital de Montréal pour enfants du CUSM à la fin des années 1980 (Yorke, 1992) tandis que le DN ciblé instauré en 1988 au Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine est encore en vigueur (Robitaille, 2006). À l'Hôpital Saint-Luc du CHUM, un DN universel est en place depuis 2002.

Dans le cadre du projet pilote à l'Hôpital de Montréal pour enfants du CUSM, le dépistage a été offert aux mères accouchant entre août 1987 et juillet 1988. À l'époque, le dépistage reposait sur l'électrophorèse, une technique dont les limites comme outil de dépistage ont par la suite été décrites (Githens, 1990). Au total, 2 779 nouveau-nés ont participé au DN, soit 78,7 % de la population admissible, et un enfant avec anémie falciforme a été identifié (Yorke, 1992). Un nouveau prélèvement pour confirmation n'a été reçu que pour 51 % des 95 enfants chez qui l'analyse initiale révélait une variante de l'Hb ou une possible α -thalassémie. Un résultat Hb AC s'est avéré un faux positif, ces problèmes étant plus nombreux pour les α -thalassémies. Une information sur l'origine ethnique ou géographique a été obtenue dans 68 % des cas. L'allèle Hb S fut trouvé dans la population originaire d'Afrique subsaharienne mais aussi d'Amérique centrale et du pourtour méditerranéen. Les auteurs soulignent les défis organisationnels liés à la confirmation de toutes les anomalies décelées, la nécessité de tenir compte de la stratification de la population dans la planification et l'importance d'informer adéquatement la communauté si on veut obtenir une meilleure participation aux étapes subséquentes au dépistage lui-même. Les données de cette étude ne seront pas prises en compte pour l'estimation de la prévalence au Québec.

Au CHU Sainte-Justine, un DN ciblé est effectué sur sang de cordon. Comme il n'y a pas de protocole standardisé pour recueillir l'information sur l'origine ethnique, l'infirmière en salle d'accouchement détermine de façon ad hoc si l'un des deux parents appartient à un groupe à risque. Initialement, le DN était surtout offert à la population originaire d'Afrique subsaharienne ou des Antilles, mais le DN peut être élargi au besoin à d'autres groupes à risque, en particulier en provenance du pourtour méditerranéen. Les tests de dépistage ont varié au cours du temps, passant de la chromatographie liquide à l'IEF et au HPLC. Une seconde analyse n'est pas effectuée d'emblée sur le même prélèvement, mais les parents des nouveau-nés chez qui un SDM est suspecté sont avertis par l'infirmière du service d'hématologie et un rendez-vous en hématologie leur est proposé avant l'âge de 10 semaines. Les résultats suggestifs d'une possible α -thalassémie ne sont pas divulgués. Initialement, les parents d'enfants porteurs hétérozygotes recevaient cette information par lettre; le conseil génétique et le dépistage en cascade étaient disponibles sur demande. Cette pratique a toutefois été interrompue faute de ressources adéquates.

Un bilan de l'expérience du DN de janvier 1988 au 30 juin 2003 a été publié, et une étude rétrospective des dossiers de la clinique dédiée au SDM a permis de vérifier si des enfants nés au CHU Sainte-Justine au cours de la même période ont échappé au DN (Robitaille, 2006). Comme on peut le constater dans le tableau 5, un total de 72 cas de SDM ont été identifiés sur 9 619 nouveau-nés testés, ainsi que 1 496 porteurs hétérozygotes. Tous les SDM ont été confirmés, mais six enfants avec SDM nés au CHU Sainte-Justine n'ont pas été décelés et n'ont été vus à la clinique dédiée au SDM qu'à un âge médian de 12 mois⁴⁶. Cette situation était attribuable à des résultats faux négatifs (FN) dans trois cas, à un prélèvement non conforme dans un cas et à l'absence de prélèvement dans deux cas d'asphyxie néonatale et de césarienne respectivement. Compte tenu du plan d'étude, la possibilité d'autres faux négatifs qui n'auraient pas été référés ultérieurement au CHU Sainte-Justine ne peut être exclue. Par ailleurs, le nombre d'enfants admissibles, la proportion de participants et le nombre de prélèvements non conformes ou non concluants ne sont pas connus. Des données plus récentes n'ont pas été publiées (Robitaille, 2006). Des 72 enfants avec SDM identifiés, 69 (93,1 %) se sont prévalus des services de la clinique multidisciplinaire dédiée au SDM dès l'âge de 10 semaines, ce qui a permis l'instauration précoce du traitement prophylactique à la pénicilline. Les cinq autres ont été redirigés en hématologie pédiatrique par leur médecin traitant ou par le service d'urgence pédiatrique de l'hôpital par la suite.

Tableau 5 Résultats du DN au CHU Sainte-Justine et à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM

Hôpital Période	Type de DN	Nombre de nouveau-nés	Résultats	
Sainte-Justine^a 1988-2003	Ciblé	9 619	Hb SS Hb SC	37 (+ 3 FN) 35
			Hb AS Hb AC	1 012 (- 2 FN) 386
			Hb CC	7
Saint-Luc^b (CHUM) 2006-2008	Universel	7 840	Hb SS Hb SC	8 1
			Hb AS Hb AC	141 32

^a Les données extraites de la publication de 2006 présentées ici seront corrigées pour le calcul de la prévalence du SDM au Québec en fonction des résultats faux négatifs rapportés par les auteurs (Robitaille, 2006) (voir tableau 7).

^b Les données nous ont été transmises par le responsable du laboratoire à l'Hôpital Notre-Dame du CHUM, le docteur D. Soulières.

Un DN universel a débuté en 2002 à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM, et les analyses sur sang de cordon sont effectuées par HPLC au laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Notre-Dame du CHUM. Une seconde analyse n'est pas effectuée sur le prélèvement initial. Les résultats des analyses sont transmis à l'infirmière responsable de la pouponnière de l'Hôpital Saint-

⁴⁶ Ces enfants ont été vus en clinique entre l'âge de 3,5 mois et de 6,3 ans. Deux d'entre eux ont été testés dans le cadre d'un dépistage en cascade alors que les quatre autres étaient hospitalisés pour des complications aiguës et avaient présenté des symptômes auparavant.

Luc du CHUM au moyen d'un système de fax nécessitant un accusé de réception, et le rapport formel de l'analyse est par la suite inséré au dossier de l'enfant. Pour tout diagnostic présomptif de SDM, l'infirmière informe le pédiatre responsable, qui prend contact avec les parents et leur remet une demande de consultation en hématologie pédiatrique au CHU Sainte-Justine ou à l'Hôpital de Montréal pour enfants du CUSM, où l'on procèdera à la confirmation diagnostique et où l'on amorcera le suivi. Aucune publication n'est disponible concernant le dépistage de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM, mais les données du laboratoire pour les années 2006 à 2008 inclusivement nous ont été communiquées tel qu'illustré dans le tableau 5 (D. Soulières, communication personnelle, 31 août 2009). Des 7 840 nouveau-nés testés en trois ans, 9 enfants avec SDM ont été identifiés ainsi que 173 porteurs Hb AS ou Hb AC⁴⁷. La communication des résultats de porteurs aux parents est laissée à la discrétion des pédiatres de la pouponnière de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM⁴⁸. La participation au dépistage semble virtuellement complète. Aucune information en provenance des centres assumant le suivi des enfants avec SDM n'ayant été jumelée à ces données, il ne s'avère pas possible de déterminer le nombre de résultats faux positifs ou négatifs.

Une enquête⁴⁹ concernant les pratiques de DN des SDM au Québec avait été réalisée en 2006. Vingt-huit hôpitaux⁵⁰, répartis dans neuf régions socioadministratives, avaient été approchés. Une forme de DN ciblé avait cours dans 18 hôpitaux, mais une variabilité importante était notée en ce qui a trait à la population ciblée, aux tests utilisés et aux procédures d'information des parents, du consentement et de communication des résultats. Cette enquête a révélé que le DN du SDM était relativement peu structuré, les modalités étant généralement laissées à la discrétion de chaque médecin de l'établissement. En effet, hormis les situations particulières décrites ci-dessus pour le CHU Sainte-Justine et l'Hôpital Saint-Luc du CHUM, seulement deux autres hôpitaux semblaient disposer de directives ou protocoles à cet égard. La plupart des hôpitaux pour lesquels aucune activité de DN n'était notée se trouvaient dans des régions où la proportion de la population à risque était faible. Aucune information n'a été colligée lors de cette enquête sur le DAN.

4.2 APERÇU DE L'ORGANISATION DES SERVICES

S'il n'y a pas actuellement au Québec de planification provinciale des services spécifiquement dédiés au SDM ou de désignation officielle de centres de référence, des services ont néanmoins été mis en place en réponse aux besoins à l'initiative des

⁴⁷ D'autres variantes ont été décelées, dont six Hb E et deux autres variantes rares potentiellement significatives en présence de Hb S. Aucune Hb D-Punjab ni O-Arab n'a été décelée. Environ 90 à 110 échantillons par an contenaient de l'Hb Bart's. Une étude préliminaire sur 123 échantillons avec Hb Bart's n'a pas permis d'identifier un seuil de pourcentage d'Hb Bart's pour distinguer entre les enfants présentant une, deux ou trois délétions, seuls les derniers présentant une hémoglobinopathie cliniquement significative (D. Soulières, communication personnelle, 31 août 2009).

⁴⁸ Un dépliant explicatif du dépistage est remis aux parturientes en salle d'accouchement, dans lequel on spécifie qu'on communiquera avec elles si l'enfant est atteint ou porteur d'une hémoglobinopathie.

⁴⁹ Pertinence du dépistage néonatal de l'anémie falciforme et autres syndromes drépanocytaires majeurs au Québec. Document de travail préparé pour l'INSPQ par Nathalie Laflamme et collaborateurs. août 2008.

⁵⁰ Ces hôpitaux avaient été retenus sur la base du nombre de naissances annuelles et, au total, couvraient 78,3 % des naissances vivantes enregistrées en 2003. Un questionnaire structuré avait été conçu et une information complète ou partielle avait été obtenue pour 27 hôpitaux.

hématologistes. Selon les membres du comité consultatif, les principales cliniques spécialisées dans la prise en charge des hémoglobinopathies sont celles du CHU Sainte-Justine et de l'Hôpital de Montréal pour enfants du CUSM en milieu pédiatrique et celles de l'Hôpital Notre-Dame du CHUM et de l'Hôpital Royal-Victoria du CUSM pour les adultes. À l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, un certain nombre de patients seraient également suivis en hématologie pédiatrique. Ailleurs, le volume d'activité serait nettement plus faible de sorte que la clientèle concernée est suivie dans le cadre des services généraux d'hématologie pédiatrique ou adulte. Seule une estimation très grossière du nombre de patients avec SDM actuellement suivis au Québec a pu être réalisée avec l'aide des membres du comité consultatif. Environ 600 à 700 patients seraient connus des services spécialisés, dont 400 à 425 enfants.

Les services à cette clientèle sont donc organisés essentiellement à partir des cliniques d'hématologie, mais ils requièrent la collaboration d'autres professionnels. À titre d'exemple, une petite équipe s'est constituée au CHU Sainte-Justine, incluant entre autres un autre pédiatre et une infirmière spécialisée. Un psychologue et un travailleur social sont également sollicités, mais, comme ils ne sont pas rattachés à l'équipe, leur disponibilité n'est pas garantie⁵¹. Une consultation en ophtalmologie est demandée annuellement après l'âge de cinq ans et, selon l'âge et les manifestations cliniques, des consultations en neuropsychologie peuvent être requises ainsi qu'un ensemble d'examen complémentaires interpellant divers spécialistes⁵². Pour les individus sous programme transfusionnel, un suivi annuel en endocrinologie, hépatologie et en cardiologie est également prévu. La collaboration avec Héma-Québec est particulièrement importante. Lors de la première consultation, un phénotypage érythrocytaire détaillé est demandé en vue de minimiser les risques de développement d'anticorps. Ceci permet en effet une sélection plus judicieuse des produits sanguins dès la première transfusion. De plus, le profil transfusionnel spécifique de ces patients est maintenant accessible dans l'ensemble de la province en cas de besoin.

Une analyse exploratoire des bases de données administratives s'est intéressée aux hospitalisations et aux décès liés au SDM. Entre 1990 et 2007 inclusivement, un diagnostic de drépanocytose⁵³ a été consigné dans la banque de données Med-Écho pour 5 284 hospitalisations correspondant à 741 personnes distinctes âgées de plus de 3 mois. Trente-huit décès ont été recensés entre 1983 et 2006 avec la drépanocytose comme cause principale du décès, dont six sont survenus avant l'âge de trois ans. Selon le groupe scientifique et le comité consultatif, la qualité des données compilées dans Med-Écho ne permet pas d'en tirer de conclusions pertinentes à l'estimation de la prévalence au Québec. D'aucuns pensent d'ailleurs qu'un sous-diagnostic du SDM est vraisemblable. Cette analyse exploratoire ne permet pas non plus de dresser un portrait réaliste de l'utilisation actuelle des services. Une appréciation plus fine de celle-ci serait instructive autant comme point de

⁵¹ N. Robitaille, communication personnelle, 28 mai 2009.

⁵² N. Robitaille et collab. Protocole de suivi des patients avec anémie falciforme. Document interne, Service d'hématologie-oncologie, CHU Sainte-Justine, juillet 2009.

⁵³ De 1975 au 31 mars 2006, la classification internationale des maladies CIM-9 était en vigueur, et les codes 282.5 (drépanocytose latente, incluant la forme hétérozygote Hb AS) et 282.6 (drépanocytose manifeste, incluant entre autres les formes Hb SS, Hb SC, Hb SD et Hb SE) ont été utilisés. Après le 1^{er} avril 2006, le code D57 du CIM-10 a été employé, ce qui correspond aux affections à hématies falciformes ou drépanocytaires.

comparaison advenant de futures modifications à l'offre de services que pour entreprendre d'éventuelles analyses économiques adaptées au contexte régional. Toutefois, cela nécessiterait une analyse préalable des codes diagnostiques utilisés et des codes des principaux actes rapportés dans les dossiers médicaux, ainsi qu'un examen plus détaillé des causes d'hospitalisation et des trajectoires des patients. Les limites actuelles des données disponibles pour le Québec ont motivé quelques hématologistes spécialisés dans la prise en charge des hémoglobinopathies à poser les premiers jalons en vue de mettre sur pied une banque de données cliniques⁵⁴. Une grille de variables à colliger a été montée, pour le suivi autant pédiatrique qu'adulte, et les problèmes d'interface entre les divers systèmes informatiques, incluant celui d'Héma-Québec, sont en train d'être examinés. L'Association d'anémie falciforme du Québec a soutenu financièrement ces travaux préliminaires. La recherche clinique et évaluative serait grandement facilitée à terme par une telle banque de données colligées de manière prospective. Toutefois, une analyse rétrospective plus fine des données hospitalières et médico-administratives paraît souhaitable pour soutenir la démarche décisionnelle et dresser un portrait de la situation actuelle au regard des services et des besoins de la clientèle.

Si l'OMS a attiré l'attention sur le fait que le SDM peut devenir, en raison des migrations, un problème de santé publique dans des pays où la drépanocytose n'est pas endémique au départ, elle reconnaît du même souffle que le manque de données épidémiologiques pertinentes peut entraver une prise en charge efficace et équitable (OMS, WHA59.20, 2006). L'importance de données adéquates de prévalence pour la planification des services vaut pour la conception de programmes nationaux intégrés de prévention et de prise en charge, préconisés par l'OMS, mais vaut également pour l'évaluation de la pertinence et la planification d'éventuels programmes de dépistage.

4.3 DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

L'immigration en provenance des régions où le SDM est endémique a contribué à diversifier le bagage génétique des Québécois et fait en sorte que l'offre de services spécifiques pour les hémoglobinopathies est examinée aujourd'hui. Cependant, l'information colligée par Statistique Canada sur l'immigration récente, voire sur une ou deux générations, ne permet pas de dériver aisément des données sur la proportion de la population québécoise actuelle originaire des régions endémiques. Par contre, depuis le recensement de 1996, une question porte sur le groupe de population auquel le répondant appartient et de cette question est dérivée une variable sur les minorités visibles⁵⁵. Entre le recensement de 2001 et celui de 2006, qui est le dernier en date, environ 193 905 personnes ont immigré au Québec, et la proportion de la population québécoise s'identifiant aux minorités visibles a augmenté de 6,99 % à 8,80 %.

⁵⁴ D. Soulières, communication personnelle, 31 août 2009.

⁵⁵ Conformément à la Loi sur l'équité en matière d'emploi, Statistique Canada considère que « les personnes, autres que les Autochtones, qui ne sont pas de race blanche ou qui n'ont pas la peau blanche » font partie des minorités visibles.

Les tableaux de Statistique Canada sur les minorités visibles sont disponibles pour le Québec par région sociosanitaire (RSS)⁵⁶. Treize catégories y figurent⁵⁷, dont les groupes suivants peuvent être d'intérêt pour les hémoglobinopathies : les personnes originaires d'Afrique subsaharienne (« Noirs »), d'Asie du Sud et d'Asie occidentale, les Arabes, les Latino-Américains et les personnes s'identifiant à plusieurs minorités visibles (« minorités visibles multiples »). L'Asie du Sud comprend les ressortissants de pays comme l'Inde ou le Pakistan, alors que l'Asie occidentale couvre des pays comme l'Iran ou l'Afghanistan. Les personnes originaires d'Asie du Sud-Est ne sont pas véritablement à risque de SDM. Les thalassémies et les formes hétérozygotes composites Hb E/ β -thalassémie, qui se présentent cliniquement comme des thalassémies, y sont par contre fréquentes de sorte que les ressortissants de cette région sont généralement comptabilisés lorsque l'objectif est d'estimer la proportion de la population à risque d'hémoglobinopathies ou de thalassémies. Le Québec compte une immigration importante de plusieurs régions du pourtour méditerranéen qui n'est pas repérée par les questions sur les minorités visibles.

L'origine ethnique n'étant pas notée sur les certificats de naissance et les taux de natalité pouvant varier d'une communauté à une autre, les statistiques sur les minorités visibles établies à partir de l'ensemble de la population ne reflètent pas nécessairement leur distribution chez les nouveau-nés. La distribution des minorités visibles est disponible par tranches d'âge pour le Québec et pour les régions métropolitaines de recensement, dont celle de Montréal⁵⁸. En comptant les personnes originaires d'Afrique subsaharienne (« Noirs »), d'Asie du Sud et d'Asie occidentale, les Arabes, les Latino-Américains et les personnes s'identifiant à plusieurs minorités visibles (« minorités visibles multiples »), 7,11 % de la population québécoise aurait été considérée à risque de SDM en 2006 contre 10,46 % de la population de 0 à 15 ans. Pour la région métropolitaine de recensement de Montréal, le chiffre de 13,19 % s'appliquerait à l'ensemble de la population comparé à 18,70 % pour les jeunes de 0 à 15 ans. Dans les deux cas, les données populationnelles doivent donc être majorées de 45 % pour refléter la situation chez les jeunes.

4.4 ESTIMATION DE LA PRÉVALENCE

4.4.1 Expérience internationale en matière d'estimation de la prévalence

Les efforts déployés sous l'égide de l'OMS pour établir un atlas mondial des hémoglobinopathies remontent au milieu des années 1980. Une révision récente des estimations de prévalence pour chaque pays a été entreprise par Modell et Darlison, qui dirigent le centre collaborateur de l'OMS pour le contrôle communautaire des maladies

⁵⁶ Statistique Canada, Profil des communautés 2006, Recensement 2006. www12.statcan.ca/census-recensement/2006/dp-pd/prof/92-591/search-recherche/ist/page.cfm?Lang=F&GeoCode=24, consulté le 19 juin 2009.

⁵⁷ La variable « Population des minorités visibles » de Statistique Canada comprend les catégories suivantes : « Chinois, Sud-Asiatique, Noir, Philippin, Latino-Américain, Asiatique du Sud-Est, Arabe, Asiatique occidental, Coréen, Japonais, Minorités visibles non incluses ailleurs, Minorités visibles multiples et Non-membre d'une minorité visible ».

⁵⁸ Il est à noter que la région métropolitaine de Montréal ne correspond pas à la RSS de Montréal puisqu'elle comprend les régions administratives de Montréal et de Laval, mais également certains secteurs de la Montérégie, des Laurentides et de Lanaudière. Comme elle intègre trois des plus grandes villes, Montréal, Laval et Longueuil, elle couvrait 48 % de la population totale du Québec en 2006.

héréditaires au University College of London (Modell & Darlinson, WHO Bulletin, 2008). Les résultats pour chaque pays ont été mis en ligne dans le site de ce centre; dans le tableau 2, quelques données sélectionnées illustrent l'importance de la variabilité de la prévalence d'une région à une autre⁵⁹. La méthodologie utilisée pour cartographier la prévalence pour les pays non endémiques combine les données démographiques (structure de la population; taux de naissance et taux de mortalité de 0 à 5 ans; ethnicité ou pays de naissance des immigrants) aux données de prévalence pour les pays d'origine. Pour le Canada, une vingtaine de références datant des années 1960 et 1970 sont citées, et le seul article qui semble spécifique au Québec porte sur les thalassémies. Les estimations proposées sont conservatrices en ce sens qu'elles représentent la prévalence minimale compatible avec les données disponibles. Pour le Canada, Modell et Darlinson avancent les chiffres de 28 SDM⁶⁰, 480 porteurs Hb AS et 100 porteurs Hb AC pour 100 000 naissances.

Des travaux similaires ont été effectués pour chaque région et district en Angleterre et au Pays de Galles, ce qui a justifié l'utilisation du terme « micromapping ». La publication de 1996 de Modell et Anionwu, destinée à évaluer les besoins et à développer des indicateurs pour la planification des services au niveau local, a été suivie de plusieurs publications détaillant davantage la méthodologie, l'adaptant parfois, et utilisant ce type de données pour la formulation de recommandations concernant le dépistage anténatal et néonatal (Modell et Anionwu, 1996; Hickman, 1999; Zeuner, 1999; Davies, 2000). L'annexe 3 reprend les grandes lignes de la méthodologie et des résultats. Deux messages sont soulignés d'emblée par ces auteurs : l'importance de disposer de données de prévalence spécifiques aux groupes ethniques qui sont adaptés au profil d'immigration (Hickman, 1999), d'une part, et la nécessité de tenir compte de la composition ethnique et des niveaux de risque spécifiques plutôt que de se fier à la proportion globale de minorités ethniques par district dans la planification des services (Modell et Anionwu, 1996; Davies, 2000), d'autre part.

L'expérience britannique est instructive tant du point de vue méthodologique que du point de vue des problèmes rencontrés. Cette approche combine des données sur la distribution des naissances par groupe ethnique à risque aux prévalences observées dans les pays d'origine de ces populations, avec dérivation du nombre attendu de cas de SDM selon l'équilibre de Hardy Weinberg (Modell et Anionwu, 1996; Hickman, 1999; Zeuner, 1999; Davies, 2000). À titre de validation, des comparaisons ont été effectuées avec les résultats de projets de dépistage locaux (Hickman, 1999; Davies, 2000). Tel que souligné dans l'annexe 3, les calculs initiaux ont conduit à une sous-estimation importante du nombre attendu de nouveaux atteints de SDM en Angleterre et ce, malgré une approche rigoureuse fondée sur les meilleures données disponibles. Les changements démographiques avec une accélération de l'immigration en provenance des régions endémiques et une augmentation des unions interethniques font partie des explications avancées (Modell, 2007). Toutefois, plusieurs

⁵⁹ Modell's Haemoglobinopathologist's Almanac. Epidemiological estimates for Haemoglobin disorders compiled by B. Modell & M. Darlinson. UCL (University College of London) Centre for Health Informatics and Multiprofessional Education (CHIME) and WHO Collaborating Centre for the Community Control of Hereditary Disorders. www.chime.ucl.ac.uk/work-areas/cab/hb/quickref.xls, consulté le 5 novembre 2009.

⁶⁰ Les SDM comprennent les génotypes Hb SS, SC et S/β-thalassémies. En comptant également les α et β-thalassémies, la prévalence des hémoglobinopathies est estimée à 52 pour 100 000 et, au total, les porteurs de toutes les variantes cliniquement significatives seraient au nombre de 1 530 pour 100 000 naissances.

autres facteurs pourraient également être en cause, dont la qualité des données de prévalence dans les pays d'origine (Hickman, 1999; Davies, 2000) et le nombre limité de catégories sur l'origine ethnique dans les données démographiques.

Lorsque l'on a recours à la formule dérivée de l'équilibre de Hardy-Weinberg⁶¹ pour estimer la prévalence sans prendre en compte l'existence d'une stratification de la population, la prévalence des homozygotes est sous-estimée et la prévalence des hétérozygotes est surestimée. Un calcul séparé pour chacune des strates de population ayant des prévalences différentes, avec sommation ultérieure, permet une estimation plus appropriée s'il n'y a pas d'unions interethniques. Cependant, une sous-estimation du nombre attendu de cas de SDM demeure plausible si le nombre de strates prises en compte ne reflète pas adéquatement la réalité démographique et épidémiologique.

4.4.2 Dérivation de la prévalence dans un groupe à risque

Au vu de l'expérience britannique, nous ne nous sommes pas limités, dans l'exercice d'estimation de la prévalence pour le Québec, à des estimations minimales et nous avons testé plusieurs hypothèses et modes de calculs en guise d'analyse de sensibilité. Cela nous est apparu d'autant plus important que la nature des données démographiques et les données locales de prévalence nous ont contraints à travailler avec un seul groupe à risque plutôt qu'avec plusieurs strates de population, ce qui n'est pas optimal.

Tenir compte adéquatement de la stratification de la population avec les données disponibles pour le Québec représente un réel défi. D'une part, les données démographiques dont nous disposons ne permettent pas de tenir compte de manière détaillée de la stratification de la population selon l'origine ethnique puisque le nombre de catégories répertoriées par le recensement est limité et que les populations originaires du pourtour méditerranéen ne sont pas identifiées. D'autre part, nous disposons de données locales de prévalence de deux sources différentes, mais, dans les deux cas, la composition ethnique du groupe de nouveau-nés n'est pas connue puisque cette information n'est pas notée au dossier médical⁶².

Les données sur le dépistage universel réalisé à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM pour les années 2006 à 2008 et les données publiées sur le DN ciblé effectué au CHU Sainte-Justine entre 1988 et 2003 ont été présentées dans le tableau 5. Puisqu'on y a procédé à un dépistage ciblé, les données du CHU Sainte-Justine fournissent une estimation directe de

⁶¹ On a habituellement recours à l'équilibre de Hardy-Weinberg pour estimer la prévalence des différents génotypes, et le nombre attendu de cas, à partir de la fréquence allélique. L'équilibre de Hardy-Weinberg stipule que les fréquences alléliques sont stables d'une génération à l'autre dans certaines conditions, entre autres pour des populations de grande taille en l'absence de migrations. Conformément aux calculs de probabilités, les combinaisons entre allèles sont supposées survenir de manière aléatoire au sein de la population, ce qui implique que les unions sont panmictiques et la ségrégation des allèles aléatoires. Les fréquences génotypiques peuvent alors être déduites des fréquences alléliques p et q selon la formule « $p^2 + q^2 + 2pq = 1$ » où p^2 et q^2 représentent la fréquence des homozygotes et $2pq$ celle des hétérozygotes.

⁶² Ainsi peut-on présumer que la proportion nettement plus importante de Hb SC parmi les cas de SDM décelés au CHU Sainte-Justine plutôt qu'à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM témoigne vraisemblablement des origines différentes des femmes accouchant dans ces deux hôpitaux. Toutefois, en l'absence de données à cet égard, il ne nous est pas possible de déterminer quelle distribution est susceptible de refléter le mieux la situation pour la région de Montréal ou pour le Québec en entier.

prévalence dans un groupe à risque, par ailleurs mal défini. Par contre, une estimation de prévalence pour un groupe à risque ne peut être obtenue à partir des données de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM, où l'on a procédé à un dépistage universel, que moyennant la formulation d'une hypothèse concernant le nombre de naissances à risque dont sont issus les cas identifiés. Le tableau 6 présente les données brutes de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM ainsi que les estimations de prévalence pour un groupe à risque obtenues en imputant le nombre de cas de SDM observés à la proportion des naissances attribuées aux groupes à risque sur l'île de Montréal, soit 18,55 %⁶³. Ce calcul dépend nécessairement de la définition que l'on retient pour les groupes considérés à risque.

Tableau 6 Données brutes du DN universel à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM et les mêmes données ajustées par imputation des résultats à 18,55 % des naissances considérées à risque, ainsi que les prévalences qui en sont dérivées

	Données brutes			Données ajustées		
	Nombre observé	Prévalence (/100 000)	IC à 95 %	Nombre observé	Prévalence (/100 000)	IC à 95 %
Hb SS	8	102,04	31-173	8	549,92	170-930
Hb SC	1	12,76	0-37	1	68,74	0-203
Hb AS	141	1 798,47	1 504-2 093	141	9 692,34	8 172-11 213
Hb AC	32	408,16	267-549	32	2 199,68	1 446-2 953
Hb CC	0	0	0	0	0	0
Hb AA	7 658	97 678,57		1 273	87 489,32	
Total	7 840	100 000		1 455	100 000	

Comme les projections réalisées en Angleterre et au Pays de Galles ont sous-estimé substantiellement la prévalence observée à la suite de l'implantation du programme de DN, nous avons testé plusieurs modes de calcul de la prévalence. Nous avons notamment comparé les estimations de prévalence dérivées des données brutes du CHU Sainte-Justine avec les prévalences dérivées selon l'équilibre de Hardy-Weinberg (tableau 7). De plus amples détails concernant les nombres attendus selon l'une ou l'autre approche, ainsi que des comparaisons semblables basées sur les données de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM sont présentés dans l'annexe 4. Au terme de cette analyse, nous avons retenu les données de prévalence dérivées des données brutes du CHU Sainte-Justine pour le scénario de base.

⁶³ Ce chiffre est basé sur les données du recensement de 2006 disponibles dans le site de Statistique Canada et représente la proportion de la population de région socio-sanitaire de Montréal se disant originaire d'Afrique subsaharienne (« Noirs »), d'Asie du Sud et d'Asie occidentale, ainsi que les Arabes, les Latino-Américains et les personnes s'identifiant à plusieurs minorités visibles (« minorités visibles multiples »).

Tableau 7 Prévalence dérivée des données brutes du DN ciblé au CHU Sainte-Justine et estimations de prévalence obtenues selon l'équilibre de Hardy-Weinberg (HWE)

	Données brutes		Estimations selon HWE	
	Prévalence (/100 000)	IC à 95 %	Prévalence (/100 000)	IC à 95 %
Hb SS	415,84	287-544	341,97	225-459
Hb SC	363,86	244-484	264,46	162-367
Hb AS	10 500,05	9 887-11 113	10 747,21	10 128-11 366
Hb AC	4 012,89	3 621-4 405	4 155,59	3 756-4 554
Hb CC	72,77	19-127	51,13	6-96
Hb AA	84 634,58		84 439,65	

4.4.3 Projections pour le Québec

La méthodologie adoptée pour établir les projections pour le Québec comporte les étapes suivantes :

- estimation à partir des données locales d'une prévalence à la naissance de SDM et de porteurs pour un sous-groupe de la population considéré à risque;
- estimation du nombre de naissances à risque par RSS à partir du nombre de naissances vivantes en 2006⁶⁴ et de la proportion de la population déclarant appartenir à des minorités visibles lors du recensement de 2006⁶⁵;
- estimation du nombre de SDM et porteurs attendus, et de la prévalence à la naissance, par RSS;
- sommation des nombres attendus de SDM et de porteurs, avec estimation de la prévalence à la naissance pour l'ensemble du Québec.

Les seules variantes de l'hémoglobine prises en compte pour ces estimations sont les formes S et C puisqu'elles sont les plus fréquentes et que les données disponibles pour le Québec concernent exclusivement ces variantes. Ainsi, le nombre attendu de naissances avec SDM correspondra à la forme homozygote, Hb SS, et à la forme hétérozygote composite, Hb SC, et le nombre attendu de porteurs inclura les hétérozygotes Hb AS et Hb AC.

Pour le scénario de base, les données brutes du projet de dépistage du CHU Sainte-Justine sont utilisées (tableau 7), et la population à risque de SDM comprend les personnes originaires d'Afrique subsaharienne, d'Asie du Sud et d'Asie occidentale, les Arabes, les Latino-Américains et les personnes s'identifiant à plusieurs minorités visibles. L'analyse fait

⁶⁴ Institut de la statistique du Québec, Démographie, Données régionales. www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/dons_regnl/regional/206.htm.

⁶⁵ Statistique Canada, Profil des communautés 2006, Recensement 2006. www12.statcan.ca/census-recensement/2006/dp-pd/prof/92-591/search-recherche/ist/page.cfm?Lang=F&GeoCode=24.

abstraction de la prévalence de SDM dans le reste de la population, présume l'absence d'unions entre le sous-groupe à risque et le reste de la population, et ne tient pas compte de facteurs comme la consanguinité.

Les résultats présentés dans le tableau 8 montrent que, selon le scénario de base et pour près de 82 000 naissances vivantes, on peut s'attendre à dépister annuellement 44 nouveau-nés atteints et 824 porteurs, ce qui correspond à une prévalence à la naissance de 54 SDM par 100 000 nouveau-nés (IC à 95 % : 37 à 71 pour 100 000) et de 1 005 porteurs pour 100 000 nouveau-nés (IC à 95 % : 935 à 1 074 pour 100 000). Parallèlement à la distribution des naissances à risque, 71 % des cas sont attendus sur l'île de Montréal et 90 % dans la grande région montréalaise si on y inclut les RSS de Laval et de la Montérégie.

La source des données de prévalence, le calcul des naissances à risque et la définition des groupes à risque sont tous sujets à modification dans les scénarios alternatifs. Sur le plan méthodologique, l'impact de recourir ou non à l'équilibre de Hardy-Weinberg est également exploré. Dans le tableau 9, on peut voir que, en ajustant les données brutes de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM pour une proportion de 18,55 % de la population montréalaise appartenant aux groupes à risque⁶⁶, le nombre attendu de cas passe à 35 (IC à 95 % : 10 à 64 pour 100 000) et le nombre de porteurs à 675 (IC à 95 % : 546 à 804 pour 100 000). Ces données se situent dans les limites des intervalles de confiance du scénario de base et dépendent de la proportion de la population considérée à risque. Pour tenir compte du fait que dans l'ensemble du Québec la proportion des 0 à 15 ans issus des groupes à risque est plus importante que celle de la population totale, une majoration de 45 %⁶⁷ a été appliquée au nombre de naissances à risque du scénario de base, ce qui porte le nombre de cas attendus à 64 et le nombre de porteurs à 1 194. En retenant la population originaire d'Afrique subsaharienne comme seul groupe à risque, le nombre attendu de cas dépistés annuellement tombe à 17 pour 318 porteurs si les autres paramètres demeurent ceux du scénario de base. Si par contre la majoration de 45 % est appliquée au nombre de naissances à risque, les nombres attendus tournent autour de 25 et 461, respectivement. Enfin, lorsque les données du CHU Sainte-Justine sont exploitées avec l'équilibre de Hardy-Weinberg, c.-à-d. en se basant sur les fréquences alléliques et non sur les données brutes de prévalence des divers génotypes, on estime que 34 cas (IC à 95 % : 22 à 47 pour 100 000) pourraient être dépistés par année ainsi que 846 porteurs (IC à 95 % : 788 à 903 pour 100 000).

⁶⁶ Ce qui équivaut à utiliser les données de prévalence ajustées présentées dans le tableau 6.

⁶⁷ Tel que décrit dans le chapitre 4.3, ce chiffre a été obtenu à partir des données disponibles pour la région métropolitaine de recensement de Montréal et pour l'ensemble du Québec. Des données comparables n'ayant pas été retracées pour chaque RSS du Québec, une correction plus fine n'a pas été possible.

Tableau 8 Résultats du scénario de base

RSS	Nombre attendu de Hb SS + SC par année	Nombre attendu de Hb AS + AC par année	Prévalence de Hb SS + SC (/100 000)	Prévalence de Hb AS + AC (/100 000)
01 Bas-Saint-Laurent	0,1	1,4	4,1	75,9
02 Saguenay–Lac-Saint-Jean	0,1	1,6	3,3	61,2
03 Capitale-Nationale	0,9	16,8	14,0	261,4
04 Mauricie et centre du Québec	0,3	6,3	7,2	133,9
05 Estrie	0,5	9,7	16,6	309,3
06 Montréal	31,6	587,3	144,7	2 693,0
07 Outaouais	1,2	22,2	31,2	581,0
08 Abitibi- Témiscamingue	0,0	0,7	2,6	48,1
09 Côte-Nord	0,0	0,8	4,1	75,8
10 Nord-du- Québec	0,0	0,6	3,5	66,0
11 Gaspésie– Îles-de-la- Madeleine	0,0	0,4	3,2	60,0
12 Chaudière- Appalaches	0,1	2,6	3,2	58,8
13 Laval	3,7	69,8	91,8	1 709,6
14 Lanaudière	0,6	11,1	13,4	248,6
15 Laurentides	0,5	9,3	8,8	163,9
16 Montérégie	4,5	83,1	29,9	555,9
Province de Québec	44,2 (30,1-58,4)	823,5 (766,5-880,5)	54,0 (36,7-71,2)	1 004,8 (935,2-1 074,3)

Tableau 9 Résultats de l'analyse de sensibilité

	Nombre attendu par année		Prévalence (/100 000)	
	Hb SS + SC	Hb AS + AC	Hb SS + SC	Hb AS + AC
Scénario de base	44,2	823,5	54,0	1 004,7
Scénario fondé sur les données de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM ^a	35,1	674,8	42,8	823,3
Scénario de base avec majoration de 45 %	64,2	1 194,15	78,3	1 456,9
Scénario avec population à risque restreinte ^b	17,1	317,9	20,8	388,0
Scénario avec population à risque restreinte ^b , mais majoration de 45 %	24,8	461,0	30,2	562,5

^a Pour ce scénario, les données du DN universel de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM ont été ajustées par imputation des résultats à 18,55 % des naissances considérées à risque.

^b Pour ces scénarios, la population à risque considérée se limite à la population originaire d'Afrique subsaharienne.

Les résultats de l'analyse de sensibilité ci-dessus couvrent un large éventail puisque les estimations ponctuelles de prévalence à la naissance pour le Québec varient de 21 pour 100 000 à 78 pour 100 000, les intervalles de confiance élargissant encore davantage la gamme des possibilités. La nature des simplifications imposées par les données disponibles et les méthodes de calcul mettent en lumière que ces valeurs extrêmes doivent être interprétées avec circonspection. En effet, le SDM ne touche pas uniquement les populations originaires d'Afrique subsaharienne, et le chiffre de 17 cas de SDM par an est certainement une sous-estimation. À l'inverse, la définition d'un groupe à risque unique incluant à la fois des populations à risque très élevé et des populations à risque intermédiaire peut résulter en une surestimation de la prévalence. Les estimations de prévalence dans le groupe à risque dérivées du CHU Sainte-Justine (780 pour 100 000 pour Hb SS et Hb SC) et de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM (619 pour 100 000) correspondent probablement davantage à celles de populations à risque élevé qu'à l'ensemble de la population à risque telle que définie dans le scénario de base. En effet, elles excèdent les estimations pour les Afro-Américains, qui tournent autour de 250 à 300 pour 100 000 (AHCPR Sickle Cell Disease Guideline Panel, 1993; Lorey, 1996; Kaye, 2006a) et se situent entre les données pour les Antilles et pour l'Afrique subsaharienne⁶⁸ si on se fie aux moyennes retenues par les auteurs britanniques de 560 et de 1 471 pour 100 000 respectivement (Davies, 2000). Dans le scénario de base, cette tendance à la surestimation peut être en partie contrebalancée par le fait que certaines populations à risque, dont celles du pourtour méditerranéen qui ont contribué massivement à l'immigration au Québec, ne sont pas prises en compte. De plus, dans le scénario de base, la proportion des naissances à risque est sûrement sous-estimée si on se fie à la répartition

⁶⁸ Il est à noter que les nouveau-nés avec SDM identifiés par le programme de DN à l'Hôpital Sainte-Justine sont issus à parts égales de familles provenant directement d'Afrique ou des Antilles alors que seulement 6 % environ proviennent d'autres régions du monde (N. Robitaille, communication personnelle, 28 mai 2009).

des minorités visibles parmi les 0 à 15 ans. L'utilisation d'un facteur de correction de 45 % produit toutefois des estimations nettement surévaluées, si on se réfère, par exemple, à la prévalence de 209 pour 100 000 estimée dans ce scénario pour Montréal. En effet, la prévalence dans une métropole comptant 7 % de population originaire d'Afrique subsaharienne en 2006 ne peut de façon réaliste avoisiner la prévalence décrite pour les Afro-Américains. Enfin, les différences entre les calculs avec ou sans équilibre de Hardy-Weinberg vont dans la direction attendue, avec environ 10 cas de SDM en moins par an et 20 porteurs en plus par rapport au scénario de base lorsque les fréquences alléliques sont utilisées.

L'ensemble de ces considérations nous porte à croire que le scénario de base propose des estimations réalistes mais plus proches des limites supérieures que des limites inférieures. L'estimation minimale de 28 SDM pour 100 000 naissances proposée pour le Canada par Modell et Darlinson (Modell & Darlinson, CHIME) est similaire à celle qui avait été avancée pour l'Angleterre il y a une dizaine d'années (Modell & Anionwu, 1996; Hickman, 1999; Zeuner, 1999; Davies, 2000). Or, les publications les plus récentes du programme de DN en Angleterre semblent indiquer qu'environ 54 à 60 hémoglobinopathies cliniquement significatives sont dépistées pour 100 000 nouveau-nés testés (Streetly, 2009; NHS, 2009c) et Modell et collaborateurs ont révisé leurs estimations de prévalence à la hausse, à 63 plutôt que 28 pour 100 000 pour l'Angleterre et le Pays de Galles (Modell & Darlinson, CHIME; Modell, 2007).

Les tableaux de l'annexe 5 présentent pour chaque RSS les estimations ponctuelles de prévalence à la naissance et les nombres attendus de SDM pour plusieurs scénarios de l'analyse de sensibilité. Les différences observées entre RSS pour la prévalence dépendent surtout de la proportion des naissances considérées à risque. Quel que soit le scénario, c'est à Montréal, suivi de Laval, que les prévalences sont les plus élevées alors que la Montérégie et l'Outaouais affichent une prévalence équivalente à 20 à 25 % de celle de Montréal ou 30 à 40 % de celle de Laval. Par contre, les nombres attendus de naissances de SDM dépendent aussi du nombre total de naissances par RSS. Ainsi, les chiffres pour la Montérégie excèdent toujours largement ceux de l'Outaouais, où le nombre attendu de naissances avec SDM ne dépasse guère celui de la Capitale-Nationale.

Devant le manque de données de prévalence publiées pour le Canada et les difficultés de prédiction rencontrées en Grande-Bretagne, nous avons choisi de baser nos projections pour le Québec sur les données locales disponibles. Ce faisant, nous avons été contraints d'adapter la méthodologie et en particulier d'utiliser seulement deux strates de population, ce qui n'est certes pas optimal. Chaque scénario examiné dans l'analyse de sensibilité comporte des limites et des approximations bien identifiées. Les résultats de nos analyses fournissent donc un ordre de grandeur plutôt qu'une estimation précise de prévalence. Compte tenu des scénarios les plus vraisemblables, on peut s'attendre à déceler annuellement entre 25 et 45 nouveau-nés avec SDM et entre 450 et 850 porteurs hétérozygotes pour un nombre annuel de naissances de l'ordre de 82 000, mais une fourchette de valeurs plus étendue ne peut être exclue au vu des scénarios plus extrêmes et des intervalles de confiance obtenus. Par ailleurs, la prévalence est susceptible de changer au fil du temps. Une augmentation est vraisemblable à court et moyen terme en raison de

l'immigration, et celle-ci pourrait éventuellement être assortie d'une répartition territoriale différente. À beaucoup plus long terme, une diminution est plausible advenant une plus grande mixité des unions. Pour produire des estimations provinciales plus précises, il ne suffira pas de faire une étude sur un échantillon aléatoire de la population québécoise. Une étude multicentrique ou un projet de démonstration pourraient être instructifs à condition de recueillir l'information sur l'origine ancestrale parallèlement à l'analyse des fractions de l'hémoglobine.

5 ÉTAT DES CONNAISSANCES CONCERNANT LES BÉNÉFICES POTENTIELS LIÉS AU DN DU SDM

5.1 RÉSULTATS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

La recherche bibliographique générale et la recherche ciblée sur les tests de dépistage ont généré au total 1082 citations uniques. La recherche dans Internet des politiques, rapports d'évaluation, revues systématiques, guides de pratique ou lignes directrices a révélé 48 citations additionnelles. Ont été exclues les références concernant exclusivement les thalassémies ou ne concernant pas les hémoglobinopathies, n'ayant pas trait aux questions pertinentes ou ne correspondant pas aux plans d'études recherchés pour chaque segment du modèle logique, ou n'étant pas rédigées en français ou en anglais. Grâce à l'examen des listes de références et des avis d'experts, des références supplémentaires ont été retracées. Au total, 191 références ont été retenues pour le présent rapport, dont 110 proviennent des recherches bibliographiques initiales. Plusieurs documents et sites Internet d'institutions internationales, d'organismes gouvernementaux ou d'associations professionnelles ont également été consultés à la recherche d'informations précises. Ceux-ci sont cités en notes de bas de page.

5.2 REVUES SYSTÉMATIQUES SUR L'EFFICACITÉ DE PROGRAMMES DE DÉPISTAGE NÉONATAL DU SDM

Une revue Cochrane, mise à jour récemment, réaffirme qu'aucun essai contrôlé randomisé n'a comparé les issues cliniques du SDM à court ou à long terme en présence et en l'absence d'un programme de DN (Lees, 2000). Les auteurs concluent qu'il est peu probable qu'un tel essai soit encore mené, compte tenu de l'existence de preuves concernant l'efficacité de l'antibioprophylaxie, et ils avancent qu'une analyse plus large, qui n'est pas restreinte aux seuls essais randomisés, devrait servir d'assise aux processus décisionnels.

Le rapport d'évaluation de 1993 de l'AH CPR repose, d'après le résumé qui a pu être retracé, sur une recension exhaustive de la littérature suppléée par des opinions d'experts (AH CPR Sickle Cell Disease Guideline Panel, 1993). L'analyse critique de cette littérature n'est cependant pas accessible, le travail n'étant plus considéré à jour. Les arguments invoqués à l'appui du DN universel concernent avant tout l'efficacité de l'antibioprophylaxie à réduire la morbidité par infections pneumococciques chez les enfants avec anémie falciforme. Les recommandations de l'USPSTF (USPSTF, 1996; USPSTF, 2007) et celles du Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique (Goldbloom, 1994) qui en découlent citent un nombre restreint de publications concernant l'efficacité de l'antibioprophylaxie et les premières publications sur le DN aux États-Unis (Grover, 1983; Gaston, 1986; Vichinsky, 1988; Githens, 1990). La mise à jour de 2007 n'a pas recensé de nouvelles preuves notables au chapitre des bénéfices (Lin & Barton, 2007).

Les rapports d'évaluation du NHS ne présentent pas de revue systématique de la littérature sur l'efficacité des programmes de DN, s'attardant plutôt à la production de données contextuelles et à la réalisation d'analyses économiques (Zeuner, 1999; Davies, 2000). Les autres rapports recensés ne reposent pas sur une revue systématique des données

probantes (Health Council of the Netherlands, 2005; Danish Centre for Health Technology Assessment, 2007; Watson, 2006; NIH, 2002).

Il n'y a donc pas de preuve directe de la plus haute qualité pour étayer l'efficacité du DN à améliorer le pronostic des enfants atteints de SDM. Les revues systématiques ou rapports d'évaluation disponibles n'ont pas abordé cette question par le biais d'une recension systématique plus large des écrits.

5.3 ÉVIDENCE PORTANT SUR L'ENSEMBLE DU CHEMINEMENT DE CAUSALITÉ

5.3.1 Évidence directe : études expérimentales et études de cohorte

En l'absence d'essais contrôlés randomisés de l'efficacité des programmes de DN, les études de cohorte comparant les issues cliniques d'une cohorte d'enfants dépistés en néonatal à celles d'un groupe d'enfants diagnostiqués à la suite de l'apparition de symptômes correspondent, selon la classification hiérarchique des devis d'étude, au niveau de preuve le plus élevé en matière d'évidence directe portant sur l'ensemble du cheminement de causalité. De telles études sont cependant sujettes à des biais liés au spectre potentiellement différent des sujets recrutés dans les deux groupes à l'étude, biais qui dans le cas du SDM peuvent conduire à une sous-estimation ou à une surestimation des mesures d'association.

Deux études de cohorte ont été recensées : une étude californienne visant à décrire l'impact du dépistage sur la mortalité et une étude française évaluant l'efficacité du DN à réduire l'incidence des complications (Vichinsky, 1988; Bardakdjian-Michau, 2002). Dans cette dernière étude, la mortalité précoce ne pouvait pas être étudiée puisque seuls des enfants ayant survécu jusqu'à l'âge de deux ans avaient été recrutés. Ces deux études ne satisfont pas à la majorité des standards de qualité actuels pour la publication d'études observationnelles, entre autres par manque de détails dans la description de la méthodologie, absence d'objectivation des issues à l'aveugle et absence d'analyse de survie ou d'analyse multivariée. Elles ont néanmoins le mérite d'avoir eu recours à un groupe contrôle contemporain suivi dans le même centre spécialisé que le groupe exposé au dépistage, d'avoir restreint partiellement la variabilité du spectre clinique en incluant uniquement des enfants avec la forme homozygote Hb SS, et d'avoir colligé les issues cliniques sur plusieurs années.

L'étude californienne a mis en évidence une proportion moindre de décès parmi les enfants atteints identifiés grâce au DN (1,8 % plutôt que 8 %), mais cette différence n'est pas statistiquement significative⁶⁹. L'étude française a montré une différence statistiquement significative en faveur du dépistage en ce qui a trait au nombre de crises douloureuses ($p = 0,04$) et de séquestrations spléniques ($p = 0,04$)⁷⁰. Des différences non significatives

⁶⁹ Avec un décès dans le groupe de 55 enfants avec Hb SS exposés au DN contre 5 décès dans le groupe de 64 enfants non exposés au DN (Vichinsky, 1988), nous obtenons un rapport de cote 0,22 avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,02 à 1,93 et un test de chi carré non significatif de 2,22.

⁷⁰ Ces calculs reposent sur 3 séquestrations spléniques, 7 crises douloureuses de moins de 48 heures et aucune ostéomyélite dans le groupe des 38 enfants exposés au DN contre 18, 31 et 6 événements respectivement chez 69 enfants non exposés au DN (Bardakdjian-Michau, 2002).

sont observées pour le syndrome thoracique aigu, l'exacerbation aiguë de l'anémie, les méningites, les septicémies et le nombre de jours d'hospitalisation.

Malgré un recul de 10 ans, le nombre d'enfants atteints recrutés dans ces études demeure relativement petit, et la signification statistique des résultats est limitée pour plusieurs issues. Les estimations ponctuelles obtenues sont cependant compatibles avec des effets non négligeables sur le plan clinique⁷¹. De plus, l'étude californienne, menée avant l'administration systématique d'une antibioprophylaxie, n'était pas en mesure de démontrer le plein potentiel du dépistage et des interventions précoces recommandées depuis. L'absence de résultats statistiquement significatifs générés par l'étude de Vichinsky a généralement été passée sous silence. Cette étude ne devrait pas être interprétée comme une démonstration irrécusable de l'efficacité du DN sur le plan de la mortalité. Il importe de ce fait de voir si la tendance qui s'en dégage est corroborée par d'autres types de données.

5.3.2 Évidence indirecte : études longitudinales et études de tendance

Dans une étude récente basée sur les données démographiques américaines et l'analyse des certificats de décès de 1983 à 2002, Yanni et ses collaborateurs ont recensé 1 354 décès attribués au SDM⁷² chez les enfants de 15 ans ou moins (Yanni, 2009). Les tendances de mortalité spécifique au SDM parmi les enfants d'origine africaine⁷³ de 0 à 3 ans, 4 à 9 ans et 10 à 14 ans sont illustrées dans la figure 2. Un écart statistiquement significatif entre la première période (1983-1986) et la dernière période (1999-2002) est observé pour les enfants de 0 à 3 ans avec une différence relative de 68 % (IC à 95 % de 58 à 75 %). Le déclin est surtout marqué autour de 1986 et autour de 1998, avec une stabilité relative au cours des années 1990. La différence est moins importante mais encore statistiquement significative pour les 4 à 9 ans, mais elle ne l'est pas pour les enfants de plus de 10 ans⁷⁴. Ces auteurs décrivent également une diminution de la proportion des décès de cause infectieuse, qui passe de 57 à 23 % chez les moins de 4 ans. L'étude descriptive de Frempong et Pearson a fait la recension du nombre de décès chez les jeunes de 15 ans et moins liés à l'anémie falciforme au cours de trois périodes distinctes sur le plan des pratiques de dépistage dans l'État du Connecticut, mais, comme ces auteurs n'ont pas pris en compte de données démographiques, leurs résultats sont exprimés en nombres de décès seulement⁷⁵ et non en taux de mortalité (Frempong & Pearson, 2007).

⁷¹ Les fractions prévenues sont de l'ordre de 78 % pour les décès d'après l'étude de Vichinsky (incidence cumulative de 1,8 % versus 8 %), de 70 % pour les séquestrations spléniques (8 % versus 26 %) et de 59 % pour les crises douloureuses (18 % versus 45 %) d'après l'étude de Bardakjian-Michau.

⁷² Les décès attribués à la fois au SDM et à des causes périnatales, congénitales, traumatiques ou à des maladies auto-immunes ont été exclus.

⁷³ Selon les auteurs, les certificats de décès datant d'avant 1990 ne comportaient pas de catégorie de réponse distincte pour les nouveau-nés d'origine hispanique (Yanni, 2009). L'impact que pourrait avoir l'évolution au cours du temps de la classification de l'origine ethnique sur les résultats présentés n'est pas clair.

⁷⁴ La différence relative entre la première période et la dernière période est de 39 % (IC à 95 % de 16 à 56 %) pour les 4 à 9 ans et de 24 % (IC à 95 % de -9 à 47 %) pour les jeunes de 10 à 14 ans.

⁷⁵ Si on retient uniquement les décès liés à des complications du SDM, 13 décès sont survenus entre 1970 et 1988, en l'absence de programme étatique de DN, et 4 décès entre 1988 et 1990 alors que le DN était ciblé et limité à certains hôpitaux. Aucun décès était noté parmi les enfants avec Hb SC ou Hb S β^+ -thalassémie. Après l'instauration du DN universel, soit entre juillet 1990 et décembre 2002, aucun décès n'a été enregistré (Frempong & Pearson, 2007).

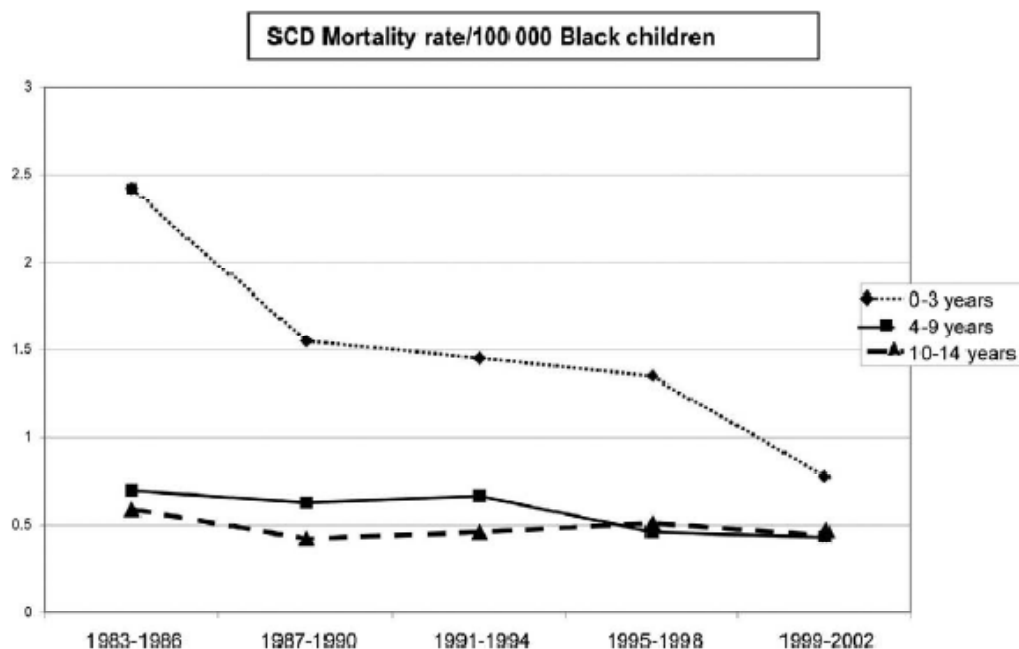


Figure 2 Incidence cumulative de mortalité spécifique au SDM par 100 000 enfants considérés à risque en raison de leur appartenance ethnique, entre 1983 et 2002, aux États-Unis, par tranche d'âge et période⁷⁶

Source : Yanni, 2009.

Les études de tendance ne permettent toutefois pas d'établir formellement l'existence d'associations entre les tendances observées et les déterminants potentiels de ces tendances. Comme le souligne Yanni et ses collaborateurs, « temporal association is not evidence of causation ». Par ailleurs, de multiples changements sont survenus de façon concomitante au cours de la période considérée tant au niveau du diagnostic que de la prise en charge de ces enfants. Il s'avère donc impossible de déterminer quelle part de la réduction des taux de mortalité spécifique peut être attribuée à l'introduction progressive du DN. Enfin, l'interprétation de ces résultats doit tenir compte de la nature écologique des données (données agrégées) et de la qualité des informations recueillies sur les certificats de décès. C'est pourquoi il s'avère utile d'examiner en parallèle les études reposant sur des données cliniques individuelles, y compris celles des études longitudinales ne comportant pas de groupe contrôle interne.

L'expérience jamaïcaine s'avère particulièrement intéressante puisque deux programmes de DN ont eu lieu dans le même contexte culturel et géographique à quelques années d'intervalle. Entre 1973 et 1981, 100 000 nouveau-nés ont participé au dépistage et 307 enfants avec anémie falciforme (Hb SS) ont été suivis (Lee, 1995) alors que, entre 1995 et 2006, 150 803 nouveau-nés ont été testés et 395 enfants avec anémie falciforme suivis (King, 2007). Tel qu'illustré dans la figure 3, la comparaison des courbes de survie pour

⁷⁶ Reproduit à partir de The Journal of Pediatrics, vol. 154, n° 4, E Yanni, SD Grosse, Q Yang, RS Olney, Trends in Pediatric Sickle Cell Disease-Related Mortality in the United States, 1983-2002, pp. 541-545, 2009, avec la permission d'Elsevier.

quatre cohortes de naissance, la première étude ayant été scindée en trois périodes consécutives⁷⁷, démontre une amélioration significative de la survie autant sur le plan clinique que statistique ($p < 0,0001$). Ainsi, des enfants atteints nés entre juin 1973 et décembre 1975, 14,2 % sont décédés avant l'âge de 2 ans et 23,8 % avant 10 ans, contre 0,8 % et 8,6 % respectivement pour les enfants atteints nés entre 1995 et 2006. Au cours de cette dernière période, 7 décès sont survenus entre 2 mois et 10 ans d'âge, ce qui se traduit par une incidence cumulative de décès de 1,8 % et un taux d'incidence de mortalité de (0,34/100) années⁻¹ (King, 2007). La diminution de la mortalité observée au fil du temps concorde avec les résultats de l'étude de tendance américaine de Yanni et collaborateurs.

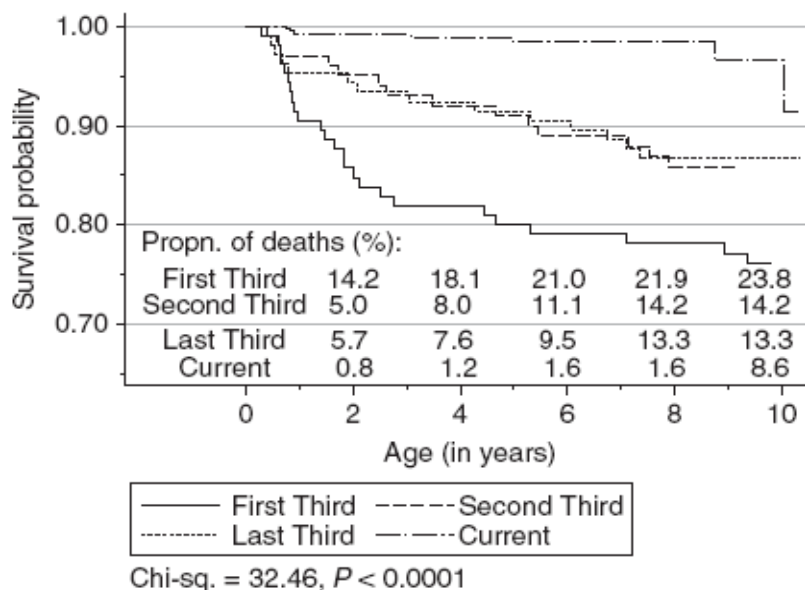


Figure 3 Courbes de survie pour les quatre cohortes de naissance d'enfants avec Hb SS dépistés en période néonatale et décrites par Lee et par King

Source : King, 2007, Royal Society of Medicine Press, UK.

Les données issues de l'expérience précoce du DN en Jamaïque sont considérées par de nombreux auteurs comme le meilleur témoin de l'histoire naturelle de l'anémie falciforme puisque le programme d'éducation parentale a été lancé à Kingston en 1978 et que la prophylaxie à la pénicilline n'était pas prescrite de manière systématique avant le milieu des années 1980. L'avantage des études longitudinales jamaïcaines est qu'elles ont eu lieu dans un même contexte géographique et socio-sanitaire, et que le contraste temporel est tel que l'effet de deux interventions différentes, l'éducation parentale et l'antibioprophylaxie, peut être distingué de l'effet du DN. L'étude de Lee suggère que la mortalité par séquestration splénique et infections invasives à pneumocoques a subi une diminution significative après

⁷⁷ Au cours de la première étude, 61 décès sont survenus avant l'âge de 15 ans, pour une incidence cumulative de 20 % globalement. Ces décès se distribuent comme suit : 28, 17 et 16 décès respectivement parmi les enfants nés entre juin 1973 et décembre 1975, décembre 1975 et janvier 1979, et janvier 1979 et décembre 1981 (Lee, 1995).

l'instauration en bas âge d'un programme d'éducation parentale⁷⁸. L'étude de King suggère qu'un bénéfice additionnel sur le plan de la mortalité peut être obtenu par l'instauration précoce d'une antibioprophylaxie. Ces auteurs décrivent une diminution de l'incidence des infections pneumococciques confirmées et des complications sévères⁷⁹. Ces études n'apportent toutefois pas de preuve directe de l'efficacité du DN puisque l'absence de DN ne fait pas partie des contrastes examinés.

Trois publications sur des cohortes de naissance, dont deux américaines et une britannique, témoignent de l'expérience accumulée en 20 à 27 ans de DN dans des régions géographiquement définies, le Texas, neuf comtés de l'État de New York et l'est londonien (Quinn, 2004; Lerner, 2009; Telfer, 2007). Les plans d'études, les critères d'admissibilité et la source des données varient quelque peu d'une étude à une autre⁸⁰. Ainsi, l'étude du Texas et l'étude britannique incluent respectivement 448 et 180 enfants avec anémie falciforme tandis que l'étude réalisée dans l'État de New York porte sur 213 enfants avec SDM. Tel qu'illustré dans le tableau 10, les causes de décès ont été retracées dans la majorité des cas, et les résultats sont présentés tant pour la mortalité globale que pour la mortalité liée au SDM. Les estimations de survie basées sur la mortalité liée au SDM seulement se situent entre 95,9 et 99,0 % à 10 ans et entre 93,6 et 99,0 % à 18 ans, mais le suivi moyen ou médian est généralement plus court⁸¹. La variabilité des résultats reflète l'hétérogénéité des critères d'inclusion et des génotypes considérés, des sources de données utilisées, des contextes socio-sanitaires, des périodes considérées et des méthodes de calcul. La durée du suivi est également un facteur déterminant puisque la courbe des taux de mortalité en fonction de l'âge est en forme de U, avec un déclin progressif au cours de l'enfance, un creux entre 10 et 20 ans et une augmentation par la suite (Wierenga, 2001).

⁷⁸ Si la comparaison des trois périodes ne permet pas, selon Lee et collaborateurs, de démontrer une différence statistiquement significative pour la mortalité de toute cause ($p = 0,05$), une analyse restreinte aux décès par séquestration splénique et septicémie ou méningite à *Streptococcus pneumoniae* montrait toutefois une amélioration significative ($p = 0,02$).

⁷⁹ Entre le premier et le second programme de DN, l'incidence des infections pneumococciques confirmées aurait diminué de 71 % chez les enfants de 3 ans ou moins et de 56 % chez les enfants de 10 ans ou moins (King, 2007). Ces infections ne représentent qu'un faible pourcentage des complications sévères en Jamaïque, contrairement à ce qui est décrit aux États-Unis. Parmi les complications sévères, King et ses collaborateurs comptent en outre les syndromes thoraciques aigus, les AVC et les séquestrations spléniques. Globalement, la proportion d'enfants ayant présenté une complication sévère avant l'âge de 2 ans est passée de 53,6 % pour le premier groupe de l'étude de Lee à 36,2 % pour la cohorte de King. Les données relatives à l'incidence des séquestrations spléniques seront discutées plus loin.

⁸⁰ Pour l'étude de Quinn et celle de Telfer, les enfants sont inclus s'ils ont été vus au moins une fois dans un centre spécialisé, et les données sont colligées prospectivement dans une base de données dans le premier cas et ont été extraites rétrospectivement des dossiers médicaux dans le second cas (Quinn, 2004; Telfer, 2007). L'étude rétrospective de Lerner combine plusieurs sources de données. Le registre du DN, existant depuis 1980, est la source principale, mais les certificats de décès de l'État de New York et les dossiers hospitaliers sont utilisés pour valider le statut vital et la durée de suivi (Lerner, 2009).

⁸¹ Le suivi médian est de 7,4 ans dans l'étude de Quinn et le suivi moyen est de 7,8 ans dans l'étude de Telfer.

Tableau 10 Incidence cumulative et taux de mortalité de toute cause et liée aux complications du SDM pour les enfants avec SDM ou anémie falciforme selon les résultats des études longitudinales

Auteur et année	Période	Population suivie	Incidence cumulative		Taux de mortalité	
			toute cause % (n)	liée à SDM % (n)	à 6 ou 10 ans par 100 années (IC à 95 %)	à 18 ans ou 23 ans par 100 années (IC à 95 %)
Gill, 1995	1978-1988	427 Hb SS ad 10 ans	4,68 % (20)		1,1 (0,6-1,6)	
Quinn, 2004	1983-2002	448 Hb SS+S β ⁰ ad 18 ans	4,9 % (22)	3,35 % (15)	0,81 ad 6 ans	0,59 (0,4-0,9) 0,40 lié à SDM
Lerner, 2009	1980-2006	213 SDM ad 18 ans dont 108 Hb SS	2,8 % (6)	1,9 % (4) 2,78 % (3)		0,23 0,16 lié à SDM
Telfer, 2007	1982-2005	180 Hb SS ad 23 ans	2,2 % (4)	1,1 % (2)	0,08 (0-0,5) lié à SDM	0,13 (0,02-0,47) lié à SDM ad 23 ans 0,07 (0-0,4) lié à SDM ad 18 ans

Malgré un recul d'environ 35 ans depuis l'instauration des premiers programmes de DN pour les hémoglobinopathies et la dissémination rapide de ceux-ci aux États-Unis au cours des années 1990, très peu d'études longitudinales avec des données de morbidité et mortalité pour des cohortes de naissance d'enfants avec SDM dépistés à la naissance ont été retracées. D'autres études, plus anciennes, relatent les expériences précoces avec le DN aux États-Unis. Elles s'échelonnent sur de plus courtes périodes et portent généralement sur de plus petits échantillons. Cette littérature n'a pas été revue de façon systématique compte tenu de la stratégie de recherche bibliographique adoptée. Il en va de même des séries de cas diagnostiqués à la suite de l'apparition de symptômes. Si ce type d'étude fournit en principe un point de comparaison intéressant par rapport aux études de cohortes de naissance d'enfants dépistés, la disparité des contextes temporels et géographiques limite la comparabilité des données, et le spectre potentiellement différent des sujets recrutés dans les deux types d'études est susceptible de biaiser les comparaisons comme cela a été discuté pour les études de cohorte.

Une étude plus ancienne mérite toutefois une mention particulière étant donné la place qu'elle occupe dans le paysage des données nord-américaines. La *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD) est une étude longitudinale multicentrique échelonnée sur 10 ans, de 1978 à 1988. Des sujets atteints de SDM de tous âges furent recrutés au cours des trois premières années et, ensuite, uniquement des enfants identifiés grâce au DN. La publication de Gill et collaborateurs a été consacrée à l'analyse de la morbidité et mortalité chez un sous-groupe de 703 enfants recrutés avant l'âge de 6 mois et suivis en moyenne pendant 4,2 ans (Gill, 1995). Vingt décès sont survenus chez des enfants avec anémie falciforme, ce qui correspond à une incidence cumulative de 2,55 % sur l'ensemble du

groupe ou 4,68 % pour les 427 enfants avec Hb SS. Les auteurs ne mentionnent malheureusement pas combien d'entre eux ont été identifiés par dépistage et n'ont pas procédé à une analyse stratifiée selon le mode de détection. Cette étude ne constitue donc pas une contrepartie à la première étude jamaïcaine, dans la mesure où les pratiques de diagnostic, de recrutement et de prise en charge n'étaient pas standardisées. De plus, les comparaisons entre les différentes études longitudinales américaines n'offrent pas les contrastes appropriés pour générer des preuves solides d'efficacité du DN.

L'ensemble des preuves indirectes, issues des études longitudinales et de tendance, sont cohérentes avec les preuves directes issues des études de cohorte et sont compatibles avec le fait que les tendances observées puissent être liées aux principales interventions précoces mises en place à la suite du DN. Les preuves concernant les différentes étapes du cheminement de causalité doivent cependant aussi être prises en compte avant de pouvoir tirer des conclusions définitives sur les bénéfices potentiels du DN puisque la quantité et la qualité des preuves pour l'ensemble du cheminement de causalité sont limitées.

5.4 ÉVIDENCE FRAGMENTÉE POUR CHAQUE ÉTAPE DU CHEMINEMENT DE CAUSALITÉ

5.4.1 Efficacité de la prise en charge

Efficacité des mesures préventives précoces

Plusieurs revues systématiques de bonne qualité et dont la recherche bibliographique a été mise à jour récemment ont synthétisé la littérature sur les mesures préventives et leur impact sur l'incidence des manifestations précoces et des complications sévères du SDM. L'antibioprophylaxie et la vaccination antipneumococcique sont les mesures instaurées le plus précocement en vue de prévenir la survenue d'infections pneumococciques invasives potentiellement létales. D'autres interventions telles que l'hydroxyurée ou les programmes transfusionnels chroniques visent à prévenir la survenue des crises douloureuses, AVC et autres manifestations vaso-occlusives, mais ne sont pas prescrites d'emblée. Ces interventions ont fait l'objet d'une revue systématique de la collaboration Cochrane⁸² et d'un guide de pratique clinique de la HAS, qui résulte d'une approche mixte combinant revue de la littérature et processus délibératif (HAS, 2005). Un rapport de l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) a également évalué les données probantes sur l'efficacité de l'hydroxyurée et sur sa toxicité (Segal, 2008). La qualité des revues systématiques ayant été jugée satisfaisante, les études primaires consacrées à ces interventions n'ont pas été examinées, à l'exception des essais relatifs à l'antibioprophylaxie.

Deux essais contrôlés randomisés ont comparé le nombre d'infections invasives confirmées à *Streptococcus pneumoniae* chez des enfants avec anémie falciforme (Hb SS) de moins de 4 ans, dont certains recevaient un traitement prophylactique quotidien à la pénicilline V et d'autres un placebo. L'essai de Gaston et collaborateurs, réalisé dans les années 1983-1985 avec la collaboration multicentrique américaine CSSCD, fut interrompu alors que les

⁸² En plus des revues systématiques de la collaboration Cochrane discutées dans ce document, quatre autres revues concernent les mesures préventives suivantes : la prophylaxie contre la malaria (Oniyangi, 2006); le piracétam (Al Hajeri, 2007) et divers médicaments agissant sur la déshydratation des globules rouges (Singh & Ballas, 2007), et les transplantations de cellules hématopoïétiques (Oringanje, 2009).

résultats intérimaires montraient une réduction statistiquement significative de 84 % du risque d'infection invasive sous prophylaxie⁸³ (Gaston, 1986). Une différence statistiquement significative était observée entre les courbes de survie des deux groupes ($p = 0,003$). L'essai de John et collaborateurs, qui se déroule en Jamaïque entre 1978 et 1983, ne démontrait pas de différence significative entre les deux groupes, mais dans le groupe expérimental toutes les infections sont survenues après l'arrêt du traitement prophylactique, soit après l'âge de 3 ans (John, 1984). L'essai randomisé en double aveugle de Gaston est une étude de bonne qualité, mais les auteurs ne spécifient pas combien d'enfants avaient été dépistés en période néonatale (Gaston, 1986). L'étude de John est de moins bonne qualité puisque la technique du double aveugle n'a pas été utilisée et que, en plus des abandons précoces et des pertes au suivi, un changement de groupe a été accordé à 16 enfants par convenance après la randomisation. John et ses collaborateurs précisent que 76 % des participants à leur étude avaient été identifiés grâce au DN (John, 1984).

Tableau 11 Résultats des études de John et de Gaston exprimés en proportion d'enfants dans chaque groupe avec infection invasive et en taux d'incidence

Auteur et année	Objectifs	Population	Résultats
John, 1984	Évaluer l'efficacité de la prophylaxie à la pénicilline et du vaccin antipneumococcique	265 enfants avec Hb SS recrutés entre 6 et 36 mois - analyse basée sur 242 enfants	<u>Groupe sous pénicilline</u> : 7/143 ou (1,75/100) années ⁻¹ <u>Groupe sans pénicilline</u> : 6/99 ou (2,14/100) années ⁻¹
Gaston, 1986	Évaluer l'efficacité de la pénicilline <i>per os</i> à prévenir les septicémies à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	219 enfants avec Hb SS recrutés entre 3 et 36 mois - analyse basée sur 215 enfants	<u>Groupe sous pénicilline</u> : 2/105 ou (1,5/100) années ⁻¹ <u>Groupe sous placebo</u> : 13/110 ou (9,8/100) années ⁻¹

La méta-analyse réalisée par la revue Cochrane donne un rapport de cote combiné pour ces deux études de 0,37 avec un IC à 95 % de 0,16 à 0,86 (Hirst & Owusu-Ofori, 2002). Compte tenu du petit nombre de décès notés, ces études ne fournissent pas de résultats concluants sur les retombées de l'antibioprophylaxie sur la mortalité précoce. Les guides de pratique clinique recommandent généralement l'instauration du traitement prophylactique dès l'âge de 2 mois et la poursuite de celui-ci jusque vers 5 ans. Pour la HAS, cette recommandation d'entreprendre l'antibioprophylaxie dès l'âge de 2 mois pour les enfants Hb SS ou Hb S/ β^0 est cotée de grade A, ce qui implique une preuve scientifique établie sur la base de preuves scientifiques de niveau 1 (méta-analyse d'essais comparatifs randomisés dans ce cas-ci). Elle est étendue à tous les enfants avec SDM même si les preuves d'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants avec Hb SC et Hb S/ β^+ (HAS, 2005).

⁸³ L'adhérence au traitement prophylactique étant déjà une préoccupation majeure à l'époque, les auteurs ont tenté d'estimer l'adhérence au traitement dans les deux groupes de leur essai clinique randomisé, sans toutefois y parvenir. Il est donc difficile d'estimer dans quelle mesure les données d'efficacité théorique obtenues sont applicables au contexte clinique.

Avec l'avènement des vaccins conjugués dont l'efficacité à réduire de manière significative l'incidence des infections pneumococciques chez les enfants en bonne santé de moins de 2 ans a été démontrée, une revue Cochrane s'est attachée à examiner l'efficacité des vaccins antipneumococciques chez les enfants et adultes avec SDM spécifiquement (Davies, 2004). Une méta-analyse n'a pas été effectuée en raison de la variabilité des cinq essais randomisés retenus sur le plan des protocoles vaccinaux, de l'âge de la population à l'étude, des issues considérées et de la qualité des essais. Une seule étude renseigne sur l'incidence des infections invasives pneumococciques confirmées. Il s'agit de l'étude de John et collaborateurs décrite ci-dessus et dont les problèmes méthodologiques ont été soulignés (John, 1984). Aucune différence significative du taux d'infections chez les enfants de moins de 3 ans ne fut mise en évidence, le vaccin testé étant le vaccin polysaccharide (PPV-14) et non un vaccin conjugué⁸⁴. La seule étude portant sur la vaccination en bas âge au moyen de vaccins conjugués dont les résultats sont disponibles et dont la qualité n'a pas été remise en question par les auteurs de la revue Cochrane n'a été publiée que sous forme de résumé. Le groupe ayant reçu trois doses du vaccin conjugué 9-valent (PCV-9) suivi d'un rappel de PPV23 vers l'âge de un an a démontré la plus forte réponse immunitaire. Les auteurs de la revue Cochrane soulignent que ces résultats vont dans le même sens que ceux des études observationnelles, qui ont montré que les vaccins conjugués sont sécuritaires et immunogènes chez les enfants avec SDM, mais qu'aucun essai randomisé n'a documenté les issues cliniques dans cette population⁸⁵. Les guides de pratique recommandent la vaccination au moyen du vaccin conjugué 7-valent (PCV-7) dès 2 mois pour tous les enfants avec SDM, les détails des protocoles démontrant néanmoins une certaine variabilité mais comportant généralement plus de doses que pour les enfants normaux (NIH, 2002; AAP, 2002; HAS, 2005; NHS, 2006b). La HAS qualifie cette recommandation de grade B, ce qui correspond à une présomption scientifique basée par exemple sur des essais comparatifs randomisés de faible puissance. Pour eux, « aucun vaccin ne dispense de l'antibioprophylaxie⁸⁶ » (HAS, 2005).

La démonstration que la détection par échographie-Doppler transcrânienne d'une accélération du flux sanguin dans les artères cérébrales permettait de prédire un risque accru d'AVC a ouvert la voie à la prévention des AVC chez les enfants avec SDM. Les transfusions répétées visent à diluer les globules rouges falciformes et ainsi améliorer l'oxygénation des tissus. La revue Cochrane de Hirst & Wang a recensé deux essais contrôlés randomisés (Hirst & Wang, 2002). Un essai contrôlé randomisé, incluant 130 enfants avec Hb SS ou Hb S/β âgés entre 2 et 16 ans et à risque élevé d'AVC d'après l'échographie transcrânienne, a été interrompu prématurément en raison de résultats intérimaires montrant une réduction statistiquement significative de 92 % du risque d'AVC

⁸⁴ Le vaccin polysaccharide (PPV-14) était comparé au vaccin contre l'*Hémophilus influenzae* (John, 1984). Or, il est maintenant établi que les vaccins polysaccharides ne sont pas efficaces en dessous de l'âge de deux ans.

⁸⁵ Un essai clinique comparant différents protocoles de vaccination incluant les vaccins conjugués serait indiqué selon les auteurs, mais, dans l'état actuel des connaissances, il ne serait sans doute pas acceptable sur le plan éthique de mener un essai comportant un protocole sans vaccins conjugués.

⁸⁶ Comme la susceptibilité aux infections chez les enfants avec SDM n'est pas uniquement due à un problème d'immunité humorale, des arguments de nature physiopathologique peuvent être invoqués à l'appui de cette position.

chez les enfants transfusés⁸⁷. Une différence statistiquement significative fut aussi obtenue pour l'incidence des syndromes thoraciques aigus mais non pour celle des crises douloureuses. L'apparition de signes de surcharge en fer s'est avérée plus rapide que prévue, et plusieurs complications du traitement furent également notées⁸⁸. Une seconde étude du même groupe a tenté de déterminer si un arrêt du traitement pouvait être envisagé de manière sécuritaire au bout de 30 mois. Alors qu'aucune différence significative ne fut notée pour l'incidence des AVC, la vélocité sanguine est retournée à des niveaux inquiétants chez une proportion significativement plus importante d'enfants dont le programme avait été interrompu⁸⁹.

La méta-analyse⁹⁰ combinant les résultats de ces deux études démontre un effet protecteur statistiquement significatif des transfusions chroniques sur le risque d'AVC avec un rapport de cote de 0,10 et un IC à 95 % de 0,02 à 0,58 (Hirst & Wang, 2002). Les auteurs de la revue Cochrane concluent que si l'efficacité est démontrée pour le groupe d'enfants trouvés à risque élevé, une surveillance étroite est requise, les risques de complications sévères sont loin d'être négligeables, et la prise en charge des complications est lourde. Pour la majorité des enfants dans la seconde étude, un traitement de la surcharge en fer était nécessaire en sus. Par ailleurs, des incertitudes persistent, entre autres en ce qui concerne la durée du traitement et l'acceptabilité de celui-ci. La HAS formule une recommandation de grade B, correspondant à une présomption scientifique basée sur des essais comparatifs randomisés de faible puissance, en faveur des transfusions chroniques⁹¹ pour la prévention primaire des AVC chez les enfants avec Hb SS si le flux cérébral dépasse les 200 cm/sec à deux reprises (HAS, 2005). Le dépistage par échographie-Doppler transcrânienne d'un risque accru d'AVC est généralement recommandé à partir de 2 ans, mais la HAS indique que le consensus professionnel en France est de commencer le dépistage dès l'âge de 12 à 18 mois (HAS, 2005). Le recours à un programme transfusionnel chronique est aussi étendu à la prévention secondaire, malgré l'absence de preuve d'efficacité. Enfin, d'autres essais cliniques sont en cours pour évaluer cette approche thérapeutique en cas d'infarctus cérébraux silencieux et pour tester si l'hydroxyurée constitue à terme une alternative valable aux transfusions.

L'efficacité de l'hydroxyurée à réduire l'incidence des complications sévères de l'anémie falciforme a été étudiée dans un essai contrôlé randomisé américain de bonne qualité chez l'adulte⁹² et dans un essai européen de plus petite taille chez des jeunes de 2 à 25 ans

⁸⁷ Les résultats de cette étude, intitulée « Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia » ou STOP I, ont été publiés à partir de 1998.

⁸⁸ Les complications signalées comprennent des allo-immunisations, des réactions d'hémolyse ou d'allergie, la surcharge circulatoire, mais pas d'infections.

⁸⁹ L'étude STOP II fut également arrêtée prématurément, deux ans avant le terme prévu, parce que le Doppler indiquait à nouveau un risque élevé d'AVC chez 34 % des enfants dont les transfusions avaient été discontinuées (rapport de cote de 0,02 avec IC à 95 % de 0,00 à 0,43).

⁹⁰ Le rapport de cote pour l'étude STOP I est estimé à 0,08 avec un IC à 95 % de 0,01 à 0,66 et celui pour l'étude STOP II à 0,21 (IC à 95 % de 0,01 à 4,41). Le test d'hétérogénéité est non significatif avec une valeur de *p* de 0,63. La mesure d'association synthèse est dérivée selon l'approche de Mantel-Haensel avec un modèle à effets fixes.

⁹¹ Un programme de transfusions chroniques ou d'échanges transfusionnels implique une intervention toutes les trois ou quatre semaines avec pour objectif de maintenir la proportion d'Hb S entre 30 et 60 %.

⁹² Les résultats de la Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia, ou MSH, furent publiés en 1995.

(Ferster, 1996). Dans les deux cas, seuls des sujets présentant des crises vaso-occlusives récurrentes étaient éligibles. Jones et ses collaborateurs considèrent que l'étude américaine est un essai randomisé de bonne qualité; ils estiment, par contre, que le plan d'étude croisé utilisé dans l'étude européenne n'est pas le meilleur devis étant donné le mécanisme d'action de l'hydroxyurée (Jones, 2001). Ni la revue Cochrane ni le rapport d'évaluation de l'AHRQ n'ont procédé à une méta-analyse en raison de l'hétérogénéité entre les études (Jones, 2001; Segal, 2008). Selon ces rapports, l'efficacité chez les adultes ayant une forme sévère d'anémie falciforme est bien établie avec une réduction significative de l'incidence des crises douloureuses. Un effet bénéfique sur l'incidence du syndrome thoracique aigu, sur le recours aux transfusions et sur le nombre de jours d'hospitalisation est aussi décrit. Selon l'AHRQ, dont la revue a aussi pris en compte les études observationnelles, les preuves sont plus faibles en ce qui a trait à l'incidence des complications neurologiques et à la mortalité, et ces auteurs indiquent que toutes les preuves concernent l'efficacité à court terme seulement⁹³. Sur le plan de la toxicité, le rapport de l'AHRQ n'a pas trouvé d'évidence de retard de croissance. Par contre, les données sont insuffisantes sur le plan de la toxicité reproductive et du potentiel carcinogène de l'hydroxyurée (Segal, 2008).

Les preuves d'efficacité chez l'enfant sont moins solides que chez l'adulte⁹⁴, mais des bénéfices quant au nombre de crises douloureuses et de journées d'hospitalisation ont néanmoins été décrits. Le guide de pratique clinique de la HAS propose le recours à l'hydroxyurée dès l'âge de 2 ans pour un sous-groupe de patients sévèrement atteints (HAS, 2005). Cette recommandation est de grade B, et des indications consensuelles ont été développées pour la France, mais les auteurs soulignent qu'il n'y a pas de consensus d'expert sur les meilleures modalités de traitement. La nécessité de consacrer des études aux effets à long terme, tant sur le plan de la toxicité que de la prévention de l'atteinte multisystémique, est largement reconnue. Les résultats d'une vaste étude en cours ayant recruté des enfants de 9 à 18 mois sont attendus avec intérêt.

Efficacité de l'éducation parentale et d'une prise en charge globale

L'éducation parentale est considérée comme une intervention relativement simple qui peut contribuer à la fois à prévenir les manifestations précoces du SDM et à améliorer le pronostic des complications. À cette fin, l'éducation doit porter d'une part sur les facteurs évitables favorisant la survenue de crises vaso-occlusives et sur l'importance d'une adhésion stricte aux mesures préventives, et d'autre part, sur les symptômes ou signes cliniques qui nécessitent une intervention des parents versus une consultation en urgence et sur la façon d'obtenir les soins appropriés en temps opportun.

⁹³ Il est à noter que depuis la parution du rapport de l'AHRQ une étude s'échelonnant sur 17 années a été publiée (Voskaridou, 2010). Il s'agit d'une étude non randomisée comparant, entre autres, la survie des patients traités à l'hydroxyurée à celle des patients traités de manière conventionnelle. Les résultats de cette étude ne sont pas analysés ici conformément à la stratégie d'analyse de la littérature adoptée.

⁹⁴ Une conférence consensus des NIH, s'appuyant entre autres sur le rapport de l'AHRQ, qualifie les données chez l'enfant d'émergentes et ne formule pas de recommandations spécifiques concernant l'utilisation de l'hydroxyurée chez l'enfant (Brawley, 2008).

L'efficacité de l'éducation parentale n'a pas, à notre connaissance, fait l'objet d'essais contrôlés. Si cette intervention peut en principe avoir des répercussions sur plusieurs issues cliniques, ce sont la détection précoce et la prise en charge rapide de la séquestration splénique qui en ont largement motivé l'introduction. Les études longitudinales sur l'expérience jamaïcaine du DN fournissent des données observationnelles sur l'incidence et la létalité liées aux séquestrations spléniques avant et après l'introduction d'un programme d'éducation parentale en 1978. Si l'incidence a plus que doublé⁹⁵, la proportion d'épisodes se soldant par un décès est passée de 28 à 3 %, pour tomber à 0,53 % entre 1995 et 2006 (Emond, 1985; King, 2007).

L'énoncé même des objectifs de l'éducation parentale présuppose que des services appropriés sont accessibles, aussi bien des services d'urgence habilités à diagnostiquer et à intervenir rapidement pour les complications du SDM que des services compétents pour assurer un suivi adéquat à long terme. La difficulté d'organiser et d'offrir à cette clientèle des services répondant à leurs besoins a été soulignée par de nombreux auteurs, et quelques données en provenance des États-Unis illustrent que la mise en place du DN ne règle pas la question d'accessibilité aux services. Les CDC ont par exemple mené une enquête auprès des parents et des médecins d'enfants identifiés par DN en 1992-1993 dans les États d'Illinois, Californie et New York. Seulement 27 % des parents utilisaient les services consacrés au SDM (CDC, 2000). Les préoccupations entourant la globalité, continuité et qualité des soins sont très présentes dans la littérature, mais peu de recherche évaluative sur les services a été recensée. Une recherche ciblée sur les modalités d'offre des services n'a toutefois pas été effectuée.

En somme, la revue des meilleures données disponibles sur l'efficacité des interventions montre donc qu'un essai randomisé de bonne qualité a démontré l'efficacité de l'antibioprophylaxie, prescrite avant l'âge de 3 ans, à réduire l'incidence des infections invasives à pneumocoque et que les études longitudinales jamaïcaines soutiennent l'efficacité d'un programme d'éducation parentale à réduire la létalité par séquestration splénique. Ce type de données fournit des explications plausibles à la diminution progressive de la mortalité par SDM constatée par les études de tendance et les études longitudinales discutées ci-dessus⁹⁶. Toutefois, les contrastes examinés dans ces études n'opposent pas directement l'intervention précoce à l'intervention tardive. Pour utiliser directement les données dérivées de ces études comme estimations des bénéfices du DN, il faut donc présumer que l'absence de DN équivaut à l'absence d'intervention dans la fenêtre temporelle considérée, soit trois ans pour l'antibioprophylaxie. Les informations relatives à l'arrimage entre DN et intervention seront discutées plus loin.

⁹⁵ Le taux d'incidence est passé de 4,6 séquestrations spléniques par 100 000 personnes-années entre 1974 et 1978, à 11,3 entre 1979 et 1983 et à 9,2 entre 1995 et 2006. L'interprétation de cette augmentation des taux d'incidence invoque une meilleure reconnaissance des signes de séquestration par les parents avec consultation médicale plus appropriée à la clé (Emond, 1985; King, 2007).

⁹⁶ La diminution de mortalité dont il est question ici concerne essentiellement les enfants de moins de 4 ans et la période des années 1980, au cours de laquelle l'antibioprophylaxie a été introduite. Yanni et ses collaborateurs font l'hypothèse que la réduction additionnelle observée aux États-Unis vers la fin des années 1990 pourrait être attribuable à l'introduction des vaccins antipneumococciques conjugués, admettant toutefois que leurs données n'en apportent pas de preuve formelle (Yanni, 2009).

L'immunogénicité des vaccins antipneumococciques conjugués chez les enfants de moins de 2 ans a seulement fait l'objet d'essais randomisés de faible qualité ou de publications sous forme de résumés. La cohérence de ces résultats avec ceux obtenus dans des études observationnelles et chez des enfants sans SDM et l'absence d'effets secondaires notables motive leur utilisation. La disponibilité de ces vaccins ne peut toutefois être un argument majeur en faveur du DN puisque tous les enfants en bénéficient dès l'âge de 2 mois, à moins de disposer de données démontrant que l'ajout d'une dose additionnelle chez les enfants avec SDM a un effet majeur sur l'incidence des taux d'infections invasives.

Les programmes transfusionnels chroniques et l'hydroxyurée sont des interventions préventives s'adressant à des sujets sévèrement atteints ou présentant des facteurs de risque pour des complications sévères. L'existence même d'interventions efficaces est certes un prérequis pour le DN. Dans ce cas, elle ne constitue pas en soi un argument majeur en faveur du dépistage sauf si le DN permet la mise en œuvre plus précoce du dépistage des facteurs de risque, par échographie transcrânienne par exemple, et que le pronostic pour un sous-groupe d'enfants s'en trouve modifié. En France, ce dépistage est conseillé dès 12 à 18 mois (HAS, 2005), ce qui semble être plus tôt qu'ailleurs⁹⁷. De manière générale, les guides de pratique tendent à étendre les indications à des tranches d'âge ou à des enfants avec des génotypes n'ayant pas été inclus dans les essais cliniques. Le guide de la HAS a l'avantage de préciser les recommandations dérivées de consensus plutôt que de données probantes. Des divergences entre guides de pratique existent certes pour certaines modalités de prise en charge, mais un consensus clair se dégage en vue d'instaurer précocement l'éducation parentale et l'antibioprophylaxie avant l'âge de 2 à 3 mois (NIH, 2002; AAP, 2002; HAS, 2005; Kaye, 2006a; USPSTF, 2007; NHS, 2006b). Le seul guide de pratique canadien actuellement publié concerne le DAN (Langlois, 2008), mais plusieurs experts sont à l'œuvre pour proposer des modalités de prise en charge des enfants avec SDM⁹⁸.

5.4.2 Performance des tests de dépistage

Les laboratoires d'hématologie utilisaient traditionnellement un ensemble de techniques différentes pour le bilan diagnostique des hémoglobinopathies (Clarke & Higgins, 2000; Wild & Bain, 2004). L'électrophorèse sur cellulose acétate en milieu alcalin a été utilisée comme test de première intention pour le DN, avec électrophorèse en milieu acide en seconde intention en cas de résultat anormal. Les résultats de programmes de dépistage des années 1980 aux États-Unis ont révélé les limites de cette approche en contexte de DN, avec l'occurrence de plusieurs faux positifs et quelques faux négatifs (Githens, 1990). Les deux techniques actuellement utilisées sont l'IEF et le HPLC. Compte tenu de l'importance de la MS/MS dans le paysage du DN, nous avons également examiné les articles faisant état de son utilisation pour le dépistage des SDM. La littérature sur les tests moléculaires n'a

⁹⁷ Il semble qu'au Québec les programmes transfusionnels ne soient pas instaurés avant l'âge de 2 ans en raison de la complexité technique (D. Soulières, communication personnelle, 5 février 2010). Le guide de pratique du NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme et les recommandations d'un comité de l'American Academy of Neurology suggèrent un dépistage annuel entre 2 et 16 ans (NHS, 2009b; Sloan, 2004). La prise de position récente de l'American Heart Association endosse également le dépistage à partir de l'âge de 2 ans (Roach, 2008).

⁹⁸ D. Soulières, communication personnelle, 31 août 2009.

pas été analysée, un survol rapide ayant montré qu'elle concerne une multitude de techniques différentes utilisées dans la majorité des cas comme tests de confirmation.

L'objectif principal du DN étant d'identifier les formes majeures de SDM pour instaurer une prise en charge appropriée dès l'âge de 2 ou 3 mois, il importe de détecter les fractions normales de l'Hb, les variantes communes considérées cliniquement significatives à l'état homozygote ou hétérozygote composite et de repérer l'absence d'Hb A. Le défi principal des tests de dépistage demeure la détection des variantes de l'Hb en relativement petites quantités puisque la majeure partie de l'Hb est constituée d'Hb F à la naissance. De plus, les proportions relatives des différentes fractions changent en fonction de l'âge postnatal et de l'âge gestationnel. Par ailleurs, les techniques détectent également des variantes rares dont la majorité n'ont pas de signification clinique, les porteurs hétérozygotes et certaines formes de β -thalassémies et α -thalassémies. L'objectif qui prévaut dans les laboratoires d'hématologie de détecter un maximum de variantes, qu'elles soient cliniquement significatives ou bénignes et qu'elles se présentent sous forme homozygote, hétérozygote composite ou hétérozygote, imprègne également la littérature sur le DN et influence la présentation des résultats de performance.

Plusieurs études ont porté sur la validité analytique du HPLC. La majorité d'entre elles ont été menées dans un contexte d'utilisation diagnostique, sur des échantillons provenant d'adultes ou d'enfants dont le mode de recrutement n'était pas détaillé et sans interprétation à l'aveugle des résultats (Wild & Stephens, 1997; Fisher, 1997; Mario, 1997; Waters, 1998; Ou, 2001; Lafferty, 2002; Joutovsky, 2004; Van Delft, 2009). Les résultats de ces études ne sont pas tous pertinents pour le DN, mais ils appuient néanmoins la capacité de cette technique à détecter et à doser les fractions normales de l'Hb et les variantes communes. La qualité de séparation des pics d'élution et les seuils de détection suggèrent que la détection de pics anormaux ne pose pas de problème majeur⁹⁹. Les conditions techniques sont néanmoins susceptibles d'influencer tant le dosage des fractions de l'Hb que les temps de rétention de ces fractions qui servent à l'identification des variantes (Mario, 1997; Waters, 1998; Hoyer, 2005; Van Delft, 2009). La variabilité notée entre les essais et le fait que nombre de variantes sans signification clinique peuvent présenter des caractéristiques semblables aux variantes communes font que l'identification précise des fractions détectées ne peut être faite avec certitude. Les variantes bénignes qui éluent dans la fenêtre d'élution d'une variante cliniquement significative peuvent être à la source d'un résultat faux positif au DN si les contrôles appropriés ne sont pas réalisés. Des difficultés d'interprétation additionnelles résultent de formes glyquées ou acétylées des fractions normales ou anormales de l'Hb¹⁰⁰.

Parmi les études réalisées dans un contexte de DN, une seule étude comparative de bonne qualité a été retracée (Campbell, 1999). Elle comportait l'analyse systématique de plus de 27 000 échantillons de sang séché par HPLC et IEF, l'interprétation des résultats du HPLC ayant été fait à l'aveugle par rapport à l'IEF. Avec cinq variantes rares manquées par le

⁹⁹ Un problème de détection de très faibles quantités de Hb A peut se poser chez les prématurés et conduire à des faux positifs, les porteurs hétérozygotes d'Hb S pouvant par exemple être pris pour des homozygotes.

¹⁰⁰ Ces formes dérivées peuvent par exemple compliquer le diagnostic différentiel entre Hb SS et Hb S/ β -thalassémie (Wild & Stephens, 1997; NHS, 2009a).

HPLC contre deux variantes manquées par IEF, les auteurs de cette étude comparative ont estimé la sensibilité du HPLC à 99,45 % et sa spécificité à 99,99 %¹⁰¹. L'expérience des quatre premières années de dépistage par HPLC en Californie apporte aussi des renseignements intéressants sur la performance de ce programme de dépistage, car la déclaration des cas de SDM est une obligation légale en Californie (Lorey, 1994; Eastman, 1996). De plus, la confirmation des résultats positifs a eu lieu à 97 %. Sur plus de deux millions de nouveau-nés testés, les deux seuls faux négatifs rapportés parmi les enfants atteints correspondaient à des enfants ayant été transfusés et chez qui les contrôles requis n'avaient pas été effectués. Quelques cas de faux positifs ont été décelés lors du test de seconde intention, liés à la prématurité ou à des variantes rares qui ne pouvaient pas être distinguées des variantes communes sans examens complémentaires. En tenant compte des erreurs de détection du HPLC sur les SDM seulement¹⁰², soit deux faux négatifs et deux faux positifs, on obtient une sensibilité et une valeur positive prédictive de 99,81 %, alors que la spécificité et la valeur prédictive négative sont estimées à 100 %. Entre 0,3 et 1 % des porteurs hétérozygotes seraient aussi porteurs de variantes rares¹⁰³.

Un nombre limité d'études sur la performance de l'IEF¹⁰⁴ ont été retracées même si l'utilisation de l'IEF pour le DN est répandue (Papadea, 1994; Campbell, 1999; Paixao, 2001; Ducrocq, J Med Screen, 2001). L'étude de Papadea, comme celle de Campbell, est une bonne étude comparative réalisée en contexte de DN, mais l'IEF sur papier buvard est comparée cette fois à l'électrophorèse sur cellulose acétate en milieu alcalin sur sang de cordon. Leurs résultats concordent en ce qu'aucun SDM n'a échappé au dépistage même si un petit nombre de variantes n'ont pas été détectées en raison de problèmes techniques. En se basant sur l'étude de Campbell et en utilisant le même mode de calcul que pour le HPLC, la sensibilité de l'IEF serait de 99,78 % et la valeur prédictive négative de 99,99 %, pour une spécificité et une valeur prédictive positives parfaites.

La MS/MS a également fait l'objet de quelques publications, dont deux études réalisées dans un contexte de DN mais avec des tailles d'échantillons limitées (Daniel, 2005; Boemer, 2008). Ces deux études visaient à développer et valider de façon préliminaire une méthode pour détecter spécifiquement certaines variantes cliniquement significatives plutôt que de détecter toutes les variantes. Dans les deux études, une concordance parfaite était observée entre la MS/MS et l'IEF ou le HPLC, ce qui suggère une sensibilité et spécificité de 100 % si on se limite aux variantes ciblées bien entendu. La MS/MS présente donc un potentiel

¹⁰¹ Les auteurs ont estimé la validité clinique en incluant les variantes communes et les variantes rares, sans égard à leur signification clinique et sans égard à leur présence sous forme hétérozygote ou hétérozygote composite. Ils ont cependant exclu les variantes sur les chaînes gamma, les Hb Bart's et les échantillons non confirmés des nouveau-nés perdus de vue avant l'âge de 6 semaines. Il est à noter qu'un calcul effectué pour l'ensemble des variantes tend à diluer les erreurs survenues dans la détection des SDM dont le dénominateur est plus petit. À l'inverse, la prise en compte de variantes sans signification clinique tend à pénaliser la technologie pour des erreurs sans conséquence réelle.

¹⁰² En tenant compte des discordances décrites par ces auteurs, il est aussi possible d'estimer des taux d'erreurs pour l'identification des variantes. Les auteurs eux-mêmes rapportent une sensibilité et spécificité à 100 %, mais sans préciser comment ils ont pris en compte les problèmes recensés.

¹⁰³ Environ 30 % des parents de porteurs se sont prévalus du suivi et des tests qui leur étaient offerts, mais ces études ne permettent pas d'estimer plus précisément les taux d'erreurs chez les porteurs.

¹⁰⁴ Certaines études concernent une technique connexe, l'IEF sur capillaires (Hempe, 1994; Hempe, 1997; Mario, 1997).

intéressant pour le DN du SDM, mais les analyses actuelles ne sont pas intégrées aux protocoles pour l'analyse des acides aminés et acylcarnitines, et une convergence technologique ne semble pas avoir été atteinte puisque les approches utilisées divergent d'une étude à une autre.

Malgré la nature disparate des preuves, l'appréciation globale des données de performance clinique disponibles indique que le HPLC et l'IEF sont des techniques valides pour le DN du SDM, avec une sensibilité et une spécificité dépassant les 99 %. Le choix entre l'IEF et le HPLC comme test de première intention repose souvent sur d'autres considérations, comme l'expertise et les ressources du laboratoire ou le degré d'automatisation. Les limites de ces techniques, dont certaines sont inéluctables comme la coélution de quelques variantes avec les variantes communes, ont des implications sur le plan de l'interprétation des résultats et de l'organisation des programmes de dépistage. L'information concernant la prématurité ou les transfusions préalables, qui sont des causes potentielles d'erreurs, doit minimalement être transmise au laboratoire de dépistage pour que l'interprétation des résultats puisse en tenir compte et que les prélèvements de contrôle qui s'imposent soient demandés. La formulation des résultats du dépistage doit aussi refléter le fait que certains diagnostics différentiels ne peuvent pas se faire à la naissance. L'interprétation des résultats d'un test réalisé en première intention, que ce soit par HPLC ou par IEF, devrait conduire à un diagnostic présomptif et non définitif. La plupart des guides de pratique concordent pour dire que tout résultat anormal doit être confirmé par une technique différente (Traeger-Synodinos, 2002; Lafferty, 2003; Br Com St Haem, 1998; Ryan, 2010). Plusieurs laboratoires ont mis en œuvre des algorithmes de dépistage plus ou moins complexes mais comprenant minimalement un test de seconde intention. La performance de tels algorithmes n'a cependant pas été évaluée comme telle.

5.4.3 Arrimage entre diagnostic ou DN et prise en charge

L'existence d'une fenêtre d'opportunité pour intervenir avant la survenue de manifestations de la maladie fait partie des critères classiques du dépistage, même si initialement ce sont essentiellement l'existence d'une période de latence dans l'histoire naturelle de la maladie et la possibilité de dépister la maladie au cours de cette phase qui retenaient l'attention. L'existence de signes d'appel et la capacité de diagnostiquer la maladie avant l'apparition de complications sévères conditionnent également la proportion des complications qui sont évitables par un dépistage précoce. L'âge auquel les interventions précoces sont instaurées dépend donc aussi de l'évolution naturelle de la maladie et de l'organisation des services.

Ainsi, même en présence d'un DN, la proportion d'enfants qui ne sont pas suivis dans un centre spécialisé avoisine ou dépasse les 10 % en Jamaïque (King, 2007) et dans plusieurs régions des États-Unis bien qu'une amélioration au fil du temps ait été notée (Hilliard, 2004; Lerner, 2009). En Europe, les données sont un peu plus favorables (Ducrocq, Arch Pediatr, 2001; Telfer, 2007; Gulbis, 2009). Hilliard et ses collaborateurs ont montré que la mise en place d'un réseau de services pouvait faire une différence substantielle à cet égard dans une région rurale défavorisée et pouvait également réduire notablement l'âge moyen lors de la première visite dans un centre spécialisé (Hilliard, 2004). Les données recueillies, issues de diverses régions, semblent converger vers un âge médian lors de la première consultation de l'ordre de 3 à 4 mois (Quinn, 2004; Hilliard, 2004; Telfer, 2007; King, 2007). Ces études

s'échelonnant sur de longues périodes, il demeure difficile de savoir dans quelle mesure les programmes actuellement en place réussissent à atteindre leur objectif de prescription de la pénicilline prophylactique avant 2 mois. En l'absence de DN, l'âge moyen lors du diagnostic est de 21 mois ou plus, selon les études retracées par notre stratégie de recherche bibliographique (Vichinsky, 1988; Bardakdjian-Michau, 2002; Diagne, 2003; van den Tweel, 2006; Colombatti, 2007; Colombatti, communication personnelle, 2009).

Compte tenu de l'âge plus tardif au diagnostic qu'au dépistage, la contribution potentielle du DN peut s'apprécier en considérant les complications susceptibles de compromettre le pronostic vital, mais qui seraient potentiellement évitables et qui surviennent avant l'âge de 2 ans environ. Les données dont nous disposons proviennent majoritairement du dépistage. Des données relativement anciennes suggéraient que les premières manifestations cliniques pouvaient être des complications inaugurales chez plus de 15 % des enfants (Bainbridge, 1985; Vichinsky, 1988; van den Tweel, 2006) et que celles-ci pouvaient être en cause dans 25 à 40 % des décès (Bainbridge, 1985; Thomas, 1996; Vichinsky, 1988). Ces chiffres reposaient néanmoins sur des échantillons de relativement petite taille. Cependant, l'étude de King et collaborateurs montre que, entre 1995 et 2006, 36,2 % des enfants atteints avaient présenté un syndrome thoracique, un AVC, une septicémie, ou une séquestration avant l'âge de 2 ans contre 53,6 % entre 1973 et 1975 (King, 2007).

Une fois la capacité à détecter le SDM en période néonatale établie ainsi que la pertinence d'instaurer l'antibioprophylaxie, il restait à savoir si le DN conduit réellement à une instauration plus précoce des mesures préventives. Il semble que ce soit le cas puisque, selon plusieurs études réalisées dans divers contextes, la moyenne d'âge lors de l'établissement du diagnostic de SDM en l'absence de DN serait supérieure ou égale à 21 mois. Or, au cours des deux premières années de vie, les enfants sont précisément à risque de développer les complications qui sont potentiellement évitables. L'évidence fragmentée tend donc à appuyer l'existence de bénéfices, dont il reste à estimer l'ampleur sur le plan populationnel.

5.5 MODÉLISATION D'IMPACT ET MODÉLISATION ÉCONOMIQUE

Les études de coût-efficacité du DN des SDM ont soit centré leur analyse sur l'identification des nouveau-nés atteints, en estimant les coûts par cas détecté ou par diagnostic tardif évité (Sprinkle, 1994; Zeuner, 1999; Davies, 2000), soit pris en compte également les issues cliniques pour évaluer les coûts par décès évité ou par année de vie sauvée (Tsevat, 1991; Gessner, 1996; Panepinto, 2000). En général, la perspective adoptée est celle des systèmes de santé, les analyses reposent sur la modélisation d'arbres décisionnels, et les scénarios considérés comportent le DN ciblé sur la base de l'appartenance ethnique, le DN universel et l'absence de DN avec bilan diagnostique et instauration du traitement préventif lors de l'apparition des symptômes. La définition de la population visée par un dépistage ciblé varie, se résumant à la population afro-américaine aux États-Unis (Tsevat, 1991; Sprinkle, 1994; Gessner, 1996; Panepinto, 2000) et équivalant à l'ensemble de la population qui n'est pas originaire d'Europe du Nord dans les modélisations britanniques (Zeuner, 1999; Davies, 2000). Certaines études s'intéressent uniquement aux formes majeures de SDM alors que d'autres estiment la prévalence de plusieurs variantes différentes dans une douzaine de groupes ethniques (Zeuner, 1999; Davies, 2000).

Les coûts pris en compte varient substantiellement, surtout en ce qui a trait aux étapes pré et postanalytiques¹⁰⁵. Les auteurs présument en général que le DN s'inscrit dans le cadre d'un programme de DN sur papier filtre préexistant, de sorte que des frais supplémentaires pour les prélèvements et envois des échantillons ne sont pas requis. Le temps dédié à l'information prétest et à la présélection sur la base de l'appartenance ethnique n'est souvent pas pris en compte ou seulement minimalement ou dans l'analyse de sensibilité¹⁰⁶. En plus des coûts récurrents du laboratoire liés à la réalisation des tests et au personnel nécessaire, certains auteurs tiennent compte des frais fixes, des coûts d'investissement, du triage des échantillons en cas de DN ciblé et des tests de confirmation¹⁰⁷. Les hypothèses diffèrent également en ce qui concerne la communication des résultats, le counselling des familles touchées par le SDM et celles des porteurs, et la formation des professionnels¹⁰⁸.

Les auteurs ayant considéré les issues cliniques ont modélisé la survenue des septicémies et les décès qui y sont attribuables, ainsi que les coûts liés au traitement prophylactique à la pénicilline et, pour certains, aux réactions anaphylactiques. Tsevat et Panepinto ont compté les septicémies et décès, liés aux septicémies ou à d'autres causes, avant 36 mois alors que Gessner a considéré les septicémies, méningites, séquestrations spléniques et décès avant 21 mois, mais aussi les séquelles à long terme des méningites¹⁰⁹ (Tsevat, 1991; Gessner, 1996; Panepinto, 2000). Les probabilités retenues pour les principaux paramètres cliniques sont assez semblables dans les trois études dans la mesure où elles sont inspirées de l'essai randomisé de Gaston pour l'incidence des septicémies et de la cohorte de naissance jamaïcaine pour l'âge d'apparition des symptômes¹¹⁰ (Gaston, 1986; Bainbridge, 1985).

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 12 et le tableau 13, sous forme de ratios de coût-efficacité par cas détecté ou diagnostic tardif prévenu et de ratios de coût-efficacité par décès évité ou année de vie sauvée, respectivement. Les coûts pour le DN ciblé et pour le DN universel correspondent, selon les auteurs, à un coût moyen ou à un coût

¹⁰⁵ On entend par étapes pré et postanalytiques celles qui précèdent et celles qui suivent les analyses de laboratoire, respectivement.

¹⁰⁶ Zeuner alloue un maximum de deux minutes à chaque étape dans l'analyse de sensibilité (Zeuner, 1999), alors que Davies accorde cinq minutes de temps de sage-femme pour la présélection dans son analyse principale (Davies, 2000). Gessner inclut la présélection basée sur l'appartenance ethnique (Gessner, 1996).

¹⁰⁷ Sprinkle tient compte du triage mais non des tests de confirmation diagnostique ni de la communication des résultats (Sprinkle, 1994). Les auteurs britanniques incluent les frais fixes et les coûts d'investissement, ainsi que les tests de reprise et de confirmation. Davies prévoit en outre trois heures par jour pour le triage par un commis (Davies, 2000). Panepinto considère les coûts des tests de confirmation, des frais fixes, et du triage des échantillons pour le DN ciblé (Panepinto, 2000).

¹⁰⁸ Davies comptabilise la communication des résultats dans les frais de laboratoire (Davies, 2000). Zeuner prévoit une session de counselling de 45 minutes pour les SDM et quelques minutes pour l'information des parents de porteurs. Par contre, il alloue du temps de formation pour les professionnels (Zeuner, 1999). Panepinto inclut le counselling post-test des parents (Panepinto, 2000).

¹⁰⁹ Gessner compte les coûts annuels liés aux séquelles des méningites, qu'il s'agisse de besoins éducatifs jusqu'à 15 ans ou de soins de santé en institution ou à domicile jusqu'à l'âge de 45 ans (Gessner, 1996).

¹¹⁰ L'incidence des septicémies en l'absence de DN est comparable au taux d'incidence observé chez les enfants avec Hb SS de moins de 3 ans ne bénéficiant pas d'une antibioprophylaxie, et la fraction prévenue est de 81 ou 84 % d'après le résultat de cette étude (Gaston, 1986). Les données sur l'âge d'apparition des symptômes sans DN sont inspirées de l'étude jamaïcaine réalisée avant l'introduction systématique des mesures préventives (Bainbridge, 1985).

incrémental par rapport à l'absence de DN¹¹¹. Ensuite est présenté le coût incrémental du DN universel par rapport au DN ciblé. Comme la prévalence est vue par tous les auteurs comme le facteur déterminant des ratios de coût-efficacité, les résultats sont présentés pour quelques valeurs de prévalence. Les écarts observés sont grands, ce qui n'est pas surprenant compte tenu de la variabilité décrite ci-dessus sur le plan des contextes, issues, paramètres, coûts, et de la méthodologie. Grosse et ses collaborateurs soulignent toutefois que certains résultats sont moins divergents qu'il n'y paraît à première vue. Ils estiment, par exemple, le coût additionnel par année de vie additionnelle avec le DN universel d'après les données de Gessner à 26 300 \$ pour une prévalence et un taux d'actualisation comparables à ceux utilisés par Panepinto, alors que celui-ci arrivait à 30 760 \$ (Grosse, 2005). Le scénario de base de Gessner concerne la population de l'Alaska, qui, en 1995, comptait 4,4 % d'Afro-Américains, alors que la population hypothétique de Panepinto était calquée sur la population des États-Unis en 1994, avec environ 16 % d'Afro-Américains. Pour Gessner, le coût incrémental par décès additionnel évité pour le DN universel tomberait sous les 100 000 \$ si la prévalence dépassait 68/10⁵ et le DN universel deviendrait l'option dominante pour une prévalence de plus de 220/10⁵ (Gessner, 1996). La modélisation de Tsevat suggère aussi que des gains monétaires peuvent être réalisés si la prévalence excède 270/10⁵, ce qui est le cas dans certains groupes à risque. Zeuner et ses collaborateurs, qui ont estimé les coûts à vie des individus avec Hb SS et Hb SC sans les intégrer à leur modélisation de coût-efficacité, avancent au contraire qu'il ne faut pas s'attendre à des gains si on tient compte non seulement de la prévention des incapacités résultant des complications aiguës précoces mais également des coûts de santé ultérieurs liés aux vies sauvées (Zeuner, 1999). Les coûts additionnels ne sont cependant pas exorbitants à leur avis¹¹², mais ils soulignent la piètre qualité des données disponibles.

Les considérations ci-dessus relatives aux gains monétaires potentiels n'occupent pas une place centrale dans les conclusions tirées des modélisations économiques. En effet, les conclusions des auteurs s'articulent essentiellement autour du seuil de prévalence qui justifierait le dépistage universel. Le raisonnement conduisant à de telles conclusions ne s'appuie pas uniquement sur les ratios de coût-efficacité obtenus pour différentes valeurs de prévalence, même si les ratios de coût-efficacité sont généralement plus favorables au dépistage universel à mesure que la prévalence est plus élevée. Ces conclusions font aussi intervenir des jugements quant aux investissements considérés comme raisonnables, comme nous le détaillons plus loin, ainsi qu'une appréciation des autres facteurs pouvant influencer sur les résultats obtenus. C'est pourquoi nous abordons brièvement les résultats des analyses de sensibilité avant de discuter plus à fond de l'interprétation des résultats.

¹¹¹ Sprinkle, Tsevat et Davies ont estimé des coûts moyens (Tsevat, 1991; Sprinkle, 1994; Davies, 2000). L'étude de Sprinkle avait été critiquée à cet égard par Zeuner, pour qui il ne s'agit pas d'une approximation raisonnable du coût marginal (Zeuner, 1999).

¹¹² Pour un diagnostic tardif évité d'enfant avec anémie falciforme, ils estiment les dépenses additionnelles au bout de 10 ans à environ £1 000, mais elles dépendent du génotype, de la fenêtre temporelle et du taux d'actualisation (Zeuner, 1999).

Tableau 12 Ratios de coût-efficacité par cas détecté ou diagnostic tardif prévenu pour différentes valeurs de prévalence et pour différentes stratégies de dépistage

Auteur et année	Variante Hb	Prévalence	DN ciblé	DN universel	DN universel versus ciblé
Sprinkle ^a , 1994	Hb SS + SC		620 à 236 392 \$ par cas détecté	1382 à 198 989 \$ par cas détecté	
Zeuner ^b , 1999	SDM	300/100 000 31/100 000 4/100 000	£475 £2 354 £2 274 par diagnostic tardif prévenu		£8 355 £107 250 £874 464 par diagnostic tardif prévenu
Davies ^c , 2000	SDM	250/100 000 63/100 000 31/100 000 16/100 000 4/100 000		£1 898 £4 557 £7 036 £9 757 £29 915 par cas détecté	£1 106 £10 142 £26 593 £68 737 £305 754 par cas détecté

^a Les coûts moyens par cas détecté sont estimés pour chacun des États américains, la proportion d'Afro-Américains variant de 0,5 % à 43,5 %, et la prévalence de 1,1 à 98,3 par 100 000 approximativement.

^b Ces données présument l'existence d'un programme de DAN ciblé.

^c Ces données, basées sur un volume annuel de 50 000 tests, sont des coûts moyens par cas détecté par IEF pour le DN universel et des coûts incrémentaux comparant le DN universel au DN ciblé au moyen du HPLC.

Tableau 13 Ratios de coût-efficacité par décès évité ou année de vie sauvée pour différentes valeurs de prévalence et pour différentes stratégies de dépistage

Auteur et année	Variante Hb	Prévalence	DN ciblé	DN universel	DN universel versus ciblé
Tsevat, 1991	Hb SS + SC	Élevée ^b Très faible 32/100 000		3 100 \$ ^a 450 millions \$ ^a	38 000 \$ par vie sauvée
Gessner, 1996	SDM	14/100 000	206 000 \$ ^c par décès évité	817 000 \$ ^c par décès évité	2 040 000 \$ ^c par décès évité
Panepinto, 2000	Hb SS + Sβ ⁰	40/100 000 ^d	163 263 \$ par vie sauvée 6 709 \$ par année de vie sauvée		645 960 \$ par vie sauvée 30 760 \$ par année de vie sauvée

^a Coûts moyens par vie sauvée.

^b Prévalence dans la population afro-américaine, de l'ordre de 230/10⁵.

^c Estimations pour un suivi sélectif.

^d Extrapolé à partir de la proportion de 16 % d'Afro-Américains dans la population hypothétique de Panepinto et de la prévalence de Hb SS de 250/10⁵ dans cette population.

Les analyses de sensibilité réalisées montrent que, au-delà des facteurs démographiques et épidémiologiques, certains éléments organisationnels et techniques, coûts et paramètres cliniques modifient les estimations de coût-efficacité. Hormis la prévalence, l'élément ayant le plus d'impact sur les comparaisons entre DN universel et ciblé sont les erreurs de classification du niveau de risque qui peuvent survenir avec un DN basé sur l'appartenance ethnique¹¹³. Plus la proportion de la population à risque échappant au DN ciblé est grande, plus l'avantage relatif du DN universel est grand. Pour Davies et pour Panepinto, le DN universel devient nettement moins coût-efficace si moins de 10 à 11 % des cas de SDM sont manqués par le DN ciblé (Panepinto, 2000; Davies, 2000). L'existence concomitante d'un programme de DAN influe sur le nombre de nouveau-nés atteints qui sont susceptibles d'être détectés en période néonatale¹¹⁴. Selon Zeuner, si 80 % des mères de fœtus atteints acceptaient l'IVG, le DN ciblé devient l'option préférable même dans les districts à prévalence élevée, et les observations de Davies vont dans le même sens. Davies et ses collaborateurs démontrent que des économies d'échelle notables peuvent être obtenues jusqu'à un volume annuel de 25 000 tests, voire 50 000 tests. Au-delà de 25 000 par an, ils notent peu de différences de coûts entre les deux techniques principales, l'IEF et le HPLC (Davies, 2000).

Les coûts liés à la présélection sur la base de l'appartenance ethnique ont des répercussions importantes. Plus le coût de la présélection est élevé, moins le DN ciblé est efficient¹¹⁵ (Gessner, 1996; Zeuner, 1999). Pour Gessner, ces coûts influencent aussi le coût incrémental du DN universel par rapport au DN ciblé (Gessner, 1996). Pour Gessner, aucune option de dépistage avec un suivi complet n'est coût-efficace en raison des coûts de la communication des résultats aux porteurs hétérozygotes et de variantes non significatives cliniquement (Gessner, 1996). Au chapitre des variables cliniques, plus la probabilité des septicémies baisse, moins le DN devient coût-efficace (Tsevat, 1991). Panepinto et ses collaborateurs précisent que, si la différence absolue entre l'incidence des septicémies avec et sans pénicilline tombe sous les 7 %, l'écart entre DN universel et ciblé franchit le seuil de 50 000 \$ par année de vie sauvée.

L'estimation des décès évités par cas diagnostiqué résume les principaux bénéfices cliniques pris en compte dans les analyses économiques et dépend essentiellement des données retenues pour le taux d'incidence des septicémies et la létalité qui y est associée, ainsi que l'âge au diagnostic en l'absence de DN. Grosse et ses collaborateurs montrent que Gessner et Panepinto arrivent à des résultats similaires, soit 2,4 décès évités par 100 SDM

¹¹³ Les hypothèses retenues à cet égard pour le scénario de base varient d'une publication à une autre, la proportion de sujets à risque qui échappent au DN ciblé étant fixée à 5,5 % par Zeuner, 10 % par Sprinkle, 20 % par Davies et par Panepinto, et à 25 % par Gessner.

¹¹⁴ Zeuner et ses collaborateurs en ont tenu compte en déterminant la distribution de la population admissible au DN en fonction des modalités du DAN préalable (Zeuner, 1999).

¹¹⁵ En comptant ne serait-ce qu'une minute de temps pour la présélection, l'argument économique ferait pencher la balance en faveur de l'absence de DN plutôt que du DN ciblé dans 62 districts britanniques sur 170 (Zeuner, 1999).

détectés et 2 décès évités par 100 Hb SS détectés respectivement¹¹⁶ (Grosse, 2005). Le nombre de décès évités par nombre d'enfants testés dépend, quelle que soit la stratégie de dépistage envisagée, des bénéfices cliniques et du nombre d'enfants susceptibles d'en bénéficier, donc de la prévalence et de la proportion d'enfants atteints susceptibles d'échapper au dépistage ou au traitement¹¹⁷. Il semble donc clair que les hypothèses techniques et organisationnelles peuvent expliquer une partie des différences entre les estimations de coût-efficacité des diverses modélisations. Enfin, lorsque l'on compare deux stratégies de dépistage, la différence des bénéfices cliniques, en nombre de décès évités, sur la différence du nombre d'enfants participants au dépistage dépend essentiellement du nombre d'enfants susceptibles d'échapper au dépistage en raison de la définition de la population cible ou des taux de couverture des stratégies envisagées. Plusieurs auteurs s'entendent sur l'importance, même de la perspective économique, de minimiser les cas manqués, mais les avenues privilégiées diffèrent (Panepinto, 2000; Joiner, 2000; Zeuner, 1999). Panepinto et ses collaborateurs argumentent que, à mesure que la proportion des groupes à risque augmente dans une population et que la capacité d'identifier les personnes à risque diminue, l'approche universelle devient progressivement plus coût-efficace. Zeuner et ses collaborateurs concluent qu'il est toujours plus coût-efficace d'améliorer la couverture d'un DN ciblé que de passer au DN universel (Zeuner, 1999).

Si les conclusions des auteurs des analyses économiques s'articulent essentiellement autour des seuils de prévalence justifiant l'une ou l'autre stratégie de dépistage, elles se fondent en réalité sur des raisonnements et des seuils différents en matière d'allocation des ressources. Sprinkle et collaborateurs ainsi que Panepinto et collaborateurs avancent que le DN universel est indiqué si la proportion d'Afro-Américains dépasse les 5 % et 9 % respectivement¹¹⁸. L'argument de Sprinkle repose sur une comparaison avec les sommes investies dans le DN de la phénylcétonurie, alors que Panepinto réfère explicitement à un seuil de 50 000 \$ par année de vie sauvée pour le coût incrémental du DN universel par rapport au DN ciblé (Sprinkle, 1994; Panepinto, 2000). Gessner et ses collaborateurs avancent qu'au-delà de 68 SDM par 100 000 nouveau-nés l'option du DN universel devient coût-efficace en se basant sur un seuil de coût additionnel de 100 000 \$ par décès additionnel évité (Gessner, 1996). Davies et ses collaborateurs considèrent que le DN universel est justifié à une prévalence de SDM supérieure à 50/10⁵ et à un taux de porteurs supérieur à 1 600/10⁵, mais qu'il devrait être envisagé également à des prévalences de SDM comprises entre 20/10⁵ et 50/10⁵ sur la base d'autres considérations, comme l'équité. Selon le cas, le seuil décisionnel se situerait donc autour de £10 000 et £75 000 par cas additionnel détecté et, d'après les données démographiques de 1991, environ 25 à 47 districts sur 170 devraient opter pour le DN universel (Davies, 2000). Pour Zeuner et ses collaborateurs, qui

¹¹⁶ Dans leur modélisation d'impact, Zeuner et ses collaborateurs ont arbitrairement retranché un an des données de Bainbridge alors que celles-ci représentent l'âge à l'apparition des symptômes et non l'âge au diagnostic, tous les enfants ayant été dépistés à la naissance dans cette cohorte. Ces auteurs obtiennent par conséquent un bénéfice moindre avec 1,25 et 0,57 décès évités sur 100 diagnostics tardifs évités de Hb SS et Hb SC respectivement.

¹¹⁷ La définition de la population cible, la sensibilité des techniques de dépistage, le taux de non-couverture du dépistage ou les pertes de vue avant la réalisation des bénéfices peuvent être en cause.

¹¹⁸ Ces seuils équivaldraient à un seuil de prévalence d'environ 11 SDM par 100 000 nouveau-nés pour Sprinkle et de 22,5 Hb SS (ou approximativement 35 à 40 SDM) par 100 000 nouveau-nés pour Panepinto, si on se fie à la prévalence dans ce groupe à risque utilisée par ces auteurs.

ont adopté explicitement un seuil de £20 000 par cas de diagnostic tardif prévenu, le DN ciblé serait toujours coût-efficace et 7 districts sur 170 auraient avantage à opter pour le DN universel selon leur analyse principale et, dans les conditions les plus favorables au DN universel, 15 districts (Zeuner, 1999). Selon les données démographiques de 1993, le choix de ces districts correspondrait à des seuils de prévalence de l'ordre de 135 ou de 80 par 100 000¹¹⁹. Sassi et collaborateurs, dans un rapport sur les enjeux d'équité et d'efficience, ont repris les données de Zeuner et concluent que, avec un seuil décisionnel plus conventionnel mais plus conservateur de £20 000 par années de vie sauvée, aucun district ne se qualifierait pour le DN universel (Sassi, HTA, 2001). La majorité des auteurs recommandent donc le DN universel pour les régions à prévalence élevée; tous ne formulent pas de recommandations pour les régions où la prévalence est faible (Tsevat, 1991; Gessner, 1996; Panepinto, 2000).

La variabilité des résultats sur le plan des coûts et des ratios de coût-efficacité ainsi que l'impact, confirmé par les analyses de sensibilité, des facteurs démographiques et organisationnels font en sorte que ces chiffres ne sont pas aisément transférables d'un contexte à un autre. La contribution des analyses économiques réside donc ailleurs. Un premier message important est que le DN ciblé est généralement coût-efficace par rapport à l'absence de DN, même si à faible prévalence le coût incrémental par décès évité, comme le coût moyen par cas détecté, peut dépasser les 200 000 \$ (Sprinkle, 1994; Gessner, 1996). La seule autre réserve à cet égard est émise par Zeuner lorsqu'il affirme que, en comptant ne serait-ce qu'une minute de temps alloué à l'information prétest et au processus de présélection, le DN ne serait pas coût-efficace dans le tiers des districts.

Un second point de convergence est que le DN universel n'est pas indiqué d'un point de vue économique dans toutes les régions étant donné que le coût incrémental du DN universel par rapport au DN ciblé dépend essentiellement de la prévalence. Ainsi, le DN universel ne serait pas coût-efficace lorsque les prévalences sont très faibles, de l'ordre de 5/10⁵ par exemple, et serait coût-efficace, voire dominant à l'occasion, pour des prévalences supérieures à 220/10⁵ telles que celles rencontrées dans certains groupes à risque. Entre ces deux extrêmes se situent les seuils de prévalence que les auteurs de ces analyses invoquent pour instaurer le DN universel, parfois en lien direct avec leurs analyses de sensibilité, parfois à la suite d'une argumentation faisant déjà intervenir d'autres considérations. Les seuils proposés explicitement ou implicitement¹²⁰ varient d'environ 20/10⁵ (Davies, 2000) à environ 135/10⁵ (Zeuner, 1999), avec une zone charnière qui se situerait autour de 40 à 80/10⁵. Une convergence vers un seuil précis aurait été surprenante dans la mesure où la prévalence n'est pas le seul déterminant de coût-efficacité, les éléments organisationnels modifiant aussi la performance des programmes de DN, et que les seuils jugés acceptables en matière d'allocation des ressources divergeaient considérablement d'une étude à l'autre. Par ailleurs, les seuils ne devraient être utilisés qu'à

¹¹⁹ Les districts ainsi identifiés avaient des populations originaires d'Afrique subsaharienne dans une proportion supérieure à 16 % dans l'analyse principale et à 8 % dans le scénario le plus favorable au DN universel. La proportion issue de minorités ethniques est beaucoup plus importante, entre 23 et 60 %, mais ne se prête pas à l'établissement d'un seuil en raison des chevauchements.

¹²⁰ L'étude de Sprinkle et ses collaborateurs n'est pas prise en compte ici. En effet, selon ces auteurs, leur raisonnement relève davantage d'une approche coût-bénéfice que de considérations de coût-efficacité (Sprinkle, 1994).

titre indicatif, comme le souligne Zeuner. Il en découle un troisième message, véhiculé par plusieurs auteurs, voulant que les modélisations économiques devraient être réalisées en prenant en compte le contexte régional (Tsevat, 1991; Gessner, 1996; Zeuner, 1999). Or, les données contextuelles démographiques et épidémiologiques ne sont souvent pas disponibles, les données organisationnelles sont rares, et les données cliniques n'ont pas les qualités requises pour soutenir une modélisation de qualité¹²¹. Les besoins en recherche relevés par Zeuner et Davies à cet égard sont nombreux.

Finalement, la plupart des auteurs s'entendent pour dire que les arguments économiques ne sont pas les seuls intervenants dans l'élaboration des politiques de santé et en particulier dans le choix entre DN ciblé et universel. Tous évoquent les questions de faisabilité et d'équité, et plusieurs font des recommandations qui sont davantage fondées sur ces considérations que sur les résultats de leurs études économiques. Même si les conceptions d'équité ne sont pas nécessairement explicites ou comparables, la préoccupation centrale demeure les cas de SDM potentiellement manqués par un DN ciblé. Ceux qui préconisent le DN universel reconnaissent que l'objectif principal en est de maximiser le taux de détection parmi les groupes à risque élevé plutôt que d'offrir les mêmes bénéfices aux groupes à faible risque¹²². D'aucuns ajoutent que d'éventuelles poursuites en justice engendrent des coûts et devraient entrer en ligne de compte dans les comparaisons entre DN ciblé et DN universel (Kaye, 2006a).

Au terme de cette revue de la littérature économique, il appert donc que les modélisations ne peuvent compenser pour les lacunes des études épidémiologiques, que les résultats dépendent de nombreux facteurs contextuels, que l'applicabilité des résultats doit être analysée au vu des données régionales mais que, en l'absence de bonnes données régionales, il peut être difficile de générer des estimations convaincantes de l'ampleur des bénéfices sur le plan populationnel.

¹²¹ Zeuner et ses collaborateurs soulignent que les coûts des traitements pour le Royaume-Uni étaient mal documentés; les données d'incidence des complications dérivait d'études américaines et jamaïcaines des années 1980 pour lesquelles l'incidence par tranche d'âge n'était pas toujours disponible; et les données de survie disponibles provenaient de cohortes mixtes, comportant des individus diagnostiqués à la suite de l'apparition de symptômes et d'autres diagnostiqués à la suite du DN (Zeuner, 1999).

¹²² Les estimations de Tsevat et ses collaborateurs illustrent bien que, derrière une estimation de coût par vie sauvée pour un État, 38 000 \$ pour le Texas par exemple, se cache une variation importante du coût-efficacité selon les sous-groupes considérés (Tsevat, 1991).

6 PRINCIPAUX RISQUES ET ENJEUX ÉTHIQUES, SOCIAUX ET ORGANISATIONNELS

Le présent chapitre propose une recension des enjeux éthiques, sociaux et organisationnels soulevés dans la littérature révisée. Il ne s'agit pas d'une revue systématique et exhaustive puisqu'une recherche bibliographique ciblée n'a pas été effectuée. Un certain nombre d'articles portant spécifiquement sur ces enjeux ont néanmoins été retracés à partir de la stratégie de recherche bibliographique générale, et les éléments d'information pertinents contenus dans les autres articles ont été retenus.

6.1 ENJEUX ÉTHIQUES ET SOCIAUX

6.1.1 Enjeux éthiques liés aux programmes de dépistage génétique

Le DN et son expansion soulèvent un certain nombre d'enjeux éthiques concernant, au même titre, toutes les maladies pour lesquelles un dépistage serait envisagé. Ces considérations ont fait l'objet d'une recension exhaustive (AETMIS, 2007) et ne seront pas discutées en détail, seules quelques particularités étant abordées ci-dessous. Nous nous attarderons davantage dans les sections suivantes aux enjeux qui revêtent une importance particulière pour le DN du SDM, comme les dimensions culturelles et sociales, le dépistage ciblé et la divulgation du statut de porteur.

Même quand la participation au DN est volontaire¹²³ et que la liberté de choix des parents en matière de dépistage est privilégiée, plusieurs choix sont possibles quant aux modalités du consentement et à l'organisation des services visant à offrir un choix éclairé aux parents. Le consentement peut être explicite ou implicite, verbal ou écrit, consigné au dossier ou non. Au Québec, le consentement actuel au DN est implicite, découlant d'une disposition du Collège des médecins du Québec prévoyant que les tests de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale, de la phénylcétonurie et de la tyrosinémie font partie des soins de routine au nouveau-né. Tel que souligné dans le rapport de l'INSPQ sur l'évaluation du programme québécois de DN sanguin (INSPQ, 2005), le bien-fondé de cette disposition devra être révisé sur le plan juridique advenant l'ajout d'autres maladies au DN. Le consentement explicite est peu répandu au Canada, mais serait en voie de devenir la norme dans certains pays (Miller, PHG, 2010).

L'exercice de l'autonomie parentale dépasse cependant le cadre de la signature d'un formulaire de consentement, tel que le souligne l'avis du Comité d'éthique de santé publique de 2007. Offrir un choix éclairé aux parents suppose qu'une information suffisante et objective leur soit présentée à un moment opportun pour qu'ils puissent l'intégrer et arriver à une décision cohérente avec leurs valeurs (Comité d'éthique de santé publique, 2007). Au terme d'une revue systématique des écrits sur les aspects psychosociaux du dépistage anténatal et néonatal, Green et ses collaborateurs concluaient que le niveau de connaissances requis pour prendre des décisions éclairées n'est généralement pas atteint et que les conditions organisationnelles et budgétaires qu'exigerait l'offre de services adéquats sont méconnues (Green, 2004).

¹²³ Si la participation au DN est volontaire au Québec, elle est obligatoire dans la majorité des États américains. L'option du refus est possible, s'il est consigné par écrit au dossier médical (Lorey, 1994).

Un des éléments qui continue à alimenter les discussions est le niveau de détail souhaitable pour les informations à partager avec les parents, ainsi que le nombre d'options à présenter aux parents pour le consentement. Les finalités d'un dépistage doivent être clairement énoncées (Comité d'éthique de santé publique, 2007), mais si l'obligation d'informer de toutes les issues possibles du DN, y compris des résultats dits fortuits, peut se justifier d'un point de vue éthique, cette avenue présente des limites sur le plan de la faisabilité advenant une expansion importante du DN. La question est particulièrement importante pour le DN du SDM étant donné la fréquence des résultats de porteurs hétérozygotes. Selon Miller et collaborateurs, plusieurs recommandations ont été formulées à l'effet d'un consentement spécifique pour la divulgation du statut de porteur ou d'une notification préalable de cette éventualité (Miller, Am J PH, 2009b), mais une majorité de professionnels de la santé en Ontario ne seraient pas en faveur de ces options¹²⁴ (Miller, PHG, 2010).

Dans le cas du DN du SDM, les résultats générés fortuitement par le DN ne concernent pas uniquement les porteurs hétérozygotes des variantes communes, mais également certaines formes homozygotes ou hétérozygotes composites bénignes ou dont la signification clinique n'est pas encore établie et des porteurs hétérozygotes de variantes rares généralement sans implications cliniques même dans un contexte de choix reproductifs. De plus, certains résultats peuvent suggérer l'existence d' α ou de β -thalassémies. Enfin, comme pour d'autres dépistages de maladies récessives, la mise en évidence d'une paternité faussement attribuée est possible si les parents souscrivent aux tests à leur tour.

Avec la publication du rapport du Collège américain des médecins généticiens (ACMG), on a assisté à un mouvement favorisant la divulgation de toute information révélée par le DN, y compris des résultats concernant des maladies non ciblées en première intention par le programme de DN (Watson, 2006). Par la suite, le rapport du President's Council on Bioethics a proposé plus de retenue dans la divulgation des résultats accessoires, une option étant l'analyse dans le cadre de projets pilotes des risques et bénéfices associés à de tels résultats avec un consentement spécifique gouvernant leur divulgation (President's Council on Bioethics, 2008). Il est donc important de développer un cadre éthique¹²⁵ pour tout programme de dépistage, qui assure une cohérence entre les modalités privilégiées pour l'information fournie aux parents, le format du consentement, la divulgation des résultats et les services disponibles en aval.

Au-delà des informations à fournir aux parents en vue du consentement éclairé, la question des modalités d'obtention de ce consentement se pose aussi. Une approche non directive semble faire consensus dans la littérature, et l'idée d'appliquer des modèles de décision partagée au dépistage commence à faire son chemin (Emery, 2001; Green, 2004). En pratique cependant, la répartition entre professionnels des responsabilités à l'égard du

¹²⁴ Une enquête a été menée en Ontario auprès d'obstétriciens, sages-femmes, infirmières, généralistes, pédiatres, généticiens et conseillers en génétique en 2006-2007. Environ 25 % des professionnels étaient en faveur d'une participation volontaire au DN, 18,6 % en faveur d'un consentement par maladie et 39,6 % demanderaient un consentement spécifique pour l'obtention des résultats de porteurs. Ce dernier chiffre témoigne, selon les auteurs, du fait que davantage de professionnels tiendraient compte des préférences des parents lorsque l'équilibre des bénéfices et des risques est moins convaincant (Miller, PHG, 2010).

¹²⁵ Une recension des textes normatifs dont on pourrait s'inspirer pour le développement d'un tel cadre éthique dépasse la portée du présent travail.

partage de l'information et de l'obtention du consentement ne semble pas clairement définie, et l'obtention du consentement tend à devenir une activité routinière (Miller, PHG, 2010).

En somme, la gestion de l'information personnelle et familiale est au cœur des préoccupations éthiques relatives à tout dépistage génétique. Il ne suffit donc pas d'examiner si les finalités du DN sont socialement acceptables. Les objectifs primaires et secondaires doivent être clairement définis, ainsi que les modalités et responsabilités de gestion associées à chacun des résultats possibles. Si la probabilité avec laquelle chacun des résultats va survenir dans un contexte donné demeure incertaine, la possibilité même de générer des résultats dits fortuits n'est point le fruit du hasard mais le résultat des caractéristiques intrinsèques des variantes de l'Hb et des techniques choisies comme tests de dépistage en première et seconde intention. Il est également souhaitable, tant d'un point de vue éthique que sur le plan organisationnel, de ne pas faire abstraction des implications en aval du DN, soit le dépistage des parents et le dépistage en cascade des apparentés. À cet égard, il y a sans doute des leçons à tirer des données sur les taux de participation aux différentes étapes du DAN¹²⁶. Une meilleure connaissance des perceptions des différentes communautés concernées par rapport aux objectifs visés et aux modalités envisageables est nécessaire pour développer des programmes éthiquement et socialement acceptables (Roberts & de Montalembert, 2007).

6.1.2 Dimensions culturelles et sociales

Aux États-Unis, les premiers projets de DN de l'anémie falciforme dans les années 1970 ont donné lieu à une confusion entre le statut de porteur et la maladie, ce qui a conduit à de la discrimination des porteurs en matière d'assurance et d'emploi (Laird, 1996; Avard, 2006). Des préoccupations importantes ont aussi surgi à propos de la stigmatisation potentielle des groupes sociaux concernés, principalement les Afro-Américains, voire de possibles dérives eugéniques. Les leçons qui ont été tirées de ces expériences concernent l'importance d'une sensibilisation et éducation adéquates du public et des professionnels de la santé, de la participation des communautés concernées lors de la conception des projets ou programmes de dépistage, et des modalités de communication des résultats et de counselling. Ce contexte historique a sans doute fortement influé sur l'élaboration ultérieure des politiques relatives au DN aux États-Unis et il persiste, à ce jour, un climat de méfiance ou « legacy of distrust » (Pletcher, 2008).

¹²⁶ Cette littérature n'a pas été examinée en détail dans le cadre du présent travail. Il semble toutefois que la participation des pères au DAN est faible et que la participation au diagnostic prénatal l'est également. L'hétérogénéité de la sévérité de la maladie est un des facteurs explicatifs avancés, mais des questions organisationnelles, religieuses et culturelles pourraient également être en cause (Locock, 2008). L'impact du DAN sur la prévalence à la naissance du SDM est jusqu'à présent nettement moins important que celui rapporté dans certaines régions pour les thalassémies (Modell, 2007; Lerner, 2009). Même si l'offre d'un choix reproductif éclairé motive le dépistage des porteurs et le DAN, et non les répercussions sur la prévalence à la naissance, il importe pour les autorités de santé publique d'en suivre l'impact (Comité d'éthique de santé publique du Québec, 2007) et de comprendre quels éléments influencent l'acceptabilité des programmes de DAN et de DN.

Les enjeux sociaux dépassent bien entendu les frontières des États-Unis. Dans la récente résolution de l'Assemblée générale des Nations Unies¹²⁷, il est fait état de préjugés néfastes à l'égard de la drépanocytose et de l'importance de sensibiliser le public. La résolution de l'UNESCO¹²⁸ précise qu'un manque d'information est source de croyances surnaturelles sur la maladie, que la drépanocytose a un important retentissement social sur les familles et qu'elle constitue un facteur de division du tissu familial et d'exclusion de la société. Plusieurs auteurs rapportent également que la compréhension de la maladie, de ses causes et de son mode de transmission demeure souvent teintée par les conceptions préexistantes véhiculées au sein de certaines communautés. L'information fournie par les professionnels de la santé peut être mal reçue, en raison du vocabulaire utilisé par exemple, mal comprise, ou chargée de signification additionnelle en fonction des modèles explicatifs préalables de la maladie (Ducrocq, 2001; HAS, 2005; Locock, 2008; Sénécal, 2010). Pour plusieurs auteurs, les efforts usuels d'information et de counselling déployés dans le cadre d'un DN peuvent dès lors être insuffisants.

Les conséquences sociales pourraient également être importantes selon les observations des cliniciens et chercheurs, bien que très peu de recherche ait adressé ces questions spécifiquement. Parmi les craintes exprimées figurent la stigmatisation des mères, voire des enfants, les difficultés de communication de l'information sur le risque au sein de la famille élargie, l'impact sur les opportunités maritales, le déni face à la maladie ou au risque de la transmettre (Ducrocq, 2001; Gulbis, 2005; de Montalembert, 2005; Avard, 2008; Locock, 2008; Kai, 2009; Sénécal, 2010). L'impact sur l'adhésion aux recommandations et sur l'observance des soins est controversé (HAS, 2005). Toutefois, il est vraisemblable que des facteurs culturels contribuent à la faible participation des pères au DAN et au dépistage en cascade suivant le DN, qui a été observée dans de nombreuses études. La rétention de l'information et sa communication aux professionnels de la santé pourraient être entravées puisqu'on évoque une aura de tabou entourant cette maladie (Gulbis, 2005).

Au-delà des dimensions culturelles, le contexte social mérite considération. Une immigration récente, tout comme des facteurs socioéconomiques, peuvent accroître les difficultés rencontrées par les familles aux prises avec un diagnostic de SDM chez leur nouveau-né, en particulier en ce qui a trait à l'accès aux services de santé et de soutien. En Europe, on constate que l'anémie falciforme peut être un moteur d'immigration¹²⁹ (de Montalembert, 2005; Roberts, 2007), et aux États-Unis on souligne la nécessité d'étudier l'impact du SDM sur l'accès à l'éducation et l'emploi (Creary, 2007). Par ailleurs, plusieurs voix se sont élevées dernièrement pour dénoncer les disparités entre les investissements en recherche et les efforts déployés en matière d'organisation des services consacrés au SDM par comparaison avec ceux consentis pour des maladies touchant d'autres groupes sociaux (Dyson, 2006; Smith, 2006). Ces disparités, relevées en Angleterre et aux États-Unis, influent sur la qualité des services.

¹²⁷ ONU, Assemblée générale des Nations Unies, 63^e session, Résolution A/RES/63/237, 22 décembre 2008. www.un.org.

¹²⁸ UNESCO. Résolution de la 33^e session de la Conférence générale de l'Unesco. 19 octobre 2005. www.unesco.org.

¹²⁹ À Londres et à Paris, jusqu'à 10 % des parents des enfants suivis dans les cliniques spécialisées pour le SDM pourraient avoir choisi d'émigrer pour obtenir de meilleurs soins pour leur enfant (Roberts, 2007).

Pour une maladie comme l'anémie falciforme, les enjeux culturels et sociaux sont sans contredit importants. Au chapitre des risques potentiellement liés au DN, il faut donc tenir compte de dérives possibles, incluant la stigmatisation des communautés à risque mais également la stigmatisation des individus et des familles au sein de certaines communautés. La portée de ces risques est mal connue et dépend sans doute largement du contexte régional, selon l'origine et le moment des différentes vagues d'immigration ainsi que le degré d'intégration des communautés. Hormis les efforts en matière d'information et d'éducation préconisés par l'ONU et l'UNESCO, d'autres mesures concrètes seront à considérer pour contrer la discrimination, mieux connaître les valeurs et perspectives des communautés concernées et favoriser leur participation à l'élaboration de programmes culturellement sensibles (Sénécal, 2010).

6.1.3 Dépistage ciblé

Le survol des pratiques de dépistage (chapitre 3.2) a montré que certains pays ou régions ont opté pour un dépistage ciblé selon l'origine ethnique, tant pour le DAN que pour le DN, alors que d'autres ont opté pour le dépistage universel, du moins pour le DN. Au Royaume-Uni et aux États-Unis, le DN s'est développé initialement sur une base régionale, sous forme tantôt ciblée tantôt universelle. Le DN universel s'est par la suite étendu à l'ensemble des régions, et ce, malgré les résultats des analyses économiques démontrant que cette option n'est pas coût-efficace dans les régions à faible prévalence (chapitre 5.5). Comme le soulignent Grosse et ses collaborateurs, les questions de faisabilité et d'acceptabilité ont sans doute eu un poids plus important dans la conception des politiques que les questions d'efficience (Grosse, 2005).

Parmi les questions d'acceptabilité, la notion d'équité dans l'allocation des ressources a été évoquée même si la conception d'équité intervenant dans l'argumentaire n'était pas toujours évidente (Grosse, 2005; Sassi, BMJ, 2001). L'expérience des premiers projets de DN de l'anémie falciforme aux États-Unis, qui n'ont pas été accueillis favorablement, perpétue la crainte de la stigmatisation des communautés concernées. Plus fondamentalement, certains auteurs se questionnent sur la légitimité d'utiliser l'ethnicité comme facteur de risque dans le domaine de la santé puisqu'il s'agit d'une construction sociale et que des dérives sont possibles (Dyson, 2006). Ce courant de pensée a mené à la recherche d'alternatives et du concept le plus approprié pour circonscrire le niveau de risque. La terminologie utilisée est effectivement très importante et pas seulement pour éviter des jugements de valeurs (Aspinall, Soc Sc Med, 2003). Ainsi, l'accent devrait être mis sur l'origine familiale ou ancestrale plutôt que sur l'appartenance culturelle ou identitaire. Une emphase exclusive sur l'origine géographique élude la question de l'ethnicité, mais pose problème en raison des vagues successives de migrations.

L'acceptabilité dépend en outre des modalités d'utilisation de l'origine familiale ou ancestrale comme facteur de risque. Ainsi, l'autodétermination de l'origine ancestrale reste préférable à la détermination par des tiers¹³⁰ (Aspinall, Soc Sc Med, 2003; Lakeman, 2006), et il y a

¹³⁰ Dans le cas du DN, l'origine ethnique de la mère et du père biologique sont d'intérêt, et idéalement l'information devrait être fournie par chacun, ce qui peut poser des difficultés logistiques dépendant du moment choisi pour solliciter l'information.

avantage à expliquer la finalité clinique (Dyson, 2006). Selon Lakeman et ses collaborateurs, des conditions favorables peuvent être réunies si plusieurs dépistages sont combinés¹³¹ et que, dans un contexte de counselling prétest, l'admissibilité à plusieurs tests est déterminée au moyen d'un outil basé sur l'origine ancestrale dans une optique de décision partagée (Lakeman, 2006).

Au chapitre de la faisabilité, les erreurs de classification et les cas de SDM manqués signalés dans les premiers rapports sur le dépistage du SDM¹³² ont été abondamment cités comme argument en faveur du DN universel (Avard, 2006). Des erreurs de classification, où une personne à risque élevé est considérée à risque faible, peuvent en effet être à la source de tests non réalisés et de cas de SDM manqués, mais d'autres facteurs peuvent être en cause comme des erreurs administratives, l'omission d'inviter les parents à participer ou un refus des tests de la part des parents (Aspinall, Soc Sc Med, 2003). Aspinall avance que les omissions relatives à la collecte des données sont probablement plus fréquemment en cause que les véritables refus liés à la nature de la question sur l'ethnicité, qui ne toucheraient pour les données d'enquête, de recensement ou médico-administratives que de 0,1 à 1,8 % des répondants (Aspinall, Anaesthesia, 2003).

Dès 1999, Hickman, Zeuner, Davies et d'autres auteurs ont insisté sur la nécessité de développer et de valider des outils pour la collecte de l'information sur l'origine ethnique pour minimiser les erreurs et standardiser les pratiques (Hickman, 1999; Zeuner, 1999; Davies, 2000). À notre connaissance, deux essais¹³³ ont été réalisés pour comparer des outils de formats différents dans un contexte de DAN (Dyson, 2006; Lakeman, 2006). Le développement de ces outils peut reposer en partie sur des catégories déjà validées dans le cadre d'enquêtes ou recensements, mais se doit d'être adapté à la distribution de la prévalence du SDM. À titre d'exemple, les régions du pourtour méditerranéen où le SDM est prévalent ne sont souvent pas adéquatement distinguées, et la façon de recueillir l'information sur les origines mixtes n'est pas toujours instructive (Aspinall, Soc Sci Med,

¹³¹ Cette étude visait le développement d'un outil pour le DAN combiné des hémoglobinopathies et de la fibrose kystique aux Pays-Bas. Comme 97,3 % des couples participants étaient ultimement admissibles pour l'un ou l'autre dépistage, les auteurs avancent que le risque de stigmatisation ou discrimination de sous-groupes de la population est moins grand qu'en cas de dépistage pour une seule condition (Lakeman, 2006).

¹³² Parmi les sources, citons une étude menée au Colorado avec 30 % d'information ethnique erronée ou manquante sur les requêtes de laboratoire (Githens, 1990) et le projet pilote à Montréal avec 32 % de données manquantes (Yorke, 1992). Comme le souligne Grosse, le contexte du prélèvement en salle d'accouchement diffère de celui du prélèvement de sang séché dans le cadre de programmes de dépistage existants (Grosse, 2005). Enfin, dans une étude californienne, les auteurs ont estimé qu'au moins 2,5 % des cas auraient été manqués par un DN ciblé en raison d'erreurs ou d'informations manquantes sur l'origine ethnique (Lorey, 1996). En France, où tous les SDM sont consignés dans un registre national et suivis dans des centres spécialisés, il semblerait que le DN ciblé manque peu de cas (Bardakdjian-Michau, 2009), mais nous n'avons pas retracé de données à cet effet.

¹³³ L'essai randomisé de Dyson et collaborateurs, mené en Angleterre dans quatre régions de prévalence différente, comparait un outil inspiré des questions du recensement de 2001 mais adapté pour le SDM à un outil reposant surtout sur une question ouverte (Dyson, 2006). L'essai avec plan d'étude croisé de Lakeman et collaborateurs comparait, aux Pays-Bas, un outil basé sur un algorithme à un questionnaire avec des cartes géographiques (Lakeman, 2006). Les réponses étaient comparées à des entrevues plus approfondies et, dans l'étude britannique, aux résultats des tests qui étaient offerts systématiquement dans trois des quatre régions. Dans les deux études, les auteurs relevaient des erreurs et concluaient qu'il y avait place à amélioration. Aux Pays-Bas, l'outil le plus performant a été retenu pour un projet pilote et, en Angleterre, des améliorations ultérieures ont été apportées avant l'adoption du Family Origin Questionnaire par le NHS Sickle Cell and Thalassaemia Programme.

2003). Le libellé des instructions et le format des questions sont importants puisque des questions comprenant des catégories de réponses semblent préférables aux questions ouvertes, même s'il faut laisser l'occasion aux participants de rajouter des informations (Dyson, 2006). Les catégories proposées et le niveau de détail requis doivent aussi être adaptés aux profils d'immigration. Il s'en suit qu'une validation dans le contexte régional de tels outils s'impose¹³⁴ (Dyson, 2006).

Le contexte régional détermine aussi s'il y a des contraintes légales ou réglementaires en matière de consignation de l'information sur l'origine familiale ou ethnique dans les dossiers médicaux et les banques de données médico-administratives. Ces questions n'ont pas été explorées dans le cadre du présent travail, mais une variabilité importante des pratiques semble exister à cet égard. En effet, l'information sur l'ethnicité est consignée sur les certificats de naissance aux États-Unis alors que ce n'est pas le cas en France (Bardakdjian-Michau, 2009) et au Québec. En Angleterre, l'information sur le groupe ethnique doit obligatoirement figurer à tout dossier d'admission à l'hôpital depuis le 1^{er} avril 1995 (Aspinall, Anaesthesia, 2003). Enfin, la connaissance qu'ont les individus de leurs origines ancestrales varie selon les contextes culturels et historiques¹³⁵. La mixité des populations est portée à augmenter¹³⁶. Au Québec, la proportion de personnes s'identifiant aux minorités visibles qui se disaient d'origine mixte (minorités visibles multiples) était de 1,73 % au recensement de 2006 contre 1,35 % en 2001 (Statistique Canada).

Les enjeux entourant le dépistage ciblé sur la base de l'origine ethnique sont donc complexes et ont conduit à l'abandon du DN ciblé du SDM au Royaume-Uni et aux États-Unis avant que la faisabilité et l'acceptabilité de cette option n'aient été étudiées à fond. Une situation paradoxale peut résulter de la coexistence de recommandations en faveur du dépistage préopératoire et du DAN ciblés, et du rejet concomitant de l'acceptabilité du DN ciblé¹³⁷. L'évolution des pratiques et des discours au Royaume-Uni est particulièrement intéressante à cet égard. En 2000, un programme intégré de DAN et de DN y était annoncé. Le DAN des thalassémies était offert à toutes les femmes enceintes alors que le DAN du SDM était réalisé systématiquement dans les régions à prévalence élevée et de manière ciblée dans les régions à faible prévalence¹³⁸. Un outil de présélection, préalablement validé, a été introduit entre 2005 et 2007 dans les régions à faible prévalence pour standardiser les pratiques de DAN ciblé. La décision fut ensuite prise d'étendre l'utilisation de cet outil, intitulé

¹³⁴ Différentes dimensions peuvent être appréciées lors de l'évaluation initiale et du monitoring, dont la stabilité des réponses dans le temps, les taux d'erreurs, les taux de non-couverture, le taux de participation, par exemple.

¹³⁵ Lakeman émet par exemple l'hypothèse que la connaissance des origines pose moins de problèmes aux Pays-Bas qu'aux États-Unis (Lakeman, 2006).

¹³⁶ En 1990, environ 12 % de la population des minorités ethniques avait une filiation mixte, généralement limitée à la génération des parents plutôt qu'à l'ascendance, ce qui ne pose pas de problèmes majeurs selon Aspinall (Aspinall, Soc Sci Med, 2003).

¹³⁷ Il ne s'agit pas ici de comparer l'ensemble des bénéfices et risques liés au DAN et au DN ciblés versus universels, mais uniquement de souligner l'hétérogénéité des discours relatifs à l'acceptabilité d'utiliser l'origine ethnique dans le cadre d'un programme de dépistage.

¹³⁸ Un seuil de prévalence du SDM était fixé à 15/100 000 (NHS, 2009a), ce qui correspond à un seuil nettement plus faible que le seuil initialement proposé de 15 % de la population de minorités ethniques pour le DN universel (SMAC, CRD Report 5, 1996).

le *Family Origin Questionnaire*, à toutes les régions dès la fin de 2009¹³⁹ (NICE, 2008; NHS, 2009c). La pratique même de réserver les tests pour le SDM aux personnes à risque dans les régions à faible prévalence n'était pas pour autant modifiée, mais le DAN devenait officiellement un dépistage universel, au sein duquel le *Family Origin Questionnaire* était un des instruments (ou tests) déterminant la suite des analyses (NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, Handbook for laboratories, 2009). Ainsi, il semble qu'une fois les questions de faisabilité résolues, les enjeux d'acceptabilité résiduels concernent davantage l'offre universelle de services que le recours à des informations concernant l'origine ethnique pour déterminer quels services sont appropriés.

6.1.4 Divulgence du statut de porteur

Avec les tests de dépistage les plus utilisés, l'IEF et le HPLC, la détection des formes hétérozygotes des variantes de l'Hb est inévitable. Puisqu'elle ne correspond pas à l'objectif premier du DN, l'identification d'un statut de porteur est considérée par plusieurs comme une découverte fortuite, bien qu'il s'agisse d'une issue secondaire du dépistage nettement plus courante que l'identification d'un nouveau-né avec SDM. La divulgation du statut de porteur et ses modalités ont reçu plus d'attention au cours des dernières années que la gestion des autres informations découvertes de façon fortuite en raison du nombre élevé de résultats que cela représente¹⁴⁰ et des défis organisationnels qui y sont associés.

Dans la majorité des pays où une forme de DN est pratiquée, les politiques favorisent la divulgation systématique du statut de porteurs aux parents des nouveau-nés. C'est le cas aux États-Unis¹⁴¹, en Angleterre (NHS, 2006a) et en France¹⁴². L'Ontario et les Pays-Bas¹⁴³ font figure d'exception. Tel que souligné dans le chapitre 3.2, on note cependant une variabilité très importante en ce qui a trait aux modalités de communication de l'information et aux services offerts aux familles des nouveau-nés porteurs hétérozygotes (NNSGRC¹⁴⁴; Kai, 2009). De plus, la capacité même de mettre en œuvre les politiques actuelles est remise en question. Selon Bardakdjian-Michau et ses collaborateurs, le nombre élevé de porteurs détectés est une des principales difficultés du programme français de DN ciblé puisqu'ils sont trop nombreux pour pouvoir être pris en charge avec succès (Bardakdjian-Michau, 2009). Pour Parker et ses collaborateurs, la considération inadéquate des ressources

¹³⁹ Le but de l'étendre à l'ensemble des régions est de faciliter l'interprétation des résultats des analyses indiquant de possibles α et β -thalassémies et de limiter le nombre de personnes chez qui des analyses complémentaires sont demandées (NHS, 2009a).

¹⁴⁰ À titre d'exemple, le DN mené à l'Hôpital Sainte-Justine de 1988 à 2003 a identifié environ 18 fois plus de porteurs hétérozygotes que de nouveau-nés avec SDM (tableau 5), alors que, au cours de l'année 2007-2008, 26 fois plus de porteurs que de SDM ont été détectés en Angleterre (Robitaille, 2006; NHS, 2009c).

¹⁴¹ Aux États-Unis, la Conférence Consensus du NIH s'est prononcée en 1987 en faveur de la communication des résultats de porteurs (NIH, 1987), mais les États n'ont pas tous implanté une telle politique d'emblée, et les modalités varient encore comme nous l'avons mentionné précédemment (Kavanagh, 2008).

¹⁴² Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. www.afdphe.org consulté le 28 avril 2010.

¹⁴³ La situation en Ontario est discutée plus loin. Aux Pays-Bas, l'autorité responsable du DN décidait en novembre 2006 de divulguer les résultats de porteurs seulement aux familles des porteurs Hb AS, les associations des pédiatres et des généticiens faisant pression depuis pour que soient également divulgués les résultats de porteurs d'autres variantes (Giordano, 2009).

¹⁴⁴ National Newborn Screening and Genetics Resource Center. www2.uthsca.edunnsis, consulté le 11 novembre 2009.

requis et de la charge de travail qu'implique la divulgation du statut de porteur a été un obstacle majeur à l'implantation de ces politiques en Angleterre et en a largement déterminé les modalités (Parker, 2007).

Les arguments invoqués pour justifier la divulgation systématique du statut de porteur font référence à l'existence de bénéfices, d'une part, et au droit des parents de connaître toute information médicale acquise de manière fortuite, d'autre part. Ce droit est souvent présenté comme une norme éthique faisant consensus (Miller, Am J PH, 2009b). Il est à noter que les aspects juridiques et déontologiques entourant ces questions n'ont pas été abordés dans le cadre du présent travail. Les bénéfices comportent la possibilité d'informer les parents de risques reproductifs potentiels en vue d'éclairer leurs choix reproductifs, ceux des apparentés, ainsi que, à terme, ceux de l'enfant. Les bénéfices pour les parents¹⁴⁵ peuvent se concrétiser à court ou moyen terme si les deux parents se prévalent d'un counselling et se soumettent aux tests de porteurs, alors que les bénéfices pour l'enfant ne lui reviendront que si l'information est bien comprise et retenue et qu'elle lui est communiquée au moment opportun. Les implications cliniques éventuelles pour l'enfant porteur hétérozygote Hb AS¹⁴⁶ sont évoquées comme bénéfices par quelques auteurs (Laird, 1996; Ross & Clayton, 2009; Sénécal, 2010), mais sont très rarement invoquées comme argument dans les recommandations relatives au DN¹⁴⁷. Comme notre recherche bibliographique n'était pas destinée à colliger les données épidémiologiques relatives aux complications chez les porteurs hétérozygotes, nous ne sommes pas en mesure de nous prononcer sur la qualité de cette information, qui suscite un regain d'intérêt dans la communauté scientifique, mais qui ne semble toutefois pas avoir fait l'objet d'une revue systématique.

L'existence de risques potentiels liés à la divulgation du statut de porteur est toutefois reconnue, et plusieurs politiques en faveur du DN ont souligné l'importance de poursuivre la recherche pour mieux documenter ces risques (Lin & Barton, 2007; USPSTF, 2007). Parmi les risques psychosociaux figurent l'anxiété et la détresse psychologique générée par ces résultats, les répercussions sur les dynamiques familiales, la stigmatisation et la discrimination potentielle (Laird, 1996; Avard, 2006). Ces conséquences négatives peuvent être liées à une compréhension erronée du concept de porteur hétérozygote et de ses implications.

Le droit des parents à l'information concernant leur enfant, ou droit de savoir, n'est pas le seul impératif moral en jeu. En effet, la divulgation du statut de porteur aux parents empiète sur l'autonomie de l'enfant puisque le choix de connaître et de divulguer ou non son statut de porteur lui est soustrait (Borry, 2009; Miller, Am J PH, 2009b; Sénécal, 2010). Par ailleurs, le

¹⁴⁵ Nous nous référons ici aux bénéfices en matière de choix reproductifs, mais de rares cas de diagnostics de SDM chez des parents à la suite du DN ont été rapportés au cours des premières années suivant l'instauration du programme dans l'État de New York (Grover, 1986).

¹⁴⁶ Tel que décrit dans le chapitre 1.4, des manifestations cliniques mineures ont été décrites chez les enfants Hb AS, ainsi que de rares complications sérieuses. Celles-ci pourraient survenir dans des circonstances particulières favorisant une hypoxie ou des besoins accrus en oxygène. Pour les manifestations mineures, il ne semble pas y avoir d'avantages au diagnostic précoce tandis que l'utilité du dépistage pour la prévention des manifestations sérieuses demeure apparemment controversée.

¹⁴⁷ L'avis N° 97 du Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé constitue une exception (Ameisen, 2007).

maintien de la confidentialité peut être difficile compte tenu de la plage temporelle sur laquelle les bénéfices s'échelonnent (Kai, 2009). Il y a même lieu de se questionner sur l'opposition potentielle entre les intérêts des parents et ceux des enfants, dans la mesure où les parents peuvent avoir accès à l'information sur leur propre statut de porteur par d'autres moyens, notamment grâce au DAN. En outre, les tests génétiques ne sont habituellement réalisés chez l'enfant que lorsqu'ils sont requis par son état de santé, ce qui exclut les tests pour détecter les porteurs sains (Borry, 2009). La discordance entre les lignes directrices concernant la pratique clinique en génétique¹⁴⁸ et les programmes de dépistage pose donc problème. Ce paradoxe a motivé le Comité des politiques publiques de la Société européenne de génétique humaine (ESHG) à réexaminer sa position à l'égard des tests chez les enfants asymptomatiques (Borry, 2009). En mars 2009, l'ESHG recommandait de ne procéder au dépistage intentionnel des porteurs chez les mineurs qu'exceptionnellement. En cas de découverte dite fortuite, l'ESHG considère que les parents doivent avoir l'occasion de consentir spécifiquement à l'obtention des résultats sur le statut de porteur¹⁴⁹. Une telle approche requiert dès lors à la fois un conseil génétique prétest et post-test (ESHG, 2009; Sénécal, 2010).

La divulgation automatique du statut de porteur, sans consentement spécifique à cet effet, n'octroie pas aux parents le droit de ne pas prendre connaissance du statut de porteur de leur enfant et par ricochet du risque familial. Il en résulte une tension entre le droit des parents de savoir et leur droit de ne pas savoir, tension qui, selon Miller et ses collaborateurs, a reçu trop peu d'attention dans la littérature, tant en bioéthique qu'en santé publique. Miller souligne que l'analyse de tels dilemmes éthiques devrait être abordée dans un cadre d'éthique de santé publique plutôt qu'avec des schèmes de bioéthique clinique. Cette approche doit permettre la considération explicite de la balance entre les intérêts collectifs et individuels. Il peut par exemple être justifié d'outrepasser le droit de ne pas savoir au profit d'un bénéfice évident pour la santé du public, mais tel n'est pas le cas pour la divulgation du statut de porteur (Miller, *Am J PH*, 2009b). De manière plus large, les bénéfices et risques des différentes options¹⁵⁰, incluant la divulgation et la non-divulgation, devraient être comparés avant de statuer sur le bien-fondé d'une initiative de santé publique. Or, on déplore le manque de données empiriques sur les bénéfices et risques de nature psychosociale (Laird, 1996; Oliver, 2004; Lin & Barton, 2007; Hayeems, 2008).

¹⁴⁸ Les généticiens font d'ailleurs parfois valoir un point de vue différent des autres groupes de professionnels au sujet de ces questions. Ils ont ainsi émis des réticences à l'égard de la divulgation du statut de porteur au moment où le UK National Screening Committee préparait sa position sur le dépistage du SDM (Kai, 2009). Dans une enquête auprès de professionnels de la santé en Ontario en 2007, le groupe des généticiens et conseillers en génétique était plus enclin que les autres groupes à accorder de l'importance à l'autonomie de l'enfant et à ne pas présumer des préférences des parents en matière de divulgation des résultats (Miller, *J Med Ethics*, 2009).

¹⁴⁹ Selon l'article 9 du Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales adopté par le Conseil de l'Europe le 27 novembre 2008, le consentement à un test permettant d'identifier des porteurs sains doit être consigné par écrit (<http://conventions.coe.int/Treaty/fr/Treaties/html/203.htm>, consulté le 15 juin 2010).

¹⁵⁰ L'option de ne pas générer l'information sur le statut de porteur est également une approche alternative à examiner (Oliver, 2004; Miller, *Am J PH*, 2009b). La recherche de nouvelles techniques de dépistage qui révéleraient seulement les variantes ayant une signification clinique a d'ailleurs été suggérée par l'USPSTF (Lin & Barton, 2007; USPSTF, 2007). Une emphase plus importante sur le dépistage de porteurs en période préconceptionnelle ou sur le DAN pourrait également déboucher sur une appréciation différente des arguments en faveur de la divulgation des résultats de porteurs (Hayeems, 2008).

La revue Cochrane de Oliver et collaborateurs n'a repéré aucun essai randomisé ou contrôlé sur l'impact et l'acceptabilité de la divulgation du statut de porteur, pour la fibrose kystique ou la drépanocytose (Oliver, 2004). La revue systématique de Green sur les aspects psychosociaux du dépistage génétique a retracé deux études sur le DN du SDM portant essentiellement sur les connaissances des parents (Green, 2004). Après une recension plus récente des écrits, Hayeems et ses collaborateurs concluent également à l'absence de données sur la valeur perçue de l'information sur le statut de porteur dans le cas du SDM tandis qu'un nombre limité d'études portent sur les modalités de communication de l'information (Hayeems, 2008). Les études portant sur la fibrose kystique indiquent que les parents sont, à postériori, plutôt favorables à la divulgation de l'information même si des réserves sont exprimées quant aux modalités de communication de ces résultats (Green, 2004; Hayeems, 2008; Kai, 2009). Comme le souligne Hayeems, les contextes clinique, culturel et social du SDM diffèrent considérablement de ceux de la fibrose kystique, ce qui implique que l'extrapolation des observations de l'une à l'autre condition est hasardeuse (Hayeems, 2008).

Quelques études qualitatives plus récentes ont examiné les perceptions des acteurs concernés (Locock, 2008; Kai, 2009; Miller, EJHG, 2010). L'étude de Miller et collaborateurs, menée en Ontario en 2006-2007, examine surtout la compréhension du statut de « porteur sain » et les messages qui sont véhiculés à cet égard (Miller, EJHG, 2010). Si le statut de porteur est généralement perçu comme cliniquement bénin, différentes interprétations ont été exprimées autant par les familles et les intervenants des organismes communautaires interpellés par le SDM que par les professionnels de la santé. Ces interprétations varient de doutes quant aux implications cliniques à l'affirmation que les formes hétérozygotes appartiennent au spectre de la maladie¹⁵¹. Selon les auteurs, ces observations soutiennent les craintes exprimées dans la littérature selon lesquelles certains parents vont présenter une anxiété induite conduisant éventuellement un syndrome de l'enfant vulnérable et une utilisation excessive des services de santé (Miller, EJHG, 2010). Ces interprétations influencent nettement les discours concernant la pertinence de divulguer les résultats de porteurs. Selon Miller, l'incertitude des données scientifiques sur les implications cliniques, l'incohérence des guides de pratique et des politiques¹⁵², et le double message véhiculé par les professionnels de la santé contribuent à la complexité pour les parents de se faire une idée précise des risques (Miller, EJHG, 2010).

Les études réalisées en Angleterre indiquent que les parents reconnaissent le plus souvent la valeur de l'information sur le statut de porteur à postériori, même si celle-ci a été acquise de façon fortuite, mais que les erreurs de compréhension et les implications psychosociales ne peuvent pas être mises de côté (Locock, 2008; Kai, 2009). L'anxiété dépend surtout de la

¹⁵¹ Une étude récente en Illinois révélait qu'environ 50 % d'un groupe de 388 femmes interrogées en postpartum pensaient que les porteurs hétérozygotes avaient une forme légère de la maladie (Lang, 2009).

¹⁵² Miller signale à titre d'exemple le fait que le matériel d'information destiné aux parents en Angleterre mentionne qu'il y a des précautions à prendre en cas d'anesthésie générale pour les porteurs alors que cette information ne figure pas dans la documentation pour les professionnels de la santé aux États-Unis (Miller, EJHG, 2010). Il ne s'agit pas ici d'appuyer l'une ou l'autre position puisque nous n'avons pas procédé à une analyse des données probantes à cet égard, mais bien de souligner que cette apparente contradiction est de nature à semer le doute dans l'esprit des parents.

façon dont l'information est communiquée¹⁵³ et de la sensibilisation préalable à la possibilité d'un tel résultat (Kai, 2009). Elle est généralement transitoire sauf pour une minorité¹⁵⁴ de parents. Les parents se disent très mal préparés à recevoir une telle information. Ils se disent débordés par l'information reçue en cours de grossesse et en période néonatale alors que cette information ne répond pas à leurs besoins. Par ailleurs, ils manifestent un besoin d'information et de soutien lors de l'annonce du résultat, et par la suite, y compris pour communiquer l'information à la parenté (Kai, 2009). Les auteurs soulignent les multiples implications organisationnelles des besoins exprimés par les parents. En outre, ils insistent sur la nécessité de poursuivre la recherche, entre autres sur les attitudes et les choix reproductifs des parents¹⁵⁵, les répercussions sur la relation parents-enfant, la communication de l'information au sein des familles et les conséquences à long terme (Kai, 2009).

Les pratiques actuelles semblent donc essentiellement fondées sur une perception d'obligation de la divulgation des résultats de porteurs. Les dilemmes éthiques soulevés par la prééance accordée au droit de savoir des parents sur d'autres principes éthiques n'a pas fait l'objet de discussions approfondies entre experts ni de débats publics avec les communautés concernées. L'analyse de l'équilibre des bénéfices et des risques pour les porteurs hétérozygotes et leurs familles des différentes options envisageables se heurte à une difficulté majeure étant donné le manque de données empiriques sur les conséquences psychosociales de la divulgation du statut de porteur, particulièrement en ce qui concerne les effets à long terme. L'ambiguïté dans les messages reçus de différentes parts tout au long du processus d'information, de dépistage et de suivi pourrait être une source d'anxiété et d'erreurs de compréhension. Or, les revues récentes déplorent le peu de recherche évaluative sur les modalités de communication des résultats.

Les implications organisationnelles de divulguer le statut de porteur touchent plusieurs étapes d'un programme de DN, dont l'information fournie aux parents avant le dépistage, le processus de consentement, la gestion des données, la divulgation des résultats et les services de suivi auprès des familles, sans compter la sensibilisation et l'éducation. En outre, des mesures destinées à minimiser les risques de discrimination et stigmatisation peuvent être requises en fonction des contextes. La prise en compte inadéquate de ces implications organisationnelles, en particulier au chapitre des ressources requises, a posé problème pour plus d'un programme de DN. L'Ontario, par contre, semble avoir adopté une approche plus prudente avec une implantation progressive des services. Ainsi, lors de l'ajout du SDM à son programme de dépistage en 2006, un moratoire avait été adopté en ce qui a trait à la

¹⁵³ La Pean et Farrell ont montré que, lors de la communication des résultats de porteurs par des résidents en pédiatrie, des messages potentiellement anxiogènes précédaient les messages rassurants dans environ 50 % des échanges, ce qui pourrait conduire à une compréhension erronée des implications de ces résultats (La Pean & Farrell, 2005).

¹⁵⁴ Comme les études disponibles sur les effets psychosociaux de la divulgation du statut de porteur Hb AS ont utilisé une méthodologie de recherche qualitative, il est actuellement difficile d'apprécier la fréquence de ces problèmes.

¹⁵⁵ Hayeems et ses collaborateurs soulignent que les données ne sont pas cohérentes, mais que la participation au dépistage en cascade est vraisemblablement moindre pour le SDM que pour la fibrose kystique (Hayeems, 2008). À titre d'exemple, plus de 60 % des familles contactées dans le cadre d'un projet de suivi proactif en Pennsylvanie n'étaient pas intéressées par la consultation de conseil génétique qui leur était offerte (Kladny, 2005).

divulgaration du statut de porteur. Au vu de la recherche menée entre-temps, le gouvernement ontarien a par la suite décidé d'opter pour une divulgation sur demande seulement et de laisser le soin aux associations de parents de veiller à la sensibilisation et à l'éducation quant à l'intérêt de cette information. L'évaluation du programme pourrait générer des données sur l'acceptabilité pour les communautés concernées de cette approche alternative.

6.2 ENJEUX ORGANISATIONNELS

Un programme de DN est un programme de santé publique, et de nombreuses instances ont souligné que la réalisation des tests de dépistage n'est qu'un volet parmi d'autres. L'intégration des diverses composantes d'un programme de dépistage est essentielle et concerne autant les activités du laboratoire que les activités cliniques et la gestion du programme (Pass, 2000; NIH, 2002; Henthorn, 2004; Kaye, 2006b; Andermann, JHSRP, 2010). Les activités cliniques comprennent la confirmation diagnostique et la prise en charge ultérieure. Les aspects pré et postanalytiques qui impliquent une communication et un échange d'information avec la clientèle visée sont particulièrement importants. Le volet gestion comprend non seulement les modalités de gouvernance du programme, mais également le monitoring, l'assurance de qualité et la coordination entre les différents volets. Pour chacune de ces facettes d'un programme de dépistage, nous résumons ci-dessous les enjeux organisationnels qui ont été soulevés dans la littérature révisée sur le DN du SDM parce qu'ils méritent d'être examinés à fond avant de tirer des conclusions fermes quant à la capacité de maximiser les bénéfices et de minimiser les risques du DN dans un contexte donné.

L'évaluation du programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né réalisée par l'INSPQ avait révélé des lacunes compromettant la viabilité du programme. Il serait souhaitable que les recommandations concernant la gouvernance, l'imputabilité et la reddition de comptes et le cadre de gestion des ressources soient prises en compte avant l'extension du programme de DN à d'autres maladies. L'élaboration d'un cadre de référence avait aussi été préconisée, et des recommandations spécifiques avaient été formulées à cet égard (INSPQ, 2005).

Les activités de monitoring sont essentielles à la fois pour l'évaluation continue, et donc l'amélioration de la qualité, mais aussi pour l'évaluation à intervalles réguliers de la performance et la révision, si nécessaire, des orientations stratégiques. Le NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme s'est doté d'un système d'assurance et d'amélioration de la qualité pour lequel des standards opérationnels et des méthodes de monitoring ont été développés (NHS, 2006a).

Un système d'information adéquat est par conséquent nécessaire pour remplir à la fois les fonctions opérationnelles au quotidien et faciliter les activités de gestion, de coordination et d'évaluation, tout en offrant les garanties nécessaires en ce qui concerne la confidentialité des données. Une telle banque de données peut aussi être une source majeure d'information épidémiologique (Chapman, 1999). D'ailleurs, un projet pilote de registre et de

système de surveillance¹⁵⁶ vient d'être lancé dans six États américains pour améliorer les données concernant la prévalence et la distribution géographique des hémoglobinopathies et pour faciliter la planification des services¹⁵⁷. Le rapport annuel du programme de DN des hémoglobinopathies britannique mentionne que l'entrave principale au fonctionnement optimal du programme demeure la performance du système d'information (NHS, 2009c).

Des recommandations concrètes ont également été formulées pour améliorer le système d'information du programme de DN sanguin au Québec afin d'améliorer sa convivialité et sa performance au regard des activités actuelles de dépistage (INSPQ, 2005). Des besoins additionnels d'adaptation du système d'information vont toutefois surgir advenant l'ajout au DN de maladies comme le SDM. Si le programme de DN du SDM se veut intégré, le système d'information doit idéalement couvrir toutes les données de laboratoire ainsi que les données pertinentes en amont et en aval. Les informations en amont sur les naissances et sur les consentements seront indispensables au laboratoire pour la gestion des rappels et pour générer les statistiques sur les taux de participation, par exemple. Pour éviter des erreurs d'interprétation, le laboratoire doit également être avisé si l'enfant est prématuré ou a reçu une transfusion. Un consentement spécifique par maladie ou pour la divulgation des résultats de porteurs viendrait complexifier les données à consigner. Il en serait de même si l'information sur l'origine ethnique était requise pour la sélection des tests à effectuer ou pour l'interprétation adéquate des données de laboratoire.

Quant aux données en aval, si les résultats des tests de confirmation diagnostique sont jumelés avec l'information relative aux tests de dépistage, la performance de ceux-ci peut être suivie régulièrement. Par ailleurs, l'impact du DN sur les issues cliniques ne peut être suivi au fil du temps que si la collecte de données sur le suivi clinique est bien structurée et compatible avec les données sur le DN. L'importance du suivi longitudinal des enfants dépistés a été soulignée par de nombreux auteurs (Olney, 1999; NIH, 2002; Smith, 2006; NHS, 2009d). Ces données sont aussi indispensables pour documenter le pronostic des formes moins bien connues d'hémoglobinopathies (Roberts & de Montalembert, 2007). Cette information devrait en principe guider la réévaluation et la révision des objectifs du DN et des choix en matière de divulgation de l'information. Le nombre limité de cohortes de naissance ayant fait l'objet de publications reflète possiblement les lacunes des systèmes d'information en ce qui a trait aux issues cliniques, mais témoigne aussi probablement d'une dispersion géographique des services de suivi, et dès lors d'un éparpillement des responsabilités à l'égard de la collecte des données.

¹⁵⁶ Lancé en février 2010, le Registry and Surveillance System in Hemoglobinopathies Project, ou RuSH, est un projet pilote de quatre ans coordonné par le CDC en collaboration avec le National Heart Lung and Blood Institute des NIH. Les deux premières années seront consacrées à la mise sur pied d'un système de surveillance et les deux années subséquentes à la création d'un registre destiné à alimenter la recherche clinique. www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/research.html, consulté le 5 août 2010.

¹⁵⁷ L'option d'utiliser de tels registres ou des banques de données pour améliorer les services, en permettant un accès en tout temps aux résultats des tests, est aussi évoquée (NHS, 2006b). Depuis plus de 10 ans, un système de « hemoglobinopathy cards » est utilisé en Angleterre pour contrer les difficultés d'accès aux renseignements importants lorsque les patients se présentent à différents points de service (Modell & Anionwu, 1996; Ryan, 2010).

La coordination entre les divers volets d'un programme de DN est un défi de taille. Même si le volet laboratoire et, dans une certaine mesure, les activités de gestion peuvent être conçus comme des unités autonomes sous la responsabilité des autorités de santé publique, les autres composantes du dépistage s'inscrivent directement dans les activités cliniques. Les étapes précédant le prélèvement et l'analyse de laboratoire ou les activités suivant l'annonce des résultats auront inévitablement des répercussions sur les services cliniques, et leur organisation devra prendre en compte les ressources disponibles sur le terrain. L'inclusion dans les objectifs de santé publique américains proposés pour 2020, intitulés « Healthy People 2020 », de plusieurs objectifs concernant les hémoglobinopathies témoigne du fait que la prise en charge doit être améliorée, que l'information ne circule pas de façon optimale et que les modalités d'organisation des services sont encore une préoccupation importante aujourd'hui¹⁵⁸. En Angleterre, l'arrimage entre les programmes de DAN et de DN laisse à désirer en raison de plusieurs facteurs, dont des problèmes de communication, de systèmes d'information et de départage des responsabilités, le DN étant géré au niveau régional, le DAN au niveau local (Ryan, 2010). Par contre, au sein du programme de DN, les responsabilités des divers intervenants ont été clairement définies, en particulier en ce qui a trait à la communication avec les familles (NHS, 2009a). Néanmoins, une analyse des trajectoires de la clientèle fait partie des projets en cours en vue d'améliorer l'offre de services en Angleterre (NHS, 2009c).

Plusieurs implications organisationnelles des enjeux éthiques passés en revue plus haut concernent les étapes précédant les analyses de laboratoire : l'information à transmettre aux parents, l'obtention du consentement et, le cas échéant, la détermination de l'origine ethnique. Le contenu de l'information requise pour permettre un choix éclairé devra être précisé, entre autres le niveau de détail souhaitable concernant les résultats dits fortuits¹⁵⁹. Il en va de même pour le moment approprié pour communiquer cette information et pour la répartition des rôles et responsabilités à cet égard, également¹⁶⁰. Du matériel écrit ou vidéo remis aux parents ou futurs parents lorsque l'information est partagée verbalement est généralement apprécié. Au-delà des modalités générales du consentement, qui devront être révisées au Québec, plusieurs choix devront être faits quant à l'objet du consentement. Suffit-il d'un consentement unique pour toutes les maladies dépistées ou faut-il un consentement par maladie ou un consentement spécifique pour la divulgation du statut de porteur hétérozygote?

Ces choix auraient certes avantage à être éclairés par une analyse plus approfondie des enjeux éthiques et des questions juridiques, mais les solutions pratiques qui en découleront devraient aussi être examinées à la lumière d'autres développements potentiels au chapitre du DN à moyen terme. Les solutions envisagées ou la distribution des responsabilités s'accommoderaient-elles de l'ajout d'autres maladies au DN? Seraient-elles toujours pertinentes si un programme de DAN était développé? Les décisions prises sont-elles susceptibles d'avoir un effet d'entraînement?

¹⁵⁸ Healthy People 2020, www.healthypeople.gov/hp2020.

¹⁵⁹ Kai et ses collaborateurs suggèrent par exemple que la prévalence des porteurs devrait faire partie des renseignements fournis ainsi que le recours éventuel à des prélèvements de contrôle (Kai, 2009).

¹⁶⁰ Selon Avard et ses collaborateurs, le post-partum immédiat n'est pas particulièrement propice à la rétention de l'information (Avard, 2006). Par ailleurs, Hayeems et ses collaborateurs ont montré que plusieurs professionnels ne se sentaient pas directement interpellés pour fournir l'information prénatale (Hayeems, 2009).

Si un DN ciblé devait être privilégié dans certaines régions géographiques, un outil pour recueillir l'information sur l'origine ethnique ou familiale de manière socialement acceptable et standardisée devrait être développé et validé. Le *Family Origin Questionnaire* utilisé en Angleterre pourrait servir d'inspiration, mais les questions devraient être adaptées au profil d'immigration au Québec. L'utilité d'un tel outil pour la planification et le suivi des services, pour le DAN et, selon les maladies ciblées, pour l'interprétation des résultats mérite également considération. Enfin, l'adaptabilité de l'outil pour le dépistage d'autres maladies dont la distribution dépend de l'origine familiale serait un atout.

Pour ce qui est du volet laboratoire, la majorité des auteurs et des guides de pratique soulignent l'importance d'avoir recours à une seconde analyse sur le premier prélèvement pour tout résultat anormal, qu'il s'agisse d'un résultat de SDM présumé ou de porteur hétérozygote. Que le HPLC soit utilisé en première intention et l'IEF en seconde intention, ou l'inverse, ne semble pas faire de différence notable, par contre. Cette approche permet de réduire le nombre de résultats faux positifs avant la communication des résultats aux parents et de limiter le nombre de nouveau-nés chez qui un second prélèvement sera nécessaire avant les analyses de confirmation diagnostique prescrites lors de la consultation en hématologie vers l'âge de 2 mois. Dans ces circonstances, un second prélèvement chez les nouveau-nés trouvés porteurs hétérozygotes pour éliminer des résultats faux négatifs de SDM n'est pas fait en routine, en général. Les tests effectués chez les parents qui le souhaitent constituent éventuellement une confirmation indirecte.

Si les prélèvements sur papier buvard s'avèrent les plus pratiques pour un programme de DN et se prêtent aux analyses par IEF et HPLC, leur utilisation impose une contrainte de temps à la réalisation des tests¹⁶¹. Il est recommandé de compléter les analyses dans un délai de quatre jours après réception des échantillons (NHS, 2009a). Parmi les mesures de contrôle de qualité interne usuelles, signalons simplement l'utilisation de marqueurs électrophorétiques ou chromatographiques pour les principales fractions de l'Hb et l'inspection visuelle systématique de tous les résultats (Eastman, 1996; Wild & Bain, 2004; Ryan, 2010; NHS, Sick Cell and Thalassaemia Screening Programme, Handbook for laboratories, 2009). La participation à un programme de contrôle de qualité externe est recommandée¹⁶². L'utilisation d'appareils réservés au DN évite les étapes de calibration nécessaires lors de changements de programmes (Lafferty, 2002). Des lignes directrices devront être développées pour toutes les étapes autant administratives que techniques, ainsi que pour l'interprétation des résultats et la rédaction des rapports¹⁶³.

¹⁶¹ Avec le HPLC, les produits de dégradation de l'Hb se traduisent par des pics d'élution rapide avant Hb F. Si ceux-ci sont présents en quantité trop importante, des contrôles s'imposent.

¹⁶² Le CDC organise de tels programmes pour les laboratoires de DN, y compris ceux à l'extérieur des États-Unis (Creary, 2007).

¹⁶³ À titre d'exemple, des seuils devront être fixés quant à la proportion relative de Hb A et de Hb S pour la distinction entre les formes Hb AS et Hb S/β⁺-thalassémie. Tel que le souligne Eastman, la fixation de normes et de seuils facilite l'atteinte de standards de qualité, l'instauration de mesures de contrôle interne et l'identification des échantillons non conformes (Eastman, 1996). La validation de ces normes et leur évaluation périodique font également partie des responsabilités du laboratoire de DN.

L'arrimage entre le volet laboratoire et le volet clinique est un point névralgique, comme en témoignent les statistiques présentées dans le chapitre 5.4.3. Les délais et les enfants avec SDM perdus de vue entre le dépistage et le suivi en clinique spécialisée peuvent être liés aux modalités de communication avec les familles, aux perceptions de la maladie, à des barrières perçues ou réelles en matière d'accessibilité aux services. Au Québec, l'expérience avec le DN des maladies métaboliques et endocriniennes a montré que la responsabilité confiée au laboratoire de DN d'entrer directement en contact avec les familles des nouveau-nés atteints dépistés et avec les centres de référence désignés est une solution performante sur le plan des délais de prise en charge (INSPQ, 2005). De telles dispositions ne sont pas en place actuellement pour le SDM sur l'ensemble du territoire, même si des centres de référence et des voies de référence existent de facto sur l'île de Montréal. L'organisation des services devra néanmoins être formalisée advenant l'instauration d'un projet de démonstration ou d'un programme de DN du SDM.

Les modalités de communication des résultats et la nature des services offerts par la suite aux familles des nouveau-nés avec SDM ou porteurs hétérozygotes peuvent avoir une incidence sur la compréhension des résultats, le partage de l'information au sein des familles, la participation au dépistage en cascade et les choix reproductifs. Si ces aspects de la prestation des services influencent donc la maximisation de bénéfices secondaires, ils sont aussi importants pour minimiser certains des risques potentiels. En effet, une anxiété induite persistante après un résultat de porteur, des conséquences défavorables sur la relation parent-enfant ou sur la perception de soi de l'enfant, les risques de stigmatisation au sein des familles ou de la communauté sont autant d'effets indésirables qu'il faut contrecarrer en optimisant les services d'information et de counselling.

Si la décision était prise de divulguer les résultats de porteurs hétérozygotes¹⁶⁴, il serait primordial de planifier adéquatement les services qui leur seraient offerts. Nous n'avons pas retracé de recherche évaluative sur l'organisation des services. Par contre, les enquêtes récentes auprès de professionnels de la santé, administrateurs et parents montrent que les perspectives varient quant au degré de spécialisation requis pour offrir ces services (Kai, 2009). Laird et ses collaborateurs établissent une distinction entre l'éducation des parents et l'aide à la décision. Selon ces auteurs, l'éducation peut être confiée à des professionnels de première ligne alors que l'aide aux processus décisionnels pourrait demeurer l'apanage de professionnels ayant reçu une formation plus spécialisée¹⁶⁵ (Laird, 1996). Selon l'étude de Kai et collaborateurs, les parents ne semblent pas avoir de préférence pour qui leur communique l'information sur le statut de porteur, à condition qu'il s'agisse de personnes bien informées (Kai, 2009). Ils préfèrent une divulgation en personne à une annonce par lettre, mais cette option serait cependant recevable dans certaines circonstances¹⁶⁶. L'option

¹⁶⁴ Pour rappel, environ 823 porteurs hétérozygotes sont attendus annuellement au Québec selon nos estimations de la prévalence avec le scénario de base, mais l'incertitude est grande et des estimations ponctuelles de 318 à 1 194 porteurs ont été obtenues avec d'autres scénarios.

¹⁶⁵ En Angleterre, les ressources spécialisées pourraient être des conseillères en génétique ou des conseillères spécialisées en hémoglobinopathies alors que les health counsellors compteraient parmi les professionnels de première ligne (Kai, 2009).

¹⁶⁶ La communication des résultats par lettre est moins appréciée par les parents allophones ou qui n'ont pas été adéquatement informés au préalable (Kai, 2009). De plus, la formulation et la séquence des messages sont importantes, tant par écrit que verbalement (La Pean & Farrell, 2005; Kai, 2009).

de pouvoir accéder à un soutien échelonné dans le temps et plus ou moins spécialisé selon les besoins particuliers rencontrés est appréciée des parents, tout comme la disponibilité de matériel d'information additionnel de préférence traduit en plusieurs langues. Rappelons que certains auteurs préconisent le recours systématique à un conseil génétique prétest et à un conseil génétique post-test en cas de divulgation des résultats de porteurs hétérozygotes, ce qui impose une lourde charge sur les ressources spécialisées (ESHG, 2009).

Un des avantages du DN mis de l'avant dès la conférence consensus du NIH en 1987 est la possibilité de diriger très tôt les enfants avec SDM vers des centres spécialisés qui sont en mesure d'offrir une prise en charge globale (NIH, 1987). Depuis, de nombreuses autres politiques et lignes directrices ont insisté sur la globalité des soins (SMAC, CRD Report 5, 1996; AAP, 2002; OMS, A59/9, 2006). Comme des services cliniques appropriés devraient être en place avant l'instauration du DN et que pour maximiser les bénéfices du DN tout hiatus dans les services devrait être évité, il y a lieu de se pencher sur ce que cette prise en charge globale comporte. Plusieurs auteurs ont décrit les besoins complexes de ces enfants et le type d'expertises requis (NIH, 2002; AAP, 2002; Okpala & Tawil, 2002; HAS, 2005; Dick, 2008). En plus de l'accès à des équipes multidisciplinaires, la continuité des soins et la coordination d'un ensemble de services impliquant divers types de professionnels doivent être prévues, ainsi qu'une éducation continue adaptée à l'âge de l'enfant. Si la consolidation des soins spécialisés en milieu hospitalier et des soins d'urgence est encore nécessaire, les soins ambulatoires et dans la communauté sont aussi appelés à se développer puisque la chronicité du SDM devient plus évidente à mesure que l'espérance de vie s'accroît (NHS, 2006b; Roberts & de Montalembert, 2007). Une prise en charge globale peut d'ailleurs être offerte selon différentes modalités : par des centres spécialisés multidisciplinaires ou par des réseaux avec expertise en soins ultraspecialisés et en soins de première ligne (Grosse, 2009). La mise sur pied de ces réseaux complexes de services et de leurs liens avec le dépistage peut difficilement se réaliser sans la contribution des autorités sanitaires (SMAC, CRD Report 5, 1996; Diagne, 2003; NHS, 2006b).

Les défis en formation et en information nécessitent également un engagement coordonné de multiples acteurs. Les centres spécialisés ont certainement un rôle à jouer dans la formation des professionnels et la rédaction des guides de pratique (OMS, A59/9, 2006). Toutefois, l'information au public fait partie des tâches de santé publique qu'un programme de dépistage se doit d'assumer. Les connaissances du public sur des concepts de base en génétique, comme la notion de porteurs sains, sont limitées (Green, 2004) et il en est probablement de même des connaissances sur les hémoglobinopathies¹⁶⁷. Or, une sensibilisation préalable réduit l'anxiété générée par un résultat de porteur par exemple et favorise l'acceptabilité de modes de communication moins élaborés (Kai, 2009). De plus, on présume qu'une meilleure information est susceptible de minimiser les risques de stigmatisation et de discrimination. Les besoins en matière d'éducation dépendent des modalités de communication de l'information qui sont privilégiées et des professionnels concernés. Une cohérence dans les messages reçus de la part des différents professionnels est essentielle, d'où l'importance pour un programme de dépistage de développer une boîte

¹⁶⁷ Une étude récente aux Pays-Bas montre qu'environ 25 % de la population des minorités ethniques à risque sondée par questionnaire avant une session d'information n'avaient pas entendu parler des hémoglobinopathies (Weinreich, 2009).

à outils de matériel d'information pouvant servir aux différentes étapes du dépistage et selon les résultats obtenus¹⁶⁸.

Bien que nous n'ayons pas fait de recherche bibliographique ciblée sur les enjeux organisationnels, plusieurs lacunes des services actuels ainsi que des contraintes à l'organisation de services appropriés ont été recensées. Les politiques et lignes directrices accordent également beaucoup d'importance à ces aspects. L'existence de revues systématiques récentes nous permet de conclure que bien peu de recherche évaluative sur les services est disponible pour guider l'implantation d'un programme de dépistage et des services s'y rattachant. Certains enjeux éthiques doivent être débattus avant de pouvoir prendre des décisions éclairées quant à certains choix organisationnels, concernant les modalités de consentement ou la divulgation du statut de porteur, par exemple. L'organisation des services, la planification des ressources et de la formation, ainsi qu'une appréciation fine des coûts en dépendent dans une large mesure.

Au vu des récentes enquêtes menées en Ontario et en Angleterre, il semble exister un fossé entre les recommandations quant à l'organisation optimale d'un point de vue éthique et la situation sur le terrain, par rapport à l'information prétest et au consentement par exemple¹⁶⁹. À propos du consentement, Miller conclut que « the complexity of NBS panels may have to be aligned with provider's capacity to implement screening appropriately, or providers will need sufficient resources to engage in a more nuanced approach to consent for expanded NBS » (Miller, PHG, 2010). Cette citation reflète la difficulté de concilier la poursuite des bénéfices potentiels avec la prise en compte des contraintes de faisabilité et d'acceptabilité des solutions proposées, et souligne l'importance d'approches nuancées, non seulement sur le terrain mais aussi en matière d'élaboration de politiques. Le monitoring et la rétroaction prennent également toute leur importance compte tenu des lacunes au chapitre des données.

6.3 RISQUES POTENTIELS

La revue de littérature n'a pas révélé d'évidence de risques physiques liés au dépistage ou aux interventions précoces, si ce n'est la possibilité de réactions anaphylactiques à la pénicilline, qui sont rares. Les taux d'erreurs des techniques de dépistage usuelles, soit l'IEF et le HPLC, semblent minimales en ce qui concerne les diagnostics de SDM. L'utilisation d'un test différent en seconde intention sur l'échantillon initial diminue le nombre de faux positifs résiduels avant la communication des résultats à la famille. De plus, lors de la première consultation en hématologie, des tests de confirmation sont d'office demandés. Les conséquences des résultats faux positifs concernent donc surtout l'anxiété générée en attendant la confirmation diagnostique¹⁷⁰. Les résultats faux négatifs, qui sont rares,

¹⁶⁸ Une liste de tous les feuillets et brochures explicatives développés au Royaume-Uni est fournie dans la publication de Kai et ses collaborateurs (Kai, 2009).

¹⁶⁹ En Illinois également, une proportion notable de femmes en postpartum n'avait pas de souvenir d'avoir reçu d'information sur le DN pendant la grossesse et en postpartum (Walsh Lang, 2009).

¹⁷⁰ Une recension récente de la littérature sur les risques physiques liés à l'instauration de traitements chez les faux positifs pour le DN en général n'a pas retracé de rapports de cas pour le SDM (Brosco, 2006). Les auteurs reconnaissent que la littérature sur l'innocuité des interventions médicales tend à sous-estimer ce genre de problèmes, mais ils estiment que ceux-ci ne sont certainement pas fréquents.

priveraient les enfants d'une instauration précoce des mesures préventives et éducationnelles. Les taux d'erreurs pour les porteurs hétérozygotes sont moins bien documentés que pour les SDM.

Les risques sont donc surtout de nature psychosociale. Ils peuvent toucher les individus chez qui une variante de l'Hb a été détectée à la suite du DN, leur famille, mais également les communautés où la prévalence du SDM est élevée. Tant la révélation d'un diagnostic de SDM que celle d'un statut de porteur hétérozygote peuvent avoir des effets indésirables pour l'enfant et son entourage. La stigmatisation des individus et des familles, ainsi que des communautés concernées, est une préoccupation majeure pour cette maladie compte tenu du contexte historique et culturel. La discrimination à l'égard des porteurs hétérozygotes fut le résultat d'erreurs de compréhension qu'on ne pourra contrer que moyennant des efforts soutenus d'information et d'éducation. L'anxiété parentale générée par les résultats précités, mais également par la découverte de formes plus rares de signification clinique inconnue, peut sans doute être mitigée en adaptant les modes de communication de l'information et le suivi ultérieur. De manière générale, les risques psychosociaux sont très dépendants des choix et des modalités organisationnelles, et sont susceptibles d'être perçus de façon différente selon les communautés.

Si la nature des risques potentiels est décrite, très peu d'information est disponible concernant leur fréquence, leur distribution et leur importance aux yeux des communautés concernées. La méconnaissance relative des risques psychosociaux, et surtout des perceptions, valeurs et attentes des communautés concernées, implique que la recherche à cet égard devrait être encouragée et qu'il y aurait avantage à établir un dialogue avec elles (Avard, 2006; Roberts & de Montalembert, 2007).

Ces lacunes font aussi en sorte qu'une appréciation fine et exhaustive de l'équilibre entre les bénéfices et les risques est difficile. Bien souvent la considération des bénéfices et risques est centrée sur les nouveau-nés atteints et leur famille, mais une analyse analogue devrait être complétée pour tous les résultats dont la divulgation est envisagée avant de conclure à la pertinence du DN (Blancquaert, 2008). La nécessité de démontrer que les bénéfices l'emportent sur les risques pour les porteurs hétérozygotes, plutôt que de se fier uniquement à l'existence de bénéfices ou d'implications cliniques par exemple, a été soulignée (Laird, 1996; Miller, *Am J PH*, 2009a). Un tel exercice vient soutenir l'appréciation des avantages et inconvénients d'instaurer un projet ou un programme de DN d'un point de vue sociétal. Lorsque les intérêts de plusieurs groupes sont considérés conjointement, des tensions entre différents principes ou impératifs sont quasi inévitables, et nous avons évoqué plusieurs dilemmes éthiques qui devront être débattus ainsi que des questions juridiques qui devront être clarifiées. Comme, dans le cadre du DN, les droits et intérêts des enfants sont généralement considérés primordiaux (Avard, 2006), l'évaluation globale de la pertinence du DN ne différera pas nécessairement de la perspective plus individuelle, mais elle permettra très certainement de mieux cerner les moyens à mettre en œuvre pour maximiser les bénéfices d'un dépistage et d'en minimiser les risques.

7 DISCUSSION

7.1 PORTÉE ET LIMITES DU PRÉSENT TRAVAIL

Conformément au mandat confié à l'INSPQ, ce travail a porté sur l'examen des preuves relatives à l'utilité du DN pour le SDM. Les balises ainsi définies font en sorte que l'ensemble des options envisageables n'ont pas été examinées. En particulier, le DAN des SDM n'a pas été considéré. Or, le DAN peut être vu comme une alternative ou un complément au DN et il est en outre susceptible d'influencer le rendement du DN. Par ailleurs, le fait que les thalassémies ne faisaient pas partie des conditions considérées pose problème à divers niveaux. D'un côté, une partie importante de la littérature concerne les hémoglobinopathies dans leur ensemble, et il n'a pas toujours été évident d'extraire l'information se rapportant aux SDM uniquement. De l'autre côté, les techniques actuellement utilisées pour le DN détectent un certain nombre de thalassémies, et les implications en ce qui a trait aux tests de confirmation, à la communication des résultats et à la prise en charge n'ont pas été discutées.

Analyser les preuves concernant l'utilité du DN pour le SDM suppose que l'on examine à la fois les données sur les bénéfices d'un tel dépistage et sur les risques ou effets indésirables. En l'absence de preuves attestant directement et incontestablement de l'existence de tels bénéfices, les données relatives à un ensemble de questions doivent être examinées. Une recherche bibliographique étendue, pour la période de 1996 à 2009, et une analyse critique approfondie des publications pertinentes ont donc été effectuées pour les questions concernant l'impact de programmes de DN sur le pronostic des enfants avec SDM, l'efficacité des mesures préventives et interventions, la performance des principales techniques de dépistage et les analyses de coût-efficacité consacrées au DN universel ou ciblé des hémoglobinopathies. On ne peut pas vraiment parler d'une revue systématique de la littérature puisque la sélection des articles, l'appréciation de la qualité et l'extraction des données ont été effectuées par un seul chercheur. La littérature sur le pronostic des enfants diagnostiqués en l'absence de DN n'a pas été retracée de manière systématique.

La revue portant sur les risques liés au DN des SDM et aux enjeux éthiques et sociaux que ce dépistage soulève visait essentiellement à répertorier et circonscrire les problèmes, tensions ou dilemmes que l'on peut escompter lors du développement et de la mise en œuvre d'un programme. Il ne s'agit donc pas d'une revue exhaustive de ces enjeux puisqu'une recherche bibliographique ciblée n'a pas été effectuée ni une analyse éthique fouillée, mais plutôt ce que l'on pourrait appeler « a scoping review ». L'analyse des enjeux organisationnels se veut aussi une recension des problèmes potentiels et des choix auxquels il faut faire face en raison de questions techniques, cliniques, éthiques, sociales ou juridiques. Dans les deux cas, l'objectif est de présenter les options présentes dans la littérature, d'indiquer s'il y a des consensus ou tendances lourdes, mais pas de résoudre les dilemmes ou de trancher en faveur d'une solution, puisque d'autres démarches seront généralement nécessaires en matière de consultation, d'analyse ou de planification.

L'information contextuelle qui aurait pu contribuer à la présente analyse n'a pas pu être documentée de façon très détaillée. Une enquête exploratoire préalable auprès d'un échantillon d'hôpitaux de différentes régions du Québec où se pratiquent des accouchements a révélé que le DN se pratique généralement de manière ciblée, à l'initiative des professionnels de la santé et sans encadrement par une politique institutionnelle. Des données quantitatives à cet égard pouvaient par conséquent difficilement être recueillies. Par contre, des données ont été obtenues pour deux hôpitaux où le DN est davantage structuré, mais l'absence de données sur l'origine ethnique complique l'extrapolation des données à l'ensemble de la province. Le comité consultatif nous a fait part de l'existence d'un nombre limité de centres d'expertise pédiatriques et adultes, mais le nombre total d'individus atteints suivis demeure incertain. Enfin, une analyse sommaire des banques de données administratives suggérerait qu'une investigation plus poussée serait requise pour s'assurer de retracer tous les diagnostics de SDM et de faire l'inventaire des soins de santé reçus en lien avec le SDM, par exemple.

Étant donné la nature des données contextuelles disponibles et la nature des enjeux méthodologiques rencontrés, la prévalence du SDM au Québec n'a pu être estimée de façon précise, et il convient de prendre en compte l'ordre de grandeur ou la fourchette de valeurs obtenues. Malgré cette incertitude, il est néanmoins possible de contraster la situation entre différentes régions et de comparer les valeurs obtenues aux seuils de prévalence au-delà desquels le DN universel serait potentiellement coût-efficace. La revue de ces études de coût-efficacité a en outre mis en lumière l'impact déterminant des facteurs contextuels et organisationnels. Plusieurs auteurs insistent sur l'importance de procéder à une modélisation économique pour chaque juridiction sur la base de données régionales. Avant d'entreprendre une telle démarche pour le Québec, il serait cependant souhaitable qu'une exploration plus poussée des bases de données soit effectuée et que des options organisationnelles réalistes et acceptables aient été sélectionnées. Au préalable, l'analyse éthique et juridique mériterait d'être davantage approfondie.

7.2 NATURE ET QUALITÉ DE LA PREUVE

La revue de littérature ayant été conçue pour identifier et apprécier les meilleures preuves disponibles de l'efficacité de programmes de DN pour les SDM, une analyse critique des études recensées pour chaque étape du cheminement de causalité a été effectuée. Cette analyse a permis de discuter la qualité ainsi que la force et précision des résultats. Les prochains paragraphes en retracent les principaux points et proposent une appréciation de l'ensemble de la preuve.

La revue de la littérature n'a pas décelé de preuve directe de bonne qualité de l'efficacité des programmes de DN à réduire la morbidité ou mortalité des enfants avec SDM, puisqu'aucun essai clinique randomisé portant sur l'ensemble du cheminement de causalité n'a été mené et que les deux études de cohorte recensées comportent des limites sur le plan de leur qualité et puissance. Les résultats ponctuels de ces deux études étaient compatibles avec des bénéfices substantiels sur le plan clinique mais, prises isolément, elles ne constituent pas une preuve irréfutable de bénéfices du DN.

Une étude de tendance américaine et une étude longitudinale jamaïcaine montrent une réduction substantielle de la mortalité par SDM sur plusieurs décennies, mais ces études ne permettent pas de statuer sur le rôle joué par le DN dans cette évolution. Les études longitudinales de programmes de DN sont présentées par certains auteurs comme des preuves d'efficacité réelle des programmes de DN alors qu'elles n'incluent généralement pas de comparaison avec un groupe contrôle sans DN. Les résultats de quelques études longitudinales, américaines et britanniques, sont compatibles avec ceux de l'étude de tendance et l'étude jamaïcaine ci-haut mentionnées, et viennent corroborer le fait que peu de décès ont été notés au cours des dernières années. Une comparaison avec les résultats de séries de cas diagnostiqués après apparition de symptômes n'a pas été réalisée parce que cette littérature n'a pas été révisée de manière systématique et parce que de telles comparaisons comportent des limites inhérentes au spectre potentiellement différent des cas ainsi comparés.

La quantité et la qualité des preuves globales étant limitées, l'évidence concernant les différentes étapes du cheminement de causalité (figure 1) et l'état de la preuve les concernant doivent être pris en compte avant de pouvoir tirer des conclusions sur les bénéfices potentiels du DN.

La performance des techniques de DN du SDM a fait l'objet d'une étude comparative de bonne qualité portant sur la validité clinique du HPLC et de l'IEF. Un nombre très limité d'erreurs ont été décelées pour l'une comme pour l'autre méthode, et la performance de ces deux techniques se compare favorablement à celle des méthodes de dépistage utilisées dans d'autres contextes. Par ailleurs, si on se fie à la déclaration obligatoire des cas de SDM en Californie, le nombre de faux négatifs ainsi répertoriés serait également faible pour un programme de dépistage utilisant le HPLC en première intention. La littérature sur la MS/MS suggère qu'il s'agit d'une technique prometteuse, mais qui n'a pas encore fait ses preuves pour le DN du SDM.

Un essai clinique randomisé de bonne qualité a démontré l'efficacité de l'antibioprophylaxie, instaurée avant l'âge de trois ans, à réduire l'incidence des infections invasives à *Streptocoque pneumoniae*. Une étude longitudinale contrastant l'incidence et la létalité par séquestration splénique, avant et après implantation d'un programme d'éducation parentale, vient appuyer l'efficacité de cette intervention, même si ce plan d'étude ne fournit qu'une preuve de qualité modeste.

Les preuves relatives aux deux étapes principales du cheminement de causalité prises isolément sont de meilleure qualité que les preuves concernant l'efficacité globale du DN, même si le nombre d'études est restreint et que toutes les interventions précoces n'ont pas fait l'objet d'essais randomisés. Conclure à l'efficacité du DN sur la seule base de cette évidence fragmentée reviendrait cependant à faire l'hypothèse que l'arrimage entre DN et intervention ne pose pas de défi logistique et que l'ampleur du bénéfice observé sur le plan des infections invasives aurait été sensiblement la même si l'instauration de l'antibioprophylaxie vers 2 mois avait été comparée à la prescription d'antibiotiques lors de l'établissement d'un diagnostic sur la base de symptômes, alors que tel n'est pas le contraste ayant fait l'objet de l'essai randomisé (Gaston, 1986).

Les éléments de preuve globaux et fragmentés sont complémentaires et convergent vers une même direction, étant tous suggestifs de l'existence de bénéfices. S'il est difficile de parler de concordance des résultats, puisque pour chaque segment du modèle logique le nombre d'études est très limité, il est légitime d'en souligner la cohérence. Ainsi, la considération de l'ensemble de la preuve soutient l'interprétation qui est généralement faite de l'amélioration du pronostic. Comme la réduction des taux de mortalité spécifique au fil du temps chez les enfants de moins de 4 ans s'accompagne d'une diminution de la proportion des décès attribuables aux infections, il est plausible qu'elle soit en partie attribuable à l'introduction progressive du DN avec systématisation de la prescription précoce de pénicilline prophylactique et à l'introduction plus récente de vaccins antipneumococciques efficaces chez les moins de 2 ans. Par ailleurs, il n'est pas exclu que l'éducation parentale explique une autre fraction de la diminution globale de la mortalité observée ainsi que la réduction de mortalité observée dans l'étude de cohorte californienne qui précédait l'introduction systématique de l'antibioprophylaxie.

D'autres informations épidémiologiques, glanées dans un éventail d'études et n'ayant donc pas fait l'objet de comparaisons rigoureuses, viennent soutenir la plausibilité de l'effet bénéfique d'une intervention précoce. Ainsi, le pic de mortalité précoce semble être plus tardif que précédemment, se situant entre 6 et 12 mois dans les premières données jamaïcaines recueillies entre 1973 et 1975, entre 1 et 3 ans dans l'étude collaborative américaine des années 1980, et entre 4 et 6 ans dans des données américaines plus récentes (Lee, 1995; Gill, 1995; Quinn, 2004).

La cohérence entre les preuves épidémiologiques globales et fragmentées se doit certes d'être considérée mais aussi leur cohérence avec les connaissances biologiques, génétiques et pathophysiologiques sur les hémoglobinopathies et leurs complications. En outre, comme l'argumentaire repose en partie sur la prise en compte de tendances temporelles, la nature et les modes d'action des interventions qui ont évolué au fil du temps éclairent également le raisonnement. La diminution de la létalité associée à la séquestration splénique, par exemple, est sans doute essentiellement liée à une reconnaissance parentale plus rapide, un recours aux services d'urgence et dès lors à une intervention plus rapide, puisque l'évolution de la prise en charge de cette complication a été minime. À l'inverse, l'évolution de la létalité liée aux infections a pu bénéficier à la fois de l'identification et des interventions plus rapides et de nouvelles mesures thérapeutiques. Dans les deux cas, la sensibilisation et l'éducation des professionnels, ainsi que l'organisation des soins et services ont dû également jouer un rôle.

Dans le rapport d'évaluation publié en 2000, Davies et ses collaborateurs arrivaient d'entrée de jeu au constat que « the evidence base for screening for hemoglobinopathies is poor... » et ils enchaînent avec l'opinion suivante « ... and there is little to suggest rapid change » (Davies, 2000). Même si depuis 10 ans des efforts notables ont été faits par la collaboration Cochrane pour faire le point sur l'efficacité de diverses interventions pour les enfants et adultes avec SDM, la présente revue de la littérature n'a pas mis en lumière de nouvelles données qui invalideraient le constat de Davies. Habituellement, c'est le maillon le plus faible dans la chaîne causale qui est l'élément limitant et qui donne le ton à la qualité de l'ensemble de la preuve. Toutefois, le modèle logique comporte deux voies parallèles, avec

évidence globale et fragmentée, et la complémentarité et cohérence des données méritent d'être prises en compte dans l'analyse de la pertinence de procéder au dépistage dans un contexte donné. Il y a lieu aussi de se demander si davantage de recherche est susceptible de renverser le jugement sur la qualité des preuves.

De toute évidence, Davies et ses collaborateurs sont d'avis que la situation a peu de chance de changer, mais ils ne précisent pas ce qui sous-tend cette opinion. Un bref survol des plans d'étude envisageables jette quelques lumières sur cette question. Il est vraisemblable qu'un essai clinique avec randomisation au DN (ou non) de nouveau-nés ou de centres d'obstétrique d'une même région poserait des problèmes logistiques et se heurterait à des objections éthiques. Une étude contrôlée non randomisée comparant des régions géographiques avec et sans DN exigerait une collaboration entre différentes juridictions ayant des services socio-sanitaires suffisamment comparables et disposés à harmoniser certaines pratiques cliniques. Obtenir une taille d'échantillon adéquate ne serait pas un défi anodin si on voulait éviter que l'étude ne s'échelonne sur une période de temps prolongée. Enfin, aussi bien les études de cohorte que les comparaisons entre études longitudinales avec et sans DN issues de contextes temporels ou géographiques différents comportent des limites inhérentes liées entre autres au spectre potentiellement différent des cas ainsi comparés. S'il semble donc effectivement peu probable que de nouvelles études de qualité supérieure viennent confirmer ou infirmer une fois pour toutes l'efficacité du DN, il est malgré tout regrettable que davantage d'études longitudinales avec des données sur les issues cliniques des enfants atteints détectés n'aient pas été publiées (Botkin, 2005).

Ces constats ont d'ailleurs motivé Davies à se tourner vers la collecte de données contextuelles et la modélisation économique, en invoquant qu'il s'agissait là de données pertinentes à la prise de décision pour le Royaume-Uni. La collecte de données reflétant adéquatement la situation avant l'implantation d'un programme de dépistage s'avère en effet très importante si on veut bien planifier toutes les facettes de l'implantation d'un programme. Elle permet en outre une meilleure appréciation du programme une fois les activités d'évaluation et de monitoring du programme en place, sans toutefois fournir de preuve irréfutable d'efficacité tel que discuté précédemment. Les études économiques ne remplacent pas non plus de bonnes données épidémiologiques, mais la modélisation permet une estimation des conséquences et des coûts en combinant des données fragmentaires en autant que l'on dispose de données régionales et que l'on soit ainsi en mesure de juger de l'applicabilité des données épidémiologiques utilisées.

7.3 APPLICABILITÉ AU CONTEXTE QUÉBÉCOIS

Au-delà de la nature directe ou indirecte, globale ou fragmentée, de la qualité, quantité, concordance et cohérence des preuves et de la précision et force des résultats observés, d'autres attributs de l'ensemble de la preuve méritent considération. Il est en effet primordial d'examiner si les résultats sont applicables au contexte régional et de déterminer s'ils permettent de répondre aux questions évaluatives et décisionnelles.

Parmi les études considérées ci-dessus comme faisant partie des meilleures études disponibles, plusieurs remontent aux années 1980 ou s'échelonnent sur une période prolongée de sorte que les interventions, expérimentales ou témoins, ne correspondent pas nécessairement à celles qui sont recommandées ou en vigueur aujourd'hui. Que l'étude de cohorte californienne précède l'utilisation systématique de l'antibioprophylaxie et qu'elle sous-estime donc possiblement les bénéfices du DN a déjà été mentionné (Vichinsky, 1988). À l'inverse, l'essai clinique randomisé de Gaston et collaborateurs a été réalisé à une époque où les vaccins conjugués n'étaient pas disponibles (Gaston, 1986). Il est donc vraisemblable que le taux d'infections pneumococciques invasives décelées dans le groupe témoin de cette étude dépasse les taux observés aujourd'hui, même chez la clientèle vulnérable que constituent les enfants avec SDM puisqu'au Québec ces vaccins sont offerts à tous les enfants dès l'âge de 2 mois.

Lors de l'introduction de ces vaccins au début des années 2000, d'aucuns ont vu poindre la fin de l'ère de l'antibioprophylaxie systématique (Steinberg, 2007). Si un tel virage s'était avéré fondé, les arguments en faveur de la pertinence du DN auraient été passablement ébranlés. Toutefois, les données québécoises du programme de surveillance du pneumocoque, tout comme les données recueillies ailleurs, ont mis en évidence un problème possible de remplacement des souches vaccinales par des sérotypes non compris dans le vaccin heptavalent. De plus, une diminution du taux d'infections invasives confirmées chez les enfants de moins de 5 ans avait été décrite pour 2006, mais le taux de 2007 se rapproche sensiblement du taux de 2005 (INSPQ, Programme de surveillance du pneumocoque, rapport 2007, 2008). La majorité des souches impliquées ne sont pas contenues dans le vaccin heptavalent (INSPQ, Programme de surveillance du pneumocoque, rapport 2007, 2008). Avec les données disponibles à ce jour, il semble donc prématuré de statuer sur l'impact réel de la vaccination sur le groupe d'enfants à risque élevé d'infections invasives et les recommandations énoncées en 2005 par la HAS, selon lesquelles « aucun vaccin ne dispense de l'antibioprophylaxie », demeurent d'actualité (HAS, 2005).

Les réserves concernant l'applicabilité à la situation québécoise de certaines données épidémiologiques mentionnées ci-dessus ont des conséquences directes sur l'applicabilité des résultats des études économiques. Parmi les études économiques ayant modélisé les coûts et l'impact sur le pronostic des enfants dépistés, les issues d'intérêt étaient les décès liés aux infections invasives dans trois études, les incapacités résultant des méningites dans une étude et les décès liés aux séquestrations spléniques dans une étude (Tsevat, 1991; Gessner, 1996; Panepinto, 2000). L'incidence et la létalité des infections et des séquestrations constituent autant de données pour lesquelles l'applicabilité au contexte québécois actuel n'est point acquise puisqu'elles proviennent d'études anciennes réalisées dans d'autres contextes. En particulier, ces études se sont basées sur les données de Gaston et collaborateurs, tant pour l'incidence des infections dans le groupe sans DN que pour la fraction prévenue par antibioprophylaxie (Gaston, 1986). Or, l'analyse de sensibilité menée par Panepinto et collaborateurs indique que la différence absolue du taux d'infections entre les groupes avec et sans DN est une des variables influençant l'estimation du ratio coût-efficacité incrémental (Panepinto, 2000). Compte tenu des probabilités utilisées et de l'influence potentielle des vaccins conjugués, il est possible que ces études surestiment les

bénéfices atteignables aujourd'hui sur le plan de la prévention des infections et des décès. Sans données québécoises sur la morbidité et mortalité des enfants atteints, il est donc difficile de jauger si les taux utilisés pour le groupe témoin dans ces études reflètent adéquatement la situation actuelle ou non. À notre connaissance, de telles données n'ont pas été colligées.

Les analyses de sensibilité démontrent qu'hormis les facteurs cliniques une combinaison de facteurs démographiques et organisationnels a un impact sur les résultats des analyses économiques. L'applicabilité de ces résultats dépend bien entendu des caractéristiques démographiques régionales, en particulier de la distribution des groupes à risque, qui a une influence déterminante sur la prévalence et la proportion des divers génotypes. Parmi les facteurs organisationnels, rappelons entre autres l'importance du taux de couverture et des erreurs de classification d'une éventuelle étape de présélection basée sur l'appartenance ethnique, le rendement du DAN ainsi que l'organisation et les coûts de l'information prétest et du counselling post-test. Ces considérations renforcent l'importance de disposer d'informations contextuelles cliniques, démographiques et organisationnelles pertinentes. Les connaissances terrain actuelles sont limitées. Il existe une concentration relative des populations à risque dans la grande région de Montréal, mais pas d'estimation précise de la prévalence ou de la distribution des divers génotypes. Les pratiques de DN et probablement aussi de DAN sont variables et, à quelques exceptions près, mal documentées.

L'importance des facteurs organisationnels fait en sorte que les estimations de coût et de coût-efficacité réalisées à l'étranger sont difficilement transposables au Québec, même si la cohérence des résultats réalisés dans différents contextes permet de tirer des conclusions qui sont sans doute exportables. La plupart des études arrivent par exemple à la conclusion que le rapport coût-efficacité incrémental du DN universel versus ciblé est fonction de la prévalence et que le DN universel devient plus coût-efficace à prévalence élevée seulement.

Les problèmes d'applicabilité au Québec des données issues des essais cliniques, des études de cohorte et des modélisations économiques proviennent du fait que les contrastes examinés dans la littérature n'éclairent pas directement la question décisionnelle sur la pertinence ou non de mettre en place un programme de DN. Dans les critères traditionnels de dépistage, on soulignait l'importance de connaître l'histoire naturelle de la maladie pour pouvoir la comparer au pronostic en présence de dépistage. On convient maintenant que le contraste pertinent oppose l'intervention expérimentale à l'intervention standard, plutôt qu'à l'absence d'intervention. Pour estimer la plus-value d'un programme de dépistage dans un contexte donné, il faudrait idéalement pouvoir comparer la situation courante à la situation optimale, prenant en compte les recommandations cliniques et organisationnelles de l'heure, ou encore à la meilleure situation envisageable compte tenu des ressources et contraintes organisationnelles. Cela suppose d'une part que l'on dispose de données sur le pronostic avec les pratiques diagnostiques et préventives en place, ou que l'on puisse modéliser la situation actuelle à partir de données sur ces pratiques, y compris en matière de DAN par exemple. Cela sous-entend d'autre part que l'on ait défini une ou plusieurs options réalistes en ce qui concerne l'organisation du programme et que l'on puisse associer une estimation d'effet à ces options.

En l'absence de données issues du contraste optimal et compte tenu des réserves sur l'applicabilité au contexte régional des données épidémiologiques, il est donc très difficile de quantifier l'ampleur des bénéfices que l'on peut escompter sur le plan populationnel au Québec, d'autant plus que l'on ne dispose que de peu de données contextuelles. Les paragraphes qui précèdent soulignent l'importance de telles données pour statuer sur l'applicabilité des données épidémiologiques, pour dresser un état de situation avant l'introduction éventuelle de nouvelles politiques ou interventions, et pour apprécier l'ampleur des bénéfices et risques réalistement envisageables.

7.4 CONSIDÉRATION DES BÉNÉFICES ET DES RISQUES

Cette section vise à dresser un portrait synthétique des bénéfices et des risques liés au DN à la lumière de la revue de littérature effectuée et de ses limites, de la nature et de la qualité des preuves ainsi que de l'applicabilité de celles-ci au contexte québécois. Il va sans dire qu'un tel portrait revient nécessairement sur les principaux éléments de preuve déjà présentés, ce qui peut paraître redondant. Toutefois, la présente discussion vise à aller au-delà des données pour rendre transparent l'argumentaire sous-tendant les conclusions. S'inspirant de travaux effectués précédemment sur les critères de dépistage (Blancquaert, 2008), les bénéfices et risques sont considérés sous l'angle des individus et des familles concernées, d'une part, et sous l'angle collectif, d'autre part, pour passer en revue l'éventail des questions évaluatives et décisionnelles importantes. Les enjeux auxquels le Québec demeure confronté aujourd'hui seront abordés à la suite de cette revue.

7.4.1 Bénéfices et risques pour les individus et les familles

Le SDM est un problème de santé qui entraîne des conséquences sérieuses, à la fois des complications aiguës potentiellement létales pouvant survenir dès les premiers mois de vie et des complications chroniques affectant la qualité et l'espérance de vie. En raison des migrations, la prévalence à la naissance du SDM est relativement élevée dans plusieurs régions non endémiques, comparativement aux autres maladies génétiques pour lesquelles le DN est offert. L'histoire naturelle de l'anémie falciforme a été bien décrite parce que quelques programmes de DN ont été lancés avant la généralisation des mesures préventives. L'évolution sans dépistage mais avec les mesures actuelles de prise en charge nous semble moins bien documentée.

L'objectif principal du DN du SDM est le diagnostic précoce et la prévention des complications aiguës survenant en bas âge et des séquelles et décès qui y sont associés. La possibilité d'informer les parents des risques reproductifs pour de futures grossesses ainsi que l'identification des porteurs sont vues comme des bénéfices secondaires. Les mises en garde qui ont été formulées récemment (Grosse, 2006; President's Council on Bioethics, 2008) concernant la dérive progressive des objectifs du DN au profit de bénéfices qui ne concernent pas directement la santé du nouveau-né ne s'appliquent donc pas directement au DN considéré ici, mais il n'en demeure pas moins que les bénéfices et risques liés aux objectifs secondaires doivent également être pris en compte.

L'analyse des fractions de l'hémoglobine permet de détecter les variantes principales de l'Hb impliquées dans les SDM dès la période néonatale et ainsi de mettre en œuvre des mesures préventives avant l'apparition de symptômes et de complications. La validité analytique et clinique des principales méthodes d'analyse actuellement en usage pour le DN, soit le HPLC et l'IEF, est satisfaisante. Le diagnostic présomptif du génotype ainsi établi permet de distinguer entre la forme homozygote, l'anémie falciforme, et les formes hétérozygotes composites, qui présentent généralement un pronostic moins sévère. Comme aucune analyse ne permet de prédire en période néonatale la sévérité de la maladie pour un individu donné, un certain nombre de mesures préventives sont mises en œuvre pour tous les enfants diagnostiqués alors que d'autres interventions sont administrées en fonction du génotype et du parcours clinique. Les premières mesures préventives comportent l'éducation parentale, la vaccination, l'antibioprophylaxie et une prise en charge globale précoce.

L'efficacité de l'antibioprophylaxie à réduire la morbidité liée aux infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* a été établie par une bonne étude clinique randomisée chez les enfants avec anémie falciforme de moins de 3 ans (Gaston, 1986). Le contraste examiné dans cette étude ne reflète pas rigoureusement les options d'intérêt aujourd'hui, mais comme beaucoup d'enfants atteints ne sont pas diagnostiqués avant un ou deux ans en l'absence de DN, les bénéfices de l'antibioprophylaxie ne peuvent être aussi importants qu'en présence du DN. Si l'existence de bénéfices pour les enfants avec anémie falciforme fait peu de doutes, l'ampleur de ce bénéfice dans le contexte actuel est moins bien caractérisée pour les enfants avec anémie falciforme et à fortiori pour ceux avec des formes hétérozygotes composites. Les auteurs qui recommandent la prescription systématique d'antibiotiques pour les enfants avec Hb SC se basent sur le fait que le taux des infections parmi ces enfants dépasse les taux rencontrés dans la population générale du même âge, laissant donc place à l'amélioration.

Pour les enfants atteints et leur famille, d'autres bénéfices découlent d'une éducation parentale précoce dans le cadre d'une prise en charge globale. L'efficacité de l'éducation parentale à réduire la létalité par séquestration splénique a été démontrée chez des enfants avec anémie falciforme dans le cadre d'une étude de moindre qualité (Emond, 1985; King, 2007). L'accessibilité à des services répondant aux besoins des enfants et des familles est un argument évoqué pour l'ensemble des enfants atteints. L'évolution des pratiques pourrait faire émerger d'autres avantages si, par exemple, le dépistage des risques d'AVC au moyen de l'échographie Doppler transcrânienne devenait une pratique courante à un âge où le diagnostic n'est habituellement pas posé en l'absence de DN.

Les bénéfices pour les familles découlent de l'information sur le statut de porteur des parents et des risques reproductifs que cela implique pour les grossesses ultérieures. Cette information pourrait aussi leur être donnée plus tôt si le DAN était mis en œuvre de façon systématique et si la participation des deux parents à ce dépistage était élevée. Quelques publications ont fait état de diagnostics de SDM chez un parent ou un membre de la fratrie non établis au préalable.

Les risques auxquels sont exposés les enfants atteints résultent des faux négatifs qui pourraient priver ces enfants des mesures préventives jusqu'à ce que le diagnostic soit posé sur la base des symptômes. Les faux négatifs sont toutefois rares, et la probabilité est grande que ce soit un résultat de porteur qui ait été communiqué aux parents. Il n'est pas clair si dans ce cas la fausse réassurance occasionnée par l'existence d'un programme de DN retarderait indûment le diagnostic une fois que l'enfant est devenu symptomatique. Les risques auxquels sont exposées les familles des enfants atteints dérivent de la possibilité de dévoiler une fausse attribution de paternité si les tests sont entrepris chez les parents et de la stigmatisation éventuelle des membres de la famille par la communauté.

Globalement, les bénéfices pour les enfants atteints l'emportent sur les risques pour eux et leur famille si on donne plus de poids aux gains en santé qu'aux inconvénients de nature psychosociale.

Les techniques de DN actuellement disponibles identifient non seulement les enfants atteints mais aussi les porteurs hétérozygotes de nombreuses variantes de l'hémoglobine. Selon les programmes de DN, différentes politiques ont été adoptées en matière de communication de cette information. Classiquement, la transmission de l'information aux parents d'enfants porteurs des variantes communes est considérée comme un bénéfice parce que cela permet en principe à l'enfant de faire des choix reproductifs éclairés à l'étape préconceptionnelle. Cela suppose bien entendu que l'information ait été bien comprise et retenue, et qu'elle soit communiquée adéquatement à la personne concernée au moment opportun. Les risques proviennent précisément du fait qu'une confusion entre statut de porteur hétérozygote et celui d'homozygote ou hétérozygote composite peut entraîner une anxiété injustifiée. Les modalités mises en œuvre pour communiquer cette information méritent donc une analyse approfondie. Il convient aussi de rappeler que ce type de confusion semble avoir donné lieu, lors des premières expériences de dépistage de l'anémie falciforme aux États-Unis, à une discrimination suffisamment importante pour compromettre l'acceptabilité de ces programmes. Il est à noter que la stigmatisation des familles peut survenir même en l'absence d'erreurs d'interprétation des résultats.

Les porteurs de variantes communes peuvent avoir été erronément étiquetés de SDM lors de la première analyse. De tels faux positifs surviennent entre autres chez les prématurés ne produisant pas encore de quantités détectables de Hb A. La réalisation systématique d'une analyse de contrôle pour tous les résultats positifs et pour les enfants prématurés peut contrer un certain nombre d'erreurs. Les familles auxquelles les résultats auront été communiqués seront soumises à une anxiété induite, et quelques enfants pourraient se voir prescrire des antibiotiques inutilement. Toutefois, des analyses de confirmation diagnostique sont généralement réalisées avant l'âge de 2 mois chez tous les enfants avec un diagnostic présomptif de SDM, ce qui limite l'effet de ces erreurs, peu fréquentes, dans le temps.

Des manifestations cliniques ont été décrites chez les hétérozygotes Hb AS. Il s'agit surtout de manifestations bénignes telles que l'hématurie, pour lesquelles un diagnostic étiologique précoce ne modifie pas le parcours clinique. Des complications graves et de rares décès ont été décrits chez des recrues de l'armée américaine dans les années 1970 lors d'exercices intensifs et soutenus. Une limitation des activités physiques n'est cependant pas

recommandée pour les porteurs. Des mesures préventives simples, d'hydratation adéquate par exemple, devraient être recommandées pour tous les athlètes et devraient prévenir ce type de complications (NIH, 2002). Les avis semblent néanmoins partagés quant à la nécessité de procéder à un dépistage de l'état de porteur pour les athlètes de haut niveau. Les implications cliniques du statut de porteur Hb AS sont rarement invoquées dans les discussions concernant la pertinence d'implanter un DN puisque l'identification des porteurs ne figure pas dans l'objectif principal du DN. De telles considérations devraient toutefois être examinées plus à fond avant de statuer sur les modalités de communication de l'information. Il ne faut pas perdre de vue que la confusion entre statut de porteur et celui de SDM n'est pas un problème négligeable.

Certaines variantes rares de l'hémoglobine ont un profil d'élution ou de migration comparable à une variante commune, ce qui peut donner lieu à des faux positifs pour des variantes communes. Les bénéfices et risques pour les familles des porteurs de variantes rares dont la signification clinique est minime, inconnue ou mal caractérisée sont rarement abordés de façon explicite. Si certains programmes ne semblent en déceler que de petits nombres, le site du National Newborn Screening and Genetics Resource Center signale que plus de 10 000 porteurs de variantes rares sont détectés chaque année aux États-Unis. La majorité seraient des variantes des chaînes γ , qui ne sont plus décelables passé l'âge de 6 mois et n'ont pas de signification clinique à long terme. En matière de communication de l'information aux parents, les pratiques varient d'un programme à l'autre, et ces décisions ont des implications importantes autant pour les ressources interpellées pour la communication de l'information, le counselling et pour les laboratoires diagnostiques, voire de recherche, que pour les parents qui ont à faire face à une incertitude potentiellement anxiogène. Certains programmes ne divulguent ces résultats que si la variante rare est trouvée en association avec une variante commune et que la signification clinique pour le nouveau-né lui-même se doit d'être élucidée.

De telles variations de pratique se voient aussi pour les analyses révélant la présence d'hémoglobine Bart's, qui signale l'existence de délétions ou mutations sur les chaînes α . Selon le nombre de délétions ou la nature des mutations, cette observation peut avoir ou non une importance clinique pour le nouveau-né, mais il n'existe pas de consensus sur la façon de distinguer entre ces deux situations. Certains programmes ont choisi de ne pas communiquer l'information relative à l' α -thalassémie alors que d'autres en ont fait un objectif additionnel de leur programme de DN. Comme la présente revue ne portait pas sur les thalassémies, nous n'abordons pas cette question en de plus amples détails.

Globalement, les bénéfices de la divulgation de l'état de porteur reviennent aux individus dépistés à long terme alors que les risques ainsi que les bénéfices pour les parents et apparentés se font sentir à plus court terme, ce qui complique la comparaison des bénéfices et des risques. Les risques relatifs à la santé sont rares et les dommages potentiels probablement minimes, alors que les bénéfices et les risques principaux sont liés à la nature de l'information divulguée, à sa compréhension et à son utilisation. Il en résulte que de nombreux aspects organisationnels des programmes de DN, en particulier ceux relatifs à l'éducation et à l'information des familles, des professionnels et du public, influent substantiellement sur l'équilibre entre les bénéfices et les risques. Les risques psychosociaux sont également tributaires de facteurs culturels.

Pour les familles dont les enfants ne sont ni atteints ni porteurs, il n'y a pas de bénéfice au DN du SDM. Des résultats faux positifs pour un état de porteur de variantes rares, voire communes, pourraient se produire en théorie, mais le diagnostic erroné de SDM est vraiment peu plausible. Dans le contexte où un DN pour d'autres maladies est déjà en place, les inconvénients d'ajouter une maladie au DN pour cette population concernent uniquement les modalités d'information prétest, de prélèvement et de consentement. L'information additionnelle à intégrer peut être vue comme une nuisance et peut éventuellement être une source de plus d'anxiété. Si le dépistage se fait sur papier buvard, aucun prélèvement additionnel n'est requis. Il faut s'assurer toutefois que les modalités de recrutement et de consentement n'entraînent pas une participation moindre au dépistage d'autres maladies. Si les bénéfices sont nuls pour ces familles, les risques sont minimes et les inconvénients peuvent être minimisés.

7.4.2 Bénéfices et risques d'un programme de DN sur le plan collectif

L'analyse des bénéfices et risques individuels met en lumière quelles personnes sont susceptibles de bénéficier du DN et lesquelles auront à en subir les inconvénients advenant l'implantation d'un programme. En fonction de l'importance relative de ces groupes de personnes dans la population, l'équilibre global des bénéfices et des risques peut donc varier. Une analyse plus approfondie des bénéfices et des risques prenant en compte des dimensions collectives suppose, d'une part, que la ou les populations cibles envisageables aient été identifiées et, d'autre part, que l'éventail des choix organisationnels ait été restreint à un certain nombre d'options jugées réalistes. Le choix des populations à considérer permettra de circonscrire leurs caractéristiques démographiques, sociales et culturelles, de colliger les données manquantes au besoin et, particulièrement s'il s'agit de minorités, d'entreprendre un dialogue avec ces communautés. Ce dialogue contribuera à apprécier leurs besoins et leurs perceptions des bénéfices et risques liés au DN. Les contraintes et les options organisationnelles doivent être prises en compte pour évaluer dans quelle mesure les bénéfices potentiels pourront être réalisés et les risques minimisés. De plus, l'estimation des coûts et de l'efficacité d'un programme requiert des données relatives à l'organisation des services tant pour la situation de base que pour les modalités du programme que l'on envisage.

Nous avons mentionné précédemment que, si l'efficacité des mesures préventives précoces à procurer des bénéfices cliniques aux enfants avec SDM repose sur des données de bonne qualité, l'efficacité des programmes de DN sur le plan populationnel n'a pas été prouvée par des études empiriques directes. La convergence et la cohérence de l'évidence fragmentée et globale portent cependant à croire que des bénéfices sont plausibles, mais l'ampleur de ces bénéfices demeure difficile à estimer.

La revue de littérature a montré que le rendement et l'efficacité du DN dépendent de la prévalence du SDM, et celle-ci est liée à la composition de la population et en particulier à son origine ethnique et géographique. En effet, plusieurs auteurs insistent sur le fait qu'il n'est pas approprié de se fier uniquement à la proportion de la population appartenant aux groupes à risque élevé : l'estimation de la prévalence à la naissance doit prendre en compte l'origine des groupes à risque par région. Les estimations de prévalence que nous avons pu réaliser pour le Québec ne sont pas optimales parce que nous ne disposions pas

d'information sur l'origine ethnique des nouveau-nés, que les seules données de prévalence québécoises disponibles n'étaient pas assorties d'informations sur l'ethnicité et que nous n'étions de ce fait pas en mesure d'utiliser plusieurs strates de risque dans l'analyse.

Les modélisations économiques indiquent que le DN ciblé est coût-efficace par rapport à l'absence de DN dans la majorité des circonstances examinées, et la plupart des analyses montrent que le DN ciblé est généralement plus coût-efficace que le DN universel sauf à prévalence élevée. Même si on ne dispose que d'ordres de grandeur pour la prévalence à la naissance au Québec, la prévalence dans la grande région de Montréal pourrait se situer dans la zone charnière des seuils relevés dans la littérature. Si on s'en tenait aux considérations d'efficience, il serait alors logique d'envisager un DN universel pour la grande région de Montréal et un DN ciblé ailleurs.

Toutefois, le choix d'une population cible repose aussi sur des considérations de faisabilité et d'acceptabilité. Un DN universel pose probablement moins de défis sur ce plan. La mise en œuvre d'un DN ciblé requiert une définition claire des groupes ciblés et la capacité d'identifier la population visée de manière fiable et acceptable. Les personnes considérées à risque sont celles dont les ancêtres proviennent des régions où la maladie est endémique, soit essentiellement l'Afrique subsaharienne, le pourtour du bassin méditerranéen, la péninsule arabique et le sous-continent indien. Il faut bien entendu tenir compte des migrations antérieures des populations issues de ces régions, vers les Caraïbes par exemple. Les programmes qui incluent le dépistage de la thalassémie dans leurs objectifs vont aussi retenir la Chine et l'Asie du Sud-Est parmi les régions à risque. Certains de ces programmes procèdent surtout par exclusion en considérant la population du nord de l'Europe, et parfois les Japonais et autochtones d'Amérique du Nord, comme à risque faible. L'auto-identification de la provenance ancestrale semble être mieux acceptée que l'identification par des tiers, mais elle est aussi sujette à des erreurs résultant d'oublis, de la méconnaissance de ses origines, et d'erreurs de compréhension des régions à risque. D'après l'expérience britannique récente avec un outil d'auto-identification des origines ancestrales dans le cadre du DAN pour les hémoglobinopathies, les taux de non-couverture sont probablement moindres si un tel outil est utilisé systématiquement dans une région plutôt que de laisser le soin aux professionnels d'inclure une anamnèse ancestrale dans leur pratique. L'acceptabilité de cet outil a aussi été jugée bonne jusqu'à présent, et l'expansion de son utilisation devrait fournir de plus amples données à ce sujet. Un tel outil doit cependant être adapté pour et validé dans le contexte régional et son acceptabilité dépend aussi des modalités d'administration du questionnaire et de la sensibilisation et information du public et des professionnels.

Au vu de la définition des populations à risque, il apparaît clairement que la population cible constitue un groupe hétérogène et non une communauté unique. Les besoins en termes de services des familles affectées par le SDM varient probablement moins que les valeurs des différentes communautés culturelles concernées. Certaines communautés se mobilisent sans doute davantage autour de cette question que d'autres, dépendant de leur poids et cohésion au Québec et de la prévalence du SDM dans leur communauté. Il y a actuellement une association de parents au Québec. L'Association d'anémie falciforme du Québec (www.anemie-falciforme.org) soutient les efforts des professionnels pour l'amélioration des

services par le truchement du développement de standards de pratique et éventuellement d'une banque de données cliniques¹⁷¹. Certains membres de la communauté ont souligné dans les médias l'importance du DAN. À l'échelle internationale, l'Organisation internationale de lutte contre la drépanocytose, un regroupement d'associations de parents et de professionnels intéressés, s'est attelée à mobiliser les institutions internationales telles que l'Union africaine, l'UNESCO, l'Organisation mondiale de la Santé et l'Assemblée générale des Nations Unies pour que les hémoglobinopathies soient reconnues comme un problème de santé publique¹⁷². L'amélioration des services aux patients atteints et à leur famille semble être la préoccupation principale.

Les différences culturelles entre les communautés concernées influencent possiblement leurs priorités à l'égard des services cliniques, du DAN et du DN (Scriber, 2006), mais des perceptions et valeurs différentes peuvent aussi peser dans l'équilibre des risques et des bénéfices. La littérature révèle par exemple qu'au Royaume-Uni la participation au DAN et au diagnostic prénatal (DPN) était nettement moins élevée pour le SDM que pour la thalassémie. La variabilité de la sévérité du SDM a été évoquée comme explication, mais les différences culturelles pourraient aussi être en cause. Diverses croyances des parents ont été décrites particulièrement chez les immigrants en France et au Royaume-Uni. Jusqu'à quel point de telles croyances influent sur les attitudes des familles au Québec est difficile à dire mais, de l'avis de quelques cliniciens, une aura de tabou n'est pas exclue ici non plus. Compte tenu du contexte historique en Amérique du Nord et des problèmes d'acceptabilité rencontrés par le dépistage pour l'anémie falciforme à ses débuts aux États-Unis, il est souhaitable de vérifier si les communautés concernées sont prêtes à endosser les stratégies et modalités de dépistage envisagées.

L'importance de considérer le DN comme un programme de santé publique et de concevoir un tel programme comme un ensemble intégré de plusieurs activités a été souligné à maintes reprises (Pass, 2000; NIH, 2002; Kaye, 2006b; Andermann, JHSRP, 2010). La planification d'un programme ne peut donc se cantonner aux tests ou au volet laboratoire, mais doit prévoir les différentes facettes de la prise en charge ainsi que la gestion du programme. La composante information et éducation ainsi que l'arrimage entre les différentes activités sont d'autres aspects qui peuvent requérir des ressources humaines, matérielles et financières spécifiques.

Le développement d'une stratégie de prise en charge clinique cohérente passe par l'élaboration de protocoles pour la communication des résultats, la confirmation diagnostique et les mesures préventives. Quelques guides de pratique sur les bilans diagnostiques ou sur les interventions sont disponibles (NIH, 2002; AAP, 2002; Bardakdjian-Michau, 2003; HAS, 2005; Dick, 2008; Ryan, 2010; NHS, 2009a). Plusieurs se fondent sur l'opinion d'experts, et les modalités de leur développement ne sont pas toujours décrites. Plusieurs hématologistes canadiens sont à élaborer un consensus sur la prise en charge préventive et thérapeutique des enfants et adultes avec SDM. Pour favoriser l'adoption des guides de pratique par les professionnels, un effort supplémentaire d'éducation serait nécessaire de la part des

¹⁷¹ Dr D. Soulières, communication personnelle, 6 novembre 2009.

¹⁷² Organisation internationale de lutte contre la drépanocytose, Soins Pédiatrie-Puériculture, 2009, n° 246, p. 47.

spécialistes. Pour le développement de guides de nature plus procédurale, concernant par exemple les modalités de validation ou communication des résultats, les protocoles du programme britannique peuvent être une source d'inspiration, mais ils devront néanmoins être adaptés pour le Québec. Ainsi, une politique à l'égard des résultats de porteurs devra être conçue en portant une attention particulière au contexte juridique, au débat éthique et aux implications organisationnelles et financières de ces politiques.

L'intégration des diverses composantes du programme du DN s'avère cruciale pour le SDM. En effet, plusieurs études ont montré que l'arrimage entre le volet laboratoire et le suivi clinique représente un défi organisationnel de taille dans certains pays, défi qui a des répercussions autant sur les bénéfices réellement encourus que sur la qualité de la collecte continue d'information sur le programme. Le modèle des centres de référence pour les maladies métaboliques et endocriniennes faisant actuellement l'objet du DN pourrait éventuellement être garant de meilleurs résultats à cet égard, mais de tels centres devraient alors être désignés pour le SDM, et la coordination entre ceux-ci et le programme de dépistage devrait être planifiée et formalisée. Des aspects culturels pourraient aussi jouer un rôle dans les pertes au suivi observées dès l'annonce des résultats dans d'autres programmes. Compte tenu de la nature des complications du SDM, les centres de référence devraient en outre pouvoir compter sur la collaboration de différents types de professionnels de la santé et des services sociaux. Les meilleures modalités pour pourvoir aux services de première ligne pour les enfants atteints et leur famille devront être analysées, et les interactions avec le milieu de l'éducation méritent réflexion. Les besoins en éducation pour les divers intervenants vont être importants, et l'information des patients et du public, responsabilités directement liées au programme de dépistage, va demander le développement d'outils en conséquence. L'expérience vécue ailleurs à cet égard, y compris en matière de collaboration avec des associations de parents, sera certainement bienvenue.

L'intégration efficiente des diverses activités d'un programme de DN ne peut être atteinte si la composante gestion d'un tel programme ne dispose pas d'une structure et de moyens à la hauteur de la tâche. D'autres responsabilités qui incombent à cette composante du programme sont les activités d'évaluation, de monitoring et l'assurance de qualité, toutes trois essentielles à l'atteinte des objectifs. À cet égard, l'importance des systèmes d'information doit être soulignée.

La prise en compte des besoins et valeurs de la population cible, l'élaboration de stratégies de prise en charge clinique cohérentes, les efforts d'intégration des diverses composantes du programme du DN sont autant de mesures qui visent à maximiser les bénéfices dans un contexte donné. La mise en œuvre de mesures visant plus spécifiquement à minimiser les risques liés à de tels programmes est aussi requise. C'est ainsi que l'élaboration à priori d'un cadre éthique et juridique peut être important, que la collaboration avec les communautés concernées peut faire une différence, qu'une consultation publique est parfois requise et que les programmes d'information et d'éducation doivent parfois précéder le dépistage lui-même. Tel que mentionné, les options organisationnelles doivent avoir été pensées dans le détail avant de conclure à la capacité de maximiser les bénéfices et minimiser les risques. Une telle planification est également indispensable pour estimer les coûts de manière réaliste.

Si la revue de littérature permet d'évaluer l'état des preuves sur les bénéfices et risques associés au DN pour le SDM, elle ne suffit pas pour avancer un jugement sur l'équilibre entre les bénéfices et les risques dans un contexte donné. Une analyse prenant en compte les considérations collectives souligne que la documentation du contexte régional doit être poursuivie et que certains enjeux éthiques méritent davantage de réflexion. Si les bénéfices sont plausibles et que les risques psychosociaux requièrent des précautions, l'équilibre dépend en grande partie d'éléments organisationnels et de la communication et gestion de l'information.

7.5 ENJEUX POUR LE QUÉBEC

La drépanocytose est maintenant reconnue par l'OMS et par l'Assemblée générale des Nations Unies comme un problème de santé publique. Ces organisations enjoignent leurs États membres à mettre en place des programmes nationaux intégrés de prévention et de prise en charge de la drépanocytose. Ces programmes doivent être adaptés à la situation socioéconomique, au système socio-sanitaire et au contexte culturel. L'OMS reconnaît en outre que le manque de données épidémiologiques pertinentes peut rendre la planification et la priorisation difficiles, et souligne que la collecte systématique d'informations est nécessaire pour déterminer la prévalence, l'histoire naturelle, les besoins et les retombées des mesures mises de l'avant. Dans les pays où l'immigration récente a eu un impact sur la prévalence, la sensibilisation des professionnels et des autorités publiques sera requise avant que les hémoglobinopathies ne figurent parmi les préoccupations de santé publique. Certains auteurs décrivent la drépanocytose comme « une maladie exotique aboutissant à un problème de santé publique » (Gulbis, 2005) alors que d'autres la qualifient de « paradigm of immigration hematology » (Roberts & de Montalembert, 2007).

Le DN du SDM a été introduit très tôt dans certains États américains et s'est répandu dès que les bénéfices de l'antibioprophylaxie furent démontrés et qu'une conférence consensus des NIH eut préconisé le recours au DN en s'appuyant sur les résultats des premières expériences de dépistage. L'expérience ultérieure a démontré que l'actualisation des bénéfices escomptés exigeait la mise en place de services de suivi et de prise en charge globale qui n'avaient pas toujours reçu l'attention voulue initialement. Ces dimensions organisationnelles sont d'ailleurs encore un souci aujourd'hui, plus de 20 ans après la publication des recommandations en faveur du DN, comme en témoignent l'énoncé de politique récent de l'Association of State and Territorial Health Officials sur le DN et les propositions pour les nouvelles priorités de santé publique américaines. Celles-ci comprenaient en effet plusieurs points concernant l'amélioration des services pour les familles aux prises avec le SDM.

En Angleterre, l'expansion du DN universel a pris place progressivement sur plusieurs années en bonifiant d'abord les initiatives existantes dans plusieurs régions à prévalence élevée. Le NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme a rédigé plusieurs guides de pratique et protocoles, ainsi que des fascicules d'information pour les parents. Une évaluation formelle du programme, de type audit, n'a pas encore été publiée à notre connaissance, mais les rapports disponibles font état des difficultés rencontrées à l'égard de certains aspects organisationnels et suggèrent, par exemple, que des améliorations devraient encore être apportées au système de collecte des données.

L'introduction de politiques en matière de dépistage dans des pays comme les États-Unis et le Royaume-Uni exercent de toute évidence des pressions sur les gouvernements provinciaux au Canada. Toutefois, le Québec a la possibilité de tirer des leçons des expériences et des difficultés vécues ailleurs. L'OMS préconise le développement par les États aux prises avec le SDM de programmes intégrés de prévention et de prise en charge du SDM qui soient adaptés au contexte régional et qui puissent inclure ou non un dépistage néonatal dépendant des services et des ressources disponibles. Si le Québec décidait de suivre cette voie, l'INSPQ propose que la planification de ce programme intégré comporte plusieurs étapes évaluatives et décisionnelles échelonnées dans le temps, ainsi que la mise en place d'un projet de démonstration. Plusieurs étapes cruciales sont envisageables à court terme et pourraient être menées en parallèle, dont une exploitation plus poussée des banques de données cliniques et administratives, l'amorce d'un dialogue itératif avec les communautés concernées, et l'élaboration de guides de pratique basés sur les données probantes. De plus, une réflexion éthique plus poussée devrait être entreprise, et la situation au regard du DAN et des thalassémies examinée. La réalisation d'une modélisation des effets et des coûts pour le Québec serait envisageable une fois que l'état de situation au point de départ sera mieux documenté et que les options organisationnelles les plus réalistes et acceptables auront été définies.

Ces premiers jalons serviraient d'assise pour le développement d'un projet de démonstration. Un tel projet viserait à étayer certains des éléments scientifiques qui sont présentement incomplets ou absents afin de déterminer s'il faut mettre en place ou non un programme de dépistage néonatal universel ou ciblé. La mise en œuvre d'un projet de démonstration serait l'occasion de recueillir des données sur la prévalence en fonction de l'origine ancestrale et sur la performance, la faisabilité et l'acceptabilité des modalités techniques et organisationnelles, et de peaufiner l'estimation de certains coûts. Toutefois, la préparation de ce projet de démonstration requerrait en outre le développement d'un protocole de recherche, d'outils et de protocoles opérationnels, ainsi que, le cas échéant, l'acquisition et le rodage des équipements nécessaires. Le projet de démonstration serait donc destiné à démontrer si les options organisationnelles privilégiées permettent ou non de maximiser les bénéfices et de minimiser les risques.

La capacité à maximiser les bénéfices et à minimiser les risques dans un contexte donné et la disponibilité des budgets, ressources et infrastructures ne seront pas les seules considérations lors des prises de décision. Des arbitrages seront inévitables : certains porteront sur des choix directement liés au SDM, d'autres dépasseront ce cadre. Ainsi des choix devront-ils éventuellement se faire entre divers investissements dans les services pour combler les besoins des familles touchées, mais le coût d'opportunité d'investir dans le DN sera aussi considéré. Pour tous les arbitrages, des caractéristiques du contexte plus large et des valeurs sociales entreront en ligne de compte. En ce qui a trait à la pertinence de recourir à un dépistage ciblé dans les régions à faible prévalence, par exemple, les choix qui se feront au Québec pourraient être différents d'ailleurs dans la mesure où l'existence d'effets fondateurs pour certaines maladies récessives a déjà suscité une réflexion sur l'opportunité d'introduire des services pilote de dépistage sur une base régionale.

Toute modification au programme de DN sanguin devrait s'inscrire également dans une démarche plus globale d'amélioration de la qualité. D'une part, le processus de consentement devra d'office être revu; d'autre part, des travaux préalables ont souligné que la structure actuelle ne répond pas pleinement aux exigences d'un programme de santé publique (INSPQ, 2005). Des recommandations ont été formulées à propos du système de gouvernance et des bases de données par exemple. Enfin, une réévaluation à intervalles des pratiques et politiques serait indiquée puisque la prévalence et la distribution régionale des groupes à risque peuvent changer et que la faisabilité et l'acceptabilité des modalités de dépistage peuvent évoluer.

7.6 PLANIFIER UN PROGRAMME INTÉGRÉ DE PRÉVENTION ET DE PRISE EN CHARGE

L'objectif d'implanter un programme intégré de prévention et de prise en charge du SDM adapté au contexte ne sera pas atteint du jour au lendemain, et il est plus réaliste d'envisager l'amélioration des services destinés aux familles touchées par le SDM comme le fruit d'une action concertée échelonnée dans le temps et qui va nécessiter la collaboration de plusieurs acteurs ainsi qu'une planification adéquate. Les étapes proposées ci-dessous découlent de la littérature sur l'implantation du dépistage populationnel en général et des leçons que la littérature nous permet de tirer au regard du dépistage néonatal du SDM en particulier. Nous nous attardons cependant seulement aux étapes initiales directement en lien avec le DN, soit les actions envisageables à court terme, la préparation d'un projet de démonstration et le projet de démonstration lui-même.

7.6.1 Actions envisageables à court terme

Une série d'initiatives peuvent être lancées ou soutenues à court terme pour combler quelques-unes des lacunes décelées dans les données régionales et s'enligner vers une dynamique de collaboration entre tous les acteurs concernés. Un travail de fond doit aussi être accompli concernant des enjeux importants dépassant le cadre du présent rapport.

Engager un dialogue itératif avec les principaux acteurs

Le dialogue avec les communautés concernées est particulièrement important dans le cas du SDM compte tenu des enjeux socioculturels discutés plus haut et de la nécessité d'apprécier l'acceptabilité auprès de ces communautés des modalités de DN envisageables, entre autres en matière de diffusion de l'information des résultats de porteurs. L'implication des communautés est aussi souhaitable pour la définition des besoins informationnels et l'élaboration des outils d'information destinés au public. Le SDM est présent dans plusieurs communautés dont les valeurs peuvent différer, en ce qui a trait aux préférences pour le DAN et le DN par exemple. Le dialogue avec les représentants des communautés est complémentaire à une étude rigoureuse ultérieure de l'acceptabilité des modalités retenues au cours du projet de démonstration.

Une collaboration des professionnels de la santé concernés par l'offre de services dans différentes régions du Québec est essentielle pour le recueil d'informations additionnelles, pour l'élaboration de guides de pratique et de protocoles qui font consensus, et pour le développement des mécanismes d'assurance qualité pour les volets clinique et de laboratoire, par exemple. Le succès d'un projet de démonstration ne peut cependant pas reposer sur les seules épaules des experts cliniques et de laboratoire du SDM.

Évaluer l'utilité d'intégrer au dépistage des SDM le dépistage néonatal de certaines thalassémies

Les résultats d'une telle évaluation auront des retombées pratiques sur plusieurs étapes décrites ci-dessous. Les protocoles de laboratoire, de confirmation clinique et de prise en charge devront être prévus en conséquence. L'analyse des enjeux éthiques devra tenir compte du fait que, selon les formes de thalassémies, certains résultats pourraient être considérés comme fortuits plutôt que de correspondre à des objectifs du DN soutenus par les données probantes.

Approfondir l'analyse des enjeux éthiques, sociaux et juridiques

Une réflexion éthique plus poussée devrait être entreprise au sujet de la divulgation des résultats aux familles des porteurs et de la prise en compte de l'origine ethnique ou ancestrale dans un programme de santé publique. La gestion des informations fortuites, ou dont la signification clinique n'est pas connue, soulève aussi des questions dont il faut tenir compte dans l'élaboration des modalités de consentement et dans l'énumération des informations devant être communiquées aux parents avant le prélèvement. Certains de ces enjeux valent aussi pour d'autres types de dépistage et méritent possiblement la tenue d'un débat sociétal plus large.

Documenter la trajectoire clinique et d'utilisation des services des patients connus

Les analyses effectuées jusqu'à présent à partir des banques de données médico-administratives ne suffisent pas pour fournir un portrait non biaisé de la prévalence et des trajectoires de services des patients avec SDM, dans la mesure où ni le codage ni les algorithmes d'identification des cas n'ont été validés. De plus, l'ampleur du sous-diagnostic clinique risque de varier d'une région à une autre dépendant des activités de dépistage en place. Une approche alternative serait de combiner des données cliniques et médico-administratives. En effet, une recension plus précise des patients connus des services spécialisés au Québec, de leurs caractéristiques génétiques et hématologiques, de leur évolution clinique et des services obtenus à ce jour permettrait de dresser un portrait de la situation courante. Ce travail dépasse cependant le cadre du présent mandat, puisque, pour ce faire, une exploitation plus poussée des données cliniques et des banques de données médico-administratives devrait être menée en collaboration avec les cliniciens.

Ce portrait initial ne refléterait sans doute que partiellement les besoins des patients et de leur famille, mais l'information sur l'utilisation des services serait néanmoins précieuse pour la planification initiale d'un programme intégré de services. Par ailleurs, cet état de situation servira de point de comparaison avec les données qui devront être recueillies au cours du projet de démonstration quant à la distribution des formes de SDM et aux trajectoires cliniques et d'utilisation de services pour chacune d'entre elles.

Élaborer des protocoles cliniques et de laboratoire

La rédaction de guides de pratique basés sur les données probantes pourrait être encouragée de sorte que, à l'étape de planification du projet de démonstration, l'on puisse procéder rapidement au développement des protocoles de laboratoire pour le dépistage et la confirmation diagnostique et des protocoles cliniques de prise en charge. Les protocoles du

laboratoire de dépistage doivent porter entre autres sur les tests utilisés en première et en seconde intention, l'interprétation des résultats et les démarches à suivre en cas d'échantillons non conformes ou de résultats non concluants. L'atteinte d'un consensus quant aux examens de confirmation diagnostique est essentielle pour pouvoir évaluer si la performance escomptée des tests de DN se confirmera. Une première estimation détaillée des coûts requis pour la phase d'implantation et des coûts récurrents du laboratoire de DN peut être entreprise une fois que les protocoles sont prêts. À l'occasion de ces travaux, les experts peuvent aussi faire une liste préliminaire des données cliniques et de laboratoire qui devront faire l'objet d'un monitoring.

L'objectif de ces étapes préliminaires est de déterminer quelles options organisationnelles sont réalistes et acceptables dans le contexte québécois.

7.6.2 Préparation d'un projet de démonstration

S'entendre sur les objectifs et les modalités du DN

La collaboration d'acteurs de différents horizons étant requise pour mener à bien un programme de DN, il importe de s'assurer que les objectifs du DN font consensus. Une définition claire et précise des objectifs généraux et spécifiques est nécessaire, définition qui selon Raffle et Muir devrait comporter non seulement les bénéfices visés mais aussi les effets indésirables à éviter (Raffle & Muir, 2007). Une fois que les choix quant aux modalités opérationnelles ont été finalisés pour chacune des étapes du DN, un modèle logique opérationnel peut être esquissé et distribué. La cohérence entre les objectifs spécifiques et les modalités organisationnelles peut ainsi être examinée.

Parmi les choix organisationnels les plus lourds de conséquences figurent :

- la communication des résultats de porteurs et des variantes dont la signification clinique n'est pas connue;
- la collecte d'informations sur l'origine ancestrale;
- les modalités de communication des résultats.

Développer une série d'outils et de protocoles opérationnels

La mise en œuvre d'un projet de démonstration exige le développement préalable d'une série d'outils et de protocoles : matériel d'information et de formation; outils et protocoles pour l'obtention du consentement éclairé; outil pour la collecte d'informations sur l'origine ancestrale; protocoles de laboratoire précisant les tests utilisés en première et en seconde intention, l'interprétation des résultats et les processus à suivre en cas d'échantillons non conformes ou de résultats non concluants; protocoles spécifiques pour la communication de chacun des résultats possibles et pour l'organisation du suivi et du counselling; protocoles cliniques de prise en charge standardisés.

Rédiger le protocole de recherche pour le projet de démonstration

Un protocole de recherche pour le projet de démonstration doit être approuvé par les autorités compétentes. La collecte de données portera autant sur les processus que sur les issues cliniques et psychosociales. Les questions de recherche précises dépendront dans

une certaine mesure des décisions découlant des étapes préliminaires, en particulier de l'analyse plus poussée des enjeux éthiques. Globalement, l'objectif du projet de démonstration est de générer de nouvelles données, de tester la faisabilité et l'acceptabilité des modalités de dépistage et d'évaluer l'atteinte des objectifs opérationnels qui auront été fixés.

À cette étape, il faudra également solutionner certains défis pratiques. La mise en place d'un projet de démonstration de DN universel dans les régions où la prévalence est estimée la plus importante paraît certes un choix cohérent avec la littérature révisée. Le projet pourrait couvrir l'ensemble ou un sous-ensemble des régions socio-sanitaires à forte prévalence (Montréal, Laval, Montérégie). Toutefois, une implantation sur une base régionale reposant sur la participation des hôpitaux avec des services d'obstétrique ne donnera pas directement un portrait régional de la prévalence. En effet, dans la région de Montréal, les femmes n'accouchent pas nécessairement dans la région socio-sanitaire où elles résident. Cela implique que la collecte de données devra être plus complète pour pouvoir utiliser les données recueillies à des fins de projections. Réfléchir à priori à l'arrimage entre ce projet de démonstration et le DN déjà en place facilitera la transition éventuelle vers la mise en place d'un programme à plus long terme.

Organiser et tester les outils informatiques

Les outils informatiques nécessaires au bon déroulement du DN doivent faciliter les opérations au quotidien mais aussi le monitoring des activités et l'évaluation périodique, ainsi que la gestion. L'option idéale semble un système informatique intégré qui accommoderait une collecte de données concernant l'ensemble du continuum de services impliqués : depuis la population admissible jusqu'aux issues cliniques à long terme, en passant par les prélèvements conformes ou non, la réalisation des tests de dépistage et leurs résultats, les rappels requis, la communication des résultats et les tests de confirmation. En l'absence d'un système pleinement intégré, la compatibilité des systèmes d'information est un souci majeur comme en témoigne l'expérience britannique. En l'absence de cueillette de données sur les issues cliniques, le monitoring du DN n'est pas réellement en mesure de contribuer à l'amélioration des pratiques de dépistage. Si une surveillance proactive des cas de SDM diagnostiqués à la suite de l'apparition de symptômes était établie en parallèle au projet de démonstration de DN, il serait intéressant que le système informatique offre la souplesse nécessaire pour inclure également ces cas.

Établir les assises de la gestion du projet de démonstration

Parmi les autres tâches importantes lors du lancement d'un projet de démonstration, retenons qu'il faut fixer des cibles de performance, définir les rôles et responsabilités quant à l'offre de services, le monitoring et l'assurance de qualité, conclure les protocoles ou ententes de collaboration, recenser les ressources disponibles et prévoir les formations nécessaires, développer les modalités pratiques de la coordination des activités et de la circulation de l'information, concevoir le système de monitoring, développer les mécanismes d'assurance de qualité et définir une stratégie de communication.

Estimer les coûts

La réalisation d'une modélisation des coûts pour le Québec serait envisageable une fois que l'état de situation au point de départ est mieux documenté et que les options organisationnelles les plus réalistes et acceptables ont été définies. La modélisation des effets demeure tributaire de l'incertitude entourant les données d'efficacité des interventions précoces et de leur applicabilité au Québec.

7.6.3 Projet de démonstration dans les régions à prévalence élevée

Générer de nouvelles données

Le projet de démonstration est l'occasion de commencer à recueillir des données locales sur la prévalence. Compte tenu de l'ordre de grandeur présumé de la prévalence, un projet de démonstration de quelques années ne fournira pas nécessairement d'estimation précise et définitive, mais permettra néanmoins de raffiner l'estimation actuelle. Cependant, pour pouvoir utiliser les données générées pour faire des projections pour le reste du Québec et anticiper l'évolution en fonction de l'immigration, il s'avère indispensable de colliger également l'information sur l'origine ethnique ou ancestrale des parents. L'analyse d'échantillons anonymes sans autre forme d'information ne nous semble pas une solution alternative appropriée. L'acquisition des données de prévalence doit donc se concevoir comme un processus évolutif.

La mise en œuvre d'un projet de démonstration permet également de vérifier la charge de travail que celui-ci entraîne et de documenter les coûts pour chacune des étapes du dépistage. Ces informations peuvent être utilisées pour planifier les ressources requises et les besoins de formation au cas où une implantation plus large serait envisagée. La charge de travail liée aux examens complémentaires pour les résultats non concluants ou de signification clinique inconnue est souvent sous-estimée (Raffle & Muir, 2007). Il en va de même du suivi et du soutien que les parents vont requérir à la suite de tels résultats. L'accumulation progressive de données sur le nombre de résultats positifs, indéterminés, ou faux positifs doit servir à la mise à jour de diagrammes de flux qui sont instructifs pour la gestion du projet de démonstration mais également pour peaufiner l'information à fournir aux professionnels et aux parents. Le développement d'autres types de ressources informationnelles pour le public et les parents peut d'ailleurs faire partie des tâches à accomplir au cours du projet de démonstration.

Tester la faisabilité et l'acceptabilité des modalités de dépistage

Sur le plan technique, l'équipement et les protocoles d'analyse, incluant les modalités de contrôle de qualité internes, doivent être testés avant le lancement du projet de démonstration. La performance analytique des tests de dépistage doit être évaluée au point de départ dans le contexte du laboratoire désigné pour le DN et doit être suivie tout au long du projet de démonstration. Compte tenu de la performance escomptée, le monitoring de la performance clinique requiert probablement une échéance plus longue et nécessite le jumelage des données de laboratoire et cliniques pour suivre l'occurrence des FP et un protocole de surveillance active des cas diagnostiqués pour les FN.

Les modalités organisationnelles ainsi que les outils et protocoles opérationnels pour chacune des facettes du dépistage doivent faire l'objet d'une cueillette d'informations. La gestion de l'information, la coordination des activités cliniques et de laboratoire, les délais encourus, les activités de monitoring et d'assurance qualité sont quelques-uns des aspects à documenter. L'intégration du projet de démonstration aux services de santé et l'arrimage aux programmes de DN existants méritent également qu'on s'y attarde.

Enfin, pour être en mesure de juger de l'acceptabilité des processus et de l'offre de services, le protocole de recherche du projet de démonstration doit se pencher sur les perceptions et les conséquences des modalités de recrutement, de consentement, d'information pré et post-test, de communication des résultats et du soutien offert subséquemment. La performance des outils autoadministrés sur l'origine ancestrale doit aussi être évaluée. Les répercussions des résultats FP ou de signification clinique inconnue peuvent par exemple être appréciées en suivant la trajectoire des familles à partir de la communication du résultat.

Évaluer l'atteinte des objectifs

Sur le plan des issues cliniques, le projet de démonstration constitue la première phase du recueil en continu des données sur le diagnostic, la survenue de manifestations et complications cliniques et l'utilisation des services. Le système d'information mis en place et les collaborations requises doivent être rodés, voire raffinés. À plus long terme, ce système devrait être en mesure d'établir des profils de besoins pour différents sous-groupes en fonction des caractéristiques génétiques et hématologiques. Le projet de démonstration est aussi une occasion pour commencer à colliger de l'information sur d'autres bénéfices et risques auprès des familles et des communautés concernées.

L'atteinte des objectifs opérationnels fait partie des éléments à surveiller au cours du projet de démonstration, autant en ce qui concerne l'offre de services que les modalités de gestion, de monitoring et d'assurance de qualité. L'ajustement des procédures, l'amélioration de la reddition de comptes et de la gouvernance et éventuellement l'établissement de nouvelles cibles font partie des finalités d'un tel projet de démonstration.

En somme, plusieurs buts sont poursuivis par la mise en œuvre d'un projet de démonstration. Comme le soulignent Burton et Moorthie, la raison d'être d'un projet de démonstration est de combler un certain nombre de lacunes dans les connaissances avant que la décision d'implanter un programme de dépistage ne soit prise (Burton & Moorthie, 2010). Raffle et Muir insistent sur l'importance d'éviter une diffusion non planifiée d'activités de dépistage et sur le fait que « screening must be delivered as a well functioning total system if it is to achieve the best chance of maximum benefit and minimum harm » (Raffle & Muir, 2007). Chaque composante du système se doit donc d'être planifiée, financée, testée et gérée, avant de procéder à une implantation à long terme.

Une évaluation rigoureuse et indépendante du projet de démonstration est donc requise avant de statuer sur la pertinence d'implanter un programme de dépistage ou d'interrompre l'expérience, d'une part, et de prendre une décision éclairée sur la pertinence d'instaurer un DN, ciblé ou universel, dans les autres régions du Québec, d'autre part.

CONCLUSION

L'anémie falciforme est une maladie récessive liée à une variante de la structure de l'hémoglobine qui entraîne des conséquences sérieuses, à la fois des complications aiguës potentiellement létales pouvant survenir dès les premiers mois de vie et des complications chroniques affectant la qualité et l'espérance de vie. L'anémie falciforme n'est qu'une des formes du syndrome drépanocytaire majeur (SDM) et les techniques de dépistage généralement utilisées détectent en période néonatale d'autres variantes de l'hémoglobine, dont certaines sont liées à des manifestations cliniques sérieuses et d'autres qui sont bénignes. Les porteurs hétérozygotes sains sont également détectés, tout comme certaines formes de thalassémies. L'évaluation des bénéfices et des risques doit tenir compte de l'hétérogénéité des conditions détectées.

Le présent rapport visait essentiellement à apprécier l'état des preuves concernant l'utilité du dépistage néonatal (DN) des SDM et à recenser les enjeux cliniques, techniques, éthiques, sociaux et organisationnels susceptibles d'influer sur le choix d'une stratégie de dépistage pertinente et applicable au Québec. Il est à noter que l'ensemble des alternatives et des implications d'un tel DN ne sont pas considérées puisque le mandat confié à l'INSPQ excluait les thalassémies et l'option du dépistage anténatal (DAN).

La revue de la littérature n'a pas mis en évidence de preuve directe de bonne qualité de l'efficacité des programmes de DN à réduire la morbidité ou mortalité des enfants avec SDM, et il est très peu probable que cette lacune soit comblée. Une réduction significative de la mortalité au fil du temps a toutefois été décrite, mais la contribution du DN à cette amélioration du pronostic ne peut pas être formellement établie. Prises isolément, les preuves dont nous disposons pour chaque segment du modèle logique ne sont pas non plus des plus solides. La convergence et la cohérence de l'ensemble des données examinées portent cependant à croire qu'un DN peut apporter des bénéfices aux enfants avec SDM et que ces bénéfices peuvent vraisemblablement être imputés à la mise en place de mesures préventives à un âge où le diagnostic n'est généralement pas encore posé en l'absence de DN. Ces bénéfices sont attribués à une diminution de l'incidence et de la létalité de certaines complications aiguës précoces chez les enfants avec anémie falciforme, dont les infections invasives à *Streptocoque pneumoniae* et les séquestrations spléniques. Les bénéfices potentiels pour les enfants avec les autres formes de SDM sont nettement moins bien étayés. L'impact à long terme du DN est inconnu et, en particulier, il n'y a pas actuellement d'évidence que le développement ultérieur d'une atteinte chronique multisystémique puisse être prévenu.

Au chapitre des risques liés au DN, les dommages potentiels relatifs à la santé sont probablement minimes et rares, mais des risques de nature psychosociale peuvent résulter de la nature de l'information divulguée. Le DN révèle une information sensible parce qu'elle concerne un risque familial de maladie héréditaire. Si les bénéfices reviennent essentiellement à l'enfant avec SDM et secondairement aux parents et apparentés ayant à faire des choix reproductifs, les risques touchent l'ensemble de la famille et même les communautés concernées. La stigmatisation des familles et des communautés est la préoccupation principale. Une anxiété induite peut aussi être générée par une compréhension

erronée des implications des résultats. Ceci risque de se produire surtout lorsqu'une variante commune ou rare de l'Hb est dépistée à l'état hétérozygote. L'identification d'une combinaison de variantes de signification clinique inconnue est aussi susceptible de causer de l'anxiété parentale. Or, les tests de dépistage actuellement utilisés à grande échelle, l'IEF et le HPLC, ont tous deux une bonne validité clinique, mais détectent autant les SDM que les porteurs de variantes communes et de la majorité des variantes rares. La MS/MS, qui pourrait être utilisée pour cibler certaines variantes de l'Hb seulement, n'a pas encore fait l'objet d'une validation complète.

L'équilibre des bénéfices et des risques pour les familles auxquelles un résultat du DN est communiqué variera donc selon la nature du résultat. Si un diagnostic présomptif de SDM est annoncé, les bénéfices cliniques potentiels excèdent probablement les risques psychosociaux aux yeux de la majorité des familles. Par contre, l'utilité n'est probablement pas perçue de façon homogène par les familles auxquelles on annonce que l'enfant est porteur hétérozygote ou si la signification des résultats est incertaine. La perception de l'utilité dépend des valeurs de chacun et peut varier selon les sensibilités culturelles. Les conceptions relatives à l'étiologie de la maladie et à son mode de transmission demeurent possiblement teintées par les antécédents culturels. Les modalités mêmes de développement et de mise en œuvre du programme de DN influent donc sur la capacité de minimiser les risques psychosociaux. On pense en particulier aux efforts investis par le programme de DN dans l'information, l'éducation et le suivi, et à l'implication des communautés dans l'élaboration d'options organisationnelles acceptables. L'étude des risques psychosociaux pour le SDM a fait l'objet de quelques publications récentes (Kai, 2009; Miller, PHG, 2010; Miller, EJHG 2010; Miller, J Med Ethics, 2009), mais ceux-ci demeurent moins bien documentés que pour d'autres conditions.

L'ampleur des bénéfices que l'on peut escompter sur le plan populationnel demeure très difficile à estimer parce que les données proviennent d'études cliniques et épidémiologiques relativement anciennes, et ont été obtenues dans des contextes socio-sanitaires différents du Québec. Ces données ne sont pas nécessairement applicables au Québec d'aujourd'hui, puisque l'évolution de la pratique clinique, avec l'introduction au calendrier vaccinal des vaccins antipneumococciques conjugués par exemple, modifie probablement le taux d'incidence de certaines complications aiguës. Or, les données relatives au pronostic des enfants diagnostiqués au Québec n'ont pas été colligées. Par ailleurs, l'incertitude entourant la prévalence à la naissance du SDM demeure importante et les estimations réalisées dans le cadre du présent travail génèrent au mieux un ordre de grandeur. Celui-ci indique que le SDM pourrait être aussi ou plus prévalent que les maladies faisant actuellement l'objet du DN au Québec. La distribution régionale du SDM dépend des profils d'immigration, et c'est donc à Montréal et dans les régions limitrophes que le nombre attendu de naissances avec SDM sera le plus élevé.

Les résultats des analyses de coût-efficacité réalisées à l'étranger sont également variables et difficilement transposables au Québec. La prévalence est le déterminant principal de l'efficacité du DN et en particulier du ratio de coût-efficacité incrémental du DN universel par rapport au DN ciblé. Toutefois, de nombreux facteurs organisationnels ont également des répercussions majeures sur les coûts, d'où l'importance de prendre en compte les facteurs

organisationnels et contextuels dans les modélisations d'impact et économiques. Ces facteurs organisationnels concernent par exemple l'information fournie aux parents avant le dépistage, la détermination de l'origine ancestrale, la communication des résultats ainsi que le suivi et conseil génétique mis en place par la suite. Ces mesures organisationnelles sont précisément celles qui permettraient de minimiser les risques de nature psychosociale et d'influencer l'équilibre entre les bénéfices et les risques.

L'expérience du DN des SDM aux États-Unis et au Royaume-Uni suggère d'ailleurs qu'il est primordial de planifier adéquatement la mise en œuvre d'un tel DN si on veut être en mesure d'en maximiser les bénéfices et d'en minimiser les risques. La littérature sur les enjeux éthiques montre, tout comme le survol des pratiques, qu'il y a des divergences de points de vue à l'égard de la divulgation des résultats aux porteurs sains et de la stratification du risque sur la base de l'origine ancestrale. Une analyse éthique et juridique plus poussée et un dialogue avec les communautés concernées permettraient sans doute de proposer des options socialement acceptables pour le Québec. Les modalités organisationnelles à privilégier, dont les choix en matière de divulgation des résultats par exemple, pourront ensuite être définies. Dès lors, des scénarios prenant en compte les choix techniques, les modalités organisationnelles et les balises éthiques et sociales pourront être circonscrits et comparés en matière de coûts et de faisabilité. Cet exercice requerrait toutefois une documentation terrain plus poussée, exercice par ailleurs indispensable comme référence pour tout développement ultérieur.

Les étapes que nous venons d'évoquer pourraient donc être les premiers jalons de l'élaboration d'un programme intégré de prévention et de prise en charge de la drépanocytose, comme l'entend l'OMS, basé sur un portrait plus complet des besoins des familles touchées par le SDM et des options acceptables. Ces fondations demanderaient cependant à être davantage consolidées, ce qui pourrait se faire par la mise en œuvre d'un projet de démonstration de dépistage dans les régions où la prévalence à la naissance du SDM devrait être la plus élevée. La conception même d'un tel projet de démonstration exigerait le développement d'une série d'outils et de protocoles. Si l'instauration d'un tel projet de démonstration était envisagée, il faudrait en outre mettre sur pied le système de collecte des données concernant l'ensemble du continuum de services impliqués et élaborer un protocole d'évaluation pour être en mesure de valider les outils et protocoles, d'apprécier l'acceptabilité des processus et de l'offre de services, de documenter les coûts et l'atteinte des objectifs opérationnels qui auront été fixés. En effet, la mise en œuvre et l'évaluation d'un système d'assurance qualité devraient faire partie des finalités d'un tel projet de démonstration.

La décision d'implanter ou non un programme de dépistage ou un projet de démonstration repose certes sur l'évaluation de l'utilité, de l'acceptabilité et de la faisabilité du DN des SDM, évaluation qui n'est point complétée comme nous venons de l'évoquer. Elle requiert en outre la considération des stratégies envisageables à la lumière du contexte plus large du dépistage et des services de santé au Québec, que ce soit sur le plan des coûts d'opportunité, des besoins des groupes vulnérables, ou des questions éthiques et organisationnelles qui se poseront pour tout autre ajout de maladies au programme de DN.

RÉFÉRENCES

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Spectrométrie de masse en tandem et dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme. Rapport préparé par H. Makni, C. St Hilaire, L. Robb, K. Larouche et I. Blancquaert. (AETMIS 07-03). Montréal : AETMIS, 2007, xxx-182p.

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La pertinence du dépistage néonatal urinaire des erreurs innées du métabolisme réalisé au Québec. Rapport préparé par Jolianne Renaud et Pierre Dagenais. AETMIS 2009;5(1): 1-103.

Al Hajeri AA, Fedorowicz Z, Omran A, Tadmouri GO. Piracetam for reducing the incidence of painful sickle cell disease crises. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD006111.

Ameisen J, Fischer A, Grimfeld A, Kordon C, Le Coz P, Lepesant J. Avis N° 97 : Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques (exemples de la mucoviscidose et de la drépanocytose). Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, 2007, 23p.

American Academy of Pediatrics (AAP). Health supervision for children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2002;109(3):526-35.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Committee on Technical Bulletins. Hemoglobinopathies in pregnancy. Number 220—February 1996. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;53(2):184-94.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Newborn screening. Committee Opinion No. 393, December 2007. *Obstet Gynecol* 2007;110(6):1497-500.

Andermann A, Blancquaert I, Déry V. Genetic screening: a conceptual framework for programmes and policy-making. *J Health Serv Res Policy* 2010;15(2):90-97.

Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: A review of screening criteria over the last 40 years. *Bull World Health Organ* 2008;86(4):317-19.

Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle hemoglobin (Hb S) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000;151(9):839-45.

Aspinall PJ, Dyson SM, Anionwu EN. The feasibility of using ethnicity as a primary tool for antenatal selective screening for sickle cell disorders: pointers from the research evidence. *Soc Sci Med* 2003;56(2):285-97.

Aspinall P. The use of ethnicity to identify the population at risk in pre-operative sickle cell screening. *Anaesthesia*. 2003;58(11):1121-3.

Avard D, Kharaboyan L, Knoppers BM. Newborn Screening for Sickle Cell Disease: Socio-Ethical Implications. *In*: Ashgate A, editor. First Do No Harm: Law, Ethics and Healthcare. S.A.M. McLean, 2006.

Avard D, Grégoire G, Coly B, Bucci LM, Farmer Y. La participation de public dans la santé publique : l'implication des communautés culturelles dans le dépistage des maladies héréditaires. *Pratiques et Organisation des Soins* 2008;39(3):231-42.

Bainbridge R, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1985;106(6):881-5.

Bardakdjian-Michau J, Guilloud-Bataillie M, Maier-Redelsperger M, Elion J, Girot R, Feingold J, *et al.* Decreased morbidity in homozygous sickle cell disease detected at birth. *Hemoglobin* 2002;26(3):211-7.

Bardakdjian-Michau J, Dhondt J, Ducrocq R, Galactéros F, Guyard A, Huchet F, *et al.* Bonnes pratiques pour le diagnostic des hémoglobinopathies. *Ann Biol Clin* 2003;61(4):401-9.

Bardakdjian-Michau J, Bahuau M, Hurtrel D, Godart C, Riou J, Mathis M, *et al.* Neonatal screening for sickle cell disease in France. *J Clin Pathol* 2009;62(1):31-3.

Benkerrou M, Badens C, Bardakdjian-Michau J, Begue P, Berger C, Bernaudin F, *et al.* Le dépistage néonatal ciblé de la drépanocytose en France métropolitaine : raisons et résultats. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie* 2002;5(3):159-63.

Blancquaert I, Beauchamp S, Andermann A. Decision-support guide for population-based genetic screening. 2008. www.cangenetest.org/en/publications.html.

Boemer F, Ketelslegers O, Minon JM, Bours V, Schoos R. Newborn screening for sickle cell disease using tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2008;54(12):2036-41.

Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, Clarke A, Dierickx K; Public and Professional Policy Committee (PPPC) of the European Society of Human Genetics (ESHG). Genetic testing in asymptomatic minors: Background considerations towards ESHG Recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(6):711-9.

Botkin JR. Research for newborn screening: Developing a national framework. *Pediatrics* 2005;116(4):862-71.

Brandelise S, Pinheiro V, Gabetta CS, Hambleton I, Serjeant B, Serjeant G. Newborn screening for sickle cell disease in Brazil: the Campinas experience. *Clin Lab Haematol* 2004;26(1):15-9.

Brawley OW, Cornelius LJ, Edwards LR, Gamble VN, Green BL, Inturrisi CE, *et al.* NIH consensus development statement on hydroxyurea treatment for sickle cell disease. NIH Consens State Sci Statements 2008;25(1):1-30.

British Society for Haematology, British Committee for Standards in Haematology (BCSH), General Haematology Task Force. Guidelines for haemoglobinopathy screening. Clin Lab Haemat 1988;10:87-94.

British Society for Haematology, British Committee for Standards in Haematology (BCSH), General Haematology Task Force, The laboratory diagnosis of Haemoglobinopathies. Br J Haematol. 1998 Jun;101(4):783-92.

Brosco JP, Seider MI, Dunn AC. Universal newborn screening and adverse medical outcomes: A historical note. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2006;12(4):262-9.

Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening: A review of the evidence. Cambridge : Public Health Foundation, 2010. www.phgfoundation.org.

Campbell M, Henthorn JS, Davies SC. Evaluation of cation-exchange HPLC compared with isoelectric focusing for neonatal hemoglobinopathy screening. Clin Chem 1999;45(7):969-75.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Mortality among children with sickle cell disease identified by newborn screening during 1990-1994—California, Illinois, and New York. JAMA 1998;279(14):1059-60.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Newborn Screening for Sickle Cell Disease—California, Illinois, and New York, 1998. JAMA 2000;284(11):1373-4.

Chapman CS. Neonatal screening for haemoglobinopathies. Clin Lab Haematol 1999;21(4):229-34.

Clarke GM, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. Clin Chem 2000;46(8 Pt 2):1284-90.

Colah RB, Surve R, Sawant P, D'Souza E, Italia K, Phanasgaonkar S, *et al.* HPLC studies in hemoglobinopathies. Indian J Pediatr 2007;74(7):657-62.

Colombatti R, Andreola B, Cirigliano A, Sainati L, Pierobon M, Carli M, *et al.* Paediatric Emergency Department use and risk factors for admission in Sickle Cell Disease Children in a country without comprehensive care. Ital J Pediatr 2007;33(4):204-8.

Comité d'éthique de santé publique. Avis sur le Projet-pilote d'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives au Saguenay–Lac-St-Jean. 2007.

Creary M, Williamson D, Kulkarni R. Sickle Cell Disease: Current Activities, Public Health Implications, and Future Directions. J Womens Health (Larchmt) 2007;16(5):575-82.

Daniel YA, Turner C, Haynes RM, Hunt BJ, Dalton RN. Rapid and specific detection of clinically significant haemoglobinopathies using electrospray mass spectrometry-mass spectrometry. *Br J Haematol* 2005;130(4):635-43.

Danish Centre for Health Technology Assessment (DCHTA). HTA of screening for haemoglobinopathia in Aarhus County, Denmark (Brief record). Copenhagen: Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment, 2007.

Davies EG, Riddington C, Lottenberg R, Dower N. Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003885.

Davies SC, Cronin E, Gill M, Greengross P, Hickman M, Normand C. Screening for sickle cell disease and thalassaemia: a systematic review with supplementary research. *Health Technol Assess* 2000;4(3):i-99.

de Montalembert M, Bonnet D, Lena-Russo D, Briard ML. Ethical aspects of neonatal screening for sickle cell disease in Western European countries. *Acta Paediatr* 2005;94(5):528-30.

Diagne I, Diagne-Gueye NDR, Signate-Sy H, Camara B, Lopez-Sall P, Diack-Mbaye A, *et al.* Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant en Afrique : expérience de la cohorte de l'Hôpital d'enfants Albert Royer de Dakar. *Médecine Tropicale* 2003;63(4-5):513-20.

Dick MC. Standards for the management of sickle cell disease in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2008;93(6):169-76.

Ducrocq R, Benkerrou M, Brahimi L, Belloy M, Briard ML, Vilmer E, *et al.* Dépistage néonatal ciblé de la drépanocytose : bilan de cinq années d'expérience dans le nord-francilien. *Arch Pediatr* 2001;8(5):474-80.

Ducrocq R, Pascaud O, Bevier A, Finet C, Benkerrou M, Elion J. Strategy linking several analytical methods of neonatal screening for sickle cell disease. *J Med Screen* 2001;8(1):8-14.

Dyson SM, Culley L, Gill C, Hubbard S, Kennefick A, Morris P, *et al.* Ethnicity questions and antenatal screening for sickle cell/thalassaemia [EQUANS] in England: a randomised controlled trial of two questionnaires. *Ethn Health* 2006;11(2):169-89.

Eastman JW, Wong R, Liao CL, Morales DR. Automated HPLC screening of newborns for sickle cell anemia and other hemoglobinopathies. *Clin Chem* 1996;42(5):704-10.

Emery J. Is informed choice in genetic testing a different breed of informed decision-making? A discussion paper. *Health Expectations* 2001;4:81-6.

Emond AM, Collis R, Darvill D, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: Natural history and management. *The Journal of Pediatrics* 1985;107(2):201-6.

European Society of Human Genetics (ESHG). Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. *European Journal of Human Genetics* 2009;17: 720–721.

Fernandes AP, Januário JN, Cangussu CB, de Macedo DL, Viana MB. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr (Rio J)* 2010;86(4).

Ferster A, Vermeylen C, Cornu G, Buyse M, Corazza F, Devalck C, *et al.* Hydroxyurea for Treatment of Severe Sickle Cell Anemia: A Pediatric Clinical Trial. *Blood* 1996;88(6):1960-4.

Fisher SI, Haga JA, Castleberry SM, Hall RB, Thompson WC. Validation of an automated HPLC method for quantification of hemoglobin S. *Clin Chem* 1997;43(9):1667-9.

Frempong T, Pearson HA. Newborn screening coupled with comprehensive follow-up reduced early mortality of sickle cell disease in Connecticut. *Conn Med* 2007;71(1):9-12.

Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, Zarkowsky H, Vichinsky E, Iyer R, Lobel JS, *et al.* Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med*. 1986;314(25):1593-9.

Gessner BD, Teutsch SM, Shaffer PA. A cost-effectiveness evaluation of newborn hemoglobinopathy screening from the perspective of state health care systems. *Early Hum Dev* 1996;45(3):257-75.

Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, *et al.* Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1995;86(2):776-83.

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

Githens J, Lane PA, McCurdy RS, Houston ML, McKinna JD, Cole DM. Newborn Screening for Hemoglobinopathies in Colorado. The first 10 years. *Am J Dis Child*. 1990;144(4):466-70.

Goldbloom RB. Screening for hemoglobinopathies in Canada. *In* : Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa: Health Canada, 1994;206-18.

Green JM, Hewison J, Bekker HL, Bryant LD, Cuckle HS. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004;8(33):iii, ix-iii, 109.

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

Grosse SD, Boyle CA, Kenneson A, Khoury MJ, Wilfond BS. From public health emergency to public health service: The implications of evolving criteria for newborn screening panels. *Pediatrics* 2006;117(3):923-9.

Grosse SD, Schechter MS, Kulkarni R, Lloyd-Puryear MA, Strickland B, Trevathan E. Models of comprehensive multidisciplinary care for individuals in the United States with genetic disorders. *Pediatrics*. 2009;123(1):407-12.

Grover R, Shahidi S, Fisher B, Goldberg D, Wethers D. Current sickle cell screening program for newborns in New York City, 1979-1980. *Am J Public Health*. 1983;73(3):249-52.

Grover R, Newman S, Wethers D, Anyane-Yeboah K, Pass K. Newborn Screening for Hemoglobinopathies: The Benefit beyond the Target. *Am J Public Health* 1986;76(10):1236-7.

Gulbis B, Ferster A, Kentos A, Munungi DN, Cotton F, Ronge E, *et al.* La drépanocytose : une affection exotique ou un problème de santé publique en Belgique? *Rev Med Brux* 2005;26(4):S309-S313.

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

Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Clinical Practice Guideline. France: Haute Autorité de Santé, 2005.

Hayeems RZ, Bytautas JP, Miller FA. A systematic review of the effects of disclosing carrier results generated through newborn screening. *J Genet Couns* 2008;17(6):538-49.

Hayeems RZ, Miller FA, Little J, Carroll JC, Allanson J, Chakraborty P, Wilson BJ, Bytautas JP, Christensen RJ. Informing parents about expanded newborn screening: influences on provider involvement. *Pediatrics*. 2009;124(3):950-8.

Health Council of the Netherlands. Neonatal screening. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2005: publication no. 2005/11.

Hempe JM, Craver RD. Quantification of hemoglobin variants by capillary isoelectric focusing. *Clin Chem* 1994;40(12):2288-95.

Hempe JM, Granger JN, Craver RD. Capillary isoelectric focusing of hemoglobin variants in the pediatric clinical laboratory. *Electrophoresis* 1997;18(10):1785-95.

Henthorn JS, Almeida AM, Davies SC. Neonatal screening for sickle cell disorders. *Br J Haematol* 2004;124(3):259-63.

Hickman M, Modell B, Greengross P, Chapman C, Layton M, Falconer S, *et al.* Mapping the prevalence of sickle cell and beta thalassaemia in England: estimating and validating ethnic-specific rates. *Br J Haematol* 1999;104(4):860-7.

Hilliard LM, Maddox MH, Tang S, Howard TH. Development of a regionalized, comprehensive care network for pediatric sickle cell disease to improve access to care in a rural state. *Disease Management and Health Outcomes* 2004;12(6):393-8.

Hirst C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003427.

Hirst C, Wang W. Blood transfusion for preventing stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003146.

Howard J, Davies SC. Sickle cell disease in North Europe. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67(1):27-38.

Hoyer JD, Scheidt RM. Identification of hemoglobin variants by HPLC. *Clin Chem.* 2005 Jul;51(7):1303-4.

Human Genetics Society of Australasia (HGSA). Newborn blood spot screening. HGSA Policy Statement Number 2004p01. March 2004.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Rapport d'évaluation du programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né. Rapport préparé par N. Laflamme, M. Fortier, C. Lindsey et J. Turgeon. INSPQ, Direction des systèmes de soins et services, 2005.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Programme de surveillance du pneumocoque, rapport 2007. Rapport préparé par L. Jetté et A-M. Bourgault. INSPQ, Laboratoire de santé publique du Québec, 2008.

John AB, Ramlal A, Jackson H, Maude GH, Sharma AW, Serjeant GR. Prevention of pneumococcal infection in children with homozygous sickle cell disease. *Br Med J* 1984;288(6430):1567-70.

Joiner CH. Universal newborn screening for hemoglobinopathies. *J Pediatr* 2000;136(2):145-6.

Jones A, Davies S, Olujohungbe A. Hydroxyurea for sickle cell disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001 Feb 13;(2):1-28.

Joutovsky A, Hadzi-Nesic J, Nardi MA. HPLC Retention Time as a Diagnostic Tool for Hemoglobin Variants and Hemoglobinopathies: A Study of 60000 Samples in a Clinical Diagnostic Laboratory. *Clin Chem* 2004;50(10):1736-47.

Kai J, Ulph F, Cullinan T, Qureshi N. Communication of carrier status information following universal newborn screening for sickle cell disorders and cystic fibrosis: qualitative study of experience and practice. *Health Technol Assess* 2009;13(57):1-82, iii.

Kavanagh PL, Wang CJ, Therell BL, Sprinz PG, Bauchner H. Communication of Positive Newborn Screening Results for Sickle Cell Disease and Sickle Cell Trait: Variation Across States. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008;148C(1):15-22.

Kaye CI, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P, *et al.* Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006a;118(3):e934-e963.

Kaye CI, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Northrup H, Pang S, *et al.* Introduction to the newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006b;118(3):1304-12.

King L, Fraser R, Forbes M, Grindley M, Ali S, Reid M. Newborn sickle cell disease screening: the Jamaican experience (1995-2006). *J Med Screen* 2007;14(3):117-22.

Kladny B, Gettig EA, Krishnamurti L. Systematic follow-up and case management of the abnormal newborn screen can improve acceptance of genetic counseling for sickle cell or other hemoglobinopathy trait. *Genet Med* 2005;7(2):139-42.

La Pean A, Farrell MH. Initially misleading communication of carrier results after newborn genetic screening. *Pediatrics* 2005;116(6):1499-505.

Lafferty JD, McFarlane AG, Chui DH. Evaluation of a dual hemoglobin A(2)/A(1c) quantitation kit on the bio-rad variant II automated hemoglobin analyzer. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(12):1494-500.

Lafferty JD, Waye JS, Chui DH, Crawford L, Raby A, Richardson H. Good practice guidelines for laboratory investigation of hemoglobinopathies. *Lab Hematol* 2003;9(4):237-45.

Laird L, Dezateux C, Anionwu EN. Neonatal screening for sickle cell disorders: what about the carrier infants? *BMJ* 1996;313(7054):407-11.

Lakeman P, Henneman L, Bezemer PD, Cornel MC, ten Kate LP. Developing and optimizing a decisional instrument using self-reported ancestry for carrier screening in a multi-ethnic society. *Genet Med*. 2006;8(8):502-9.

Lang CW, Stark AP, Acharya K, Ross LF. Maternal Knowledge and Attitudes about Newborn Screening for Sickle Cell Disease and Cystic Fibrosis. *Am J Med Genet Part A*. 2009;149A(11):2424-29.

Langlois S, Ford JC, Chitayat D, Desilets VA, Farrell SA, Geraghty M, *et al.* Carrier screening for thalassemia and hemoglobinopathies in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(10):950-71.

Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study. *BMJ* 1995;311(7020):1600-2.

Lees CM, Davies S, Dezateux C. Neonatal screening for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001913.

Lerner NB, Platania BL, LaBella S. Newborn sickle cell screening in a region of Western New York State. *J Pediatr* 2009;154(1):121-5.

Lin K, Barton M. Screening for Hemoglobinopathies in Newborns: Reaffirmation Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 52. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007. AHRQ Publication No. 07-05104-EF-1.

Locock L, Kai J. Parents' experiences of universal screening for haemoglobin disorders: implications for practice in a new genetics era. *Br J Gen Pract* 2008;58(548):161-8.

Lorey F, Cunningham G, Shafer F, Lubin B, Vichinsky E. Universal Screening for Hemoglobinopathies Using High-Performance Liquid Chromatography: Clinical Results of 2.2 Million Screens. *Eur J Hum Genet* 1994;2(4):262-71.

Lorey FW, Arnopp J, Cunningham GC. Distribution of hemoglobinopathy variants by ethnicity in a multiethnic state. *Genet Epidemiol* 1996;13(5):501-12.

Lorey F. Asian Immigration and Public Health in California: Thalassemia in Newborns in California. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000 Nov;22(6):564-6.

Manu Pereira M, Vives Corrons JL. Neonatal haemoglobinopathy screening in Spain. *J Clin Pathol* 2009;62(1):22-5.

Mario N, Baudin B, Aussel C, Giboudeau J. Capillary isoelectric focusing and high-performance cation-exchange chromatography compared for qualitative and quantitative analysis of hemoglobin variants. *Clin Chem* 1997;43(11):2137-42.

Miller FA, Hayeems RZ, Bombard Y, Little J, Carroll JC, Wilson B, Allanson J, Paynter M, Bytautas JP, Christensen R, Chakraborty P. Clinical obligations and public health programmes: healthcare provider reasoning about managing the incidental results of newborn screening. *J Med Ethics* 2009;35(10):626-34.

Miller FA, Hayeems RZ, Robert JS. Carrier detection and clinical uncertainty: The case for public health ethics. *Am J Publ Health* 2009a;99(8):1349-50.

Miller FA, Robert JS, Hayeems RZ. Questioning the consensus: Managing carrier status results generated by newborn screening. *Am J Public Health*. 2009b;99(2):210-5.

Miller FA, Hayeems RZ, Carroll JC, Wilson B, Little J, Allanson J, Bytautas JP, Paynter M, Christensen R, Chakraborty P. Consent for Newborn Screening: The Attitudes of Health Care Providers. *Public Health Genomics*. 2010;13(3):181-90.

Miller FA, Paynter M, Hayeems RZ, Little J, Carroll JC, Wilson BJ, Allanson J, Bytautas JP, Chakraborty P. Understanding sickle cell carrier status identified through newborn screening: a qualitative study. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(3):303-8.

Modell B, Anionwu E. Guidelines for screening for haemoglobin disorders: service specifications for low- and for high-prevalence DHAs. *In* : Ethnicity and Health: Reviews of Literature and Guidance for Purchasers in the Areas of Cardiovascular Disease, Mental Health and Haemoglobinopathies. CRD Report 5. NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 1996.

Modell B, Darlison M, Birgens H, Cario H, Faustino P, Giordano PC, *et al*. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67(1):39-69.

Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86(6):480-7.

Modell's Haemoglobinopathologist's Almanac. Epidemiological Estimates for Haemoglobin Disorders compiled by B. Modell & M. Darlison. UCL (University College of London) Centre for Health Informatics and Multiprofessional Education (CHIME) and WHO Collaborating Centre for the Community Control of Hereditary Disorders. www.chime.ucl.ac.uk/work-areas/cab/hb/quickref.xls.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Antenatal care: Routine care for the healthy pregnant woman. NICE clinical guideline 62. London: NICE, 2008. 56p.

National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Panel. Newborn Screening for Sickle Cell Disease and Other Hemoglobinopathies. *JAMA* 1987 Sep 4;258(9):1205-9.

National Institutes of Health (NIH). The management of sickle cell disease. Other. USA: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; 2002.

NHS. NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme: Standards for the linked Antenatal and Newborn Screening Programme. UK: NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, 2006a.

NHS. Sickle Cell Disease in Childhood: Standards and guidelines for clinical care. UK: NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, 2006b.

NHS. Sickle Cell and Thalassaemia: Handbook for Laboratories. UK: NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, 2009a.

NHS. Transcranial Doppler Scanning for Children with Sickle Cell Disease: Standards and Guidance. UK: NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, 2009b.

NHS. Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, Annual report 2008/2009. UK: NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, 2009c.

NHS. Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, Laboratory data report 2007-2008: Development towards a quality report. UK: NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, 2009d.

Okpala I, Tawil A. Management of pain in sickle-cell disease. J R Soc Med. 2002;95(9):456-8.

Oliver S, Dezateux C, Kavanagh J, Lempert T, Stewart R. Disclosing to parents newborn carrier status identified by routine blood spot screening. Cochrane Database Syst Rev 2004;(4):CD003859.

Olney RS. Preventing morbidity and mortality from sickle cell disease. A public health perspective. Am J Prev Med 1999;16(2):116-21.

OMS. Cinquante-neuvième Assemblée mondiale de la Santé. Drépanocytose : Rapport du Secrétariat. Document A59/9. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 24 avril 2006.

OMS. Cinquante-neuvième Assemblée mondiale de la Santé. Résolution WHA59.20 : Drépanocytoses. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 27 mai 2006.

OMS. Cent dix-huitième session du Conseil exécutif. Résolution EB118.R1 : Thalassémie et autres hémoglobinopathies. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 29 mai 2006.

Oniyangi O, Omari AA. Malaria chemoprophylaxis in sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD003489.

Oringanje C, Nemecek E, Oniyangi O. Hematopoietic stem cell transplantation for children with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;(1):CD007001.

Ou CN, Rognerud CL. Diagnosis of hemoglobinopathies: electrophoresis vs. HPLC. Clin Chim Acta 2001;313(1-2):187-94.

Paixao MC, Cunha Ferraz MH, Januario JN, Viana MB, Lima JM. Reliability of isoelectrofocusing for the detection of Hb S, Hb C, and Hb D in a pioneering population-based program of newborn screening in Brazil. Hemoglobin 2001;25(3):297-303.

Panepinto JA, Magid D, Rewers MJ, Lane PA. Universal versus targeted screening of infants for sickle cell disease: A cost-effectiveness analysis. *J Pediatr* 2000 Feb;136(2):201-8.

Papadea C, Eckman JR, Kuehnert RS, Platt AF. Comparison of Liquid and Dried Blood for Neonatal Hemoglobinopathy Screening: Laboratory and Programmatic Issues. *Pediatrics* 1994;93(3):427-32.

Parker H, Qureshi N, Ulph F, Kai J. Imparting carrier status results detected by universal newborn screening for sickle cell and cystic fibrosis in England: a qualitative study of current practice and policy challenges. *BMC Health Serv Res* 2007;7:203.

Pass K, Green NS, Lorey F, Sherwin J, Comeau AM. Pilot programs in newborn screening. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12(4):293-300.

Pass KA, Lane PA, Fernhoff PM, Hinton CF, Panny SR, Parks JS, *et al.* US newborn screening system guidelines II: Follow-up of children, diagnosis, management, and evaluation. Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN). *J Pediatr* 2000;137(4 SUPPL.):S1-S46.

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

Pletcher BA, Gross SJ, Monaghan KG, Driscoll DA, Watson MS. The future is now: Carrier screening for all populations. *Gen Med* 2008;10(1):33-6.

President's Council on Bioethics. The changing moral focus of newborn screening: An ethical Analysis by the President's Council on Bioethics. Washington, DC: 2008. www.bioethics.gov.

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

Raffle AE, Muir Gray JA. Screening: Evidence and practice. Oxford: Oxford University Press, 2007.

Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, Devereber G, *et al.* Management of Stroke in Infants and Children: A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008;39(9):2644-91.

Roberts I, de Montalembert M. Sickle cell disease as a paradigm of immigration hematology: new challenges for hematologists in Europe. *Haematologica*. 2007;92(7):865-71.

Robitaille N, Delvin EE, Hume HA. Newborn screening for sickle cell disease: A 1988-2003 Quebec experience. *Paediatr Child Health (GBR)* 2006;11(4):223-7.

Ross LF, Clayton EW. Clinical and ethical considerations in managing carrier detection. *Am J Public Health*. 2009;99(8):1348-9.

Ryan K, Bain BJ, Worthington D, James J, Plews D, Mason A, Roper D, Rees DC, de la Salle B, Streetly A; British Committee for Standards in Haematology (BCSH). Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *Br J Haematol*. 2010;149(1):35-49.

Sassi F, Le Grand J, Archard L. Equity versus efficiency: A dilemma for the NHS. *British Medical Journal* 2001;323(7316):762-3.

Sassi F, Archard L, Le Grand J. Equity and the economic evaluation of healthcare. *Health Technol Assess* 2001;5(3):1-138.

Scriber CR. Community genetics and dignity in diversity in the Quebec Network of Genetic Medicine. *Community Genet* 2006;9(3):142-52.

Segal JB, Strouse JJ, Beach MC, Haywood C, Witkop C, Park H, *et al*. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2008;(165):1-95.

Sénécal K, Giguère Y, Bouffard C, Avard D. Le dépistage néonatal de l'anémie falciforme : Enjeux de santé publique, d'éthique et particularités ethniques au Québec. *Revue Sociologie et Santé* 2010 (*soumis*).

Sickle Cell Disease Guideline Panel. Sick Cell Disease: Screening, Diagnosis, Management, and Counseling in Newborns and Infants. Clinical Practice Guideline No. 6. AHCPR Pub. No. 93 0562. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Services, U.S. Department of health and Human Services. 1993.

Singh PC, Ballas SK. Drugs for preventing red blood cell dehydration in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003426.

Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, *et al*. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62(9):1468-81.

Smith LA, Oyeku SO, Homer C, Zuckerman B. Sick Cell Disease: A Question of Equity and Quality. *Pediatrics*. 2006;117(5):1763-70.

Sprinkle RH, Hynes DM, Konrad TR. Is universal neonatal hemoglobinopathy screening cost-effective? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148(5):461-9.

Standing Medical Advisory Committee on Haemoglobinopathies (SMAC). Recommendations of the Standing Medical Advisory Committee on Haemoglobinopathies, 1993. *Annexé au résumé 3 dans : Ethnicity and Health: Reviews of Literature and Guidance for Purchasers in the Areas of Cardiovascular Disease, Mental Health and Haemoglobinopathies*. CRD Report 5. NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 1996.

Steinberg MH. Pneumococcus and sickle cell disease: The beginning of the end? *Clin Infect Dis* 2007 Jun 1;44(11):1434-5.

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

Telfer P, Coen P, Chakravorty S, Wilkey O, Evans J, Newell H, *et al.* Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. *Haematologica* 2007;92(7):905-12.

Thomas C, Lemerle S, Bernaudin F, Feingold J, Guillou-Bataille M, Reinert P. Drépanocytose : étude de la mortalité pédiatrique en Ile de France de 1985 à 1992. *Arch Pediatr* 1996;3(5):445-51.

Traeger-Synodinos J, Old JM, Petrou M, Galanello R. Best Practice Guidelines for carrier identification and prenatal diagnosis of haemoglobinopathies. European Molecular Genetics Quality Network (EMQN), 2002. 13p.

Tsevat J, Wong JB, Pauker SG, Steinberg MH. Neonatal screening for sickle cell disease: A cost-effectiveness analysis. *J Pediatr* 1991;118(4 (Pt 1)):546-54.

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for Hemoglobinopathies. *In : Guide to Clinical Preventive Services*. 2nd ed; 1996:485-94.

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for Sickle Cell Disease in Newborns: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. USPSTF, 2007. www.ahrq.gov/clinic/uspstf07/sicklecell/sicklers.pdf, consulté le 26 mars 2009.

Van Delft P, Lenters E, Bakker-Verweij M, de Korte M, Baylan U, Harteveld CL, *et al.* Evaluating five dedicated automatic devices for haemoglobinopathy diagnostics in multi-ethnic populations. *Int J Lab Hematol* 2009;31(5):484-95.

van den Tweel X, Heijboer H, Fijnvandraat K, Peters M. Identifying children with sickle cell anaemia in a non-endemic country: age at diagnosis and presenting symptoms. *Eur J Pediatr*. 2006;165(8):581-2.

Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: Effect on mortality. *Pediatrics* 1988;81(6):749-55.

Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, Sinopoulou K, Balassopoulou A, Loukopoulos D, Terpos E. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood*. 2010;115(12):2354-63.

Wajcman H, Préhu C, Bardakdjian-Michau J, Promé D, Riou J, Godart C, *et al.* Abnormal Hemoglobins: Laboratory methods. *Hemoglobin* 2001;25(2):169-81.

Waters HM, Howarth JE, Hyde K, Goldstone S, Cinkotai KI, Kadkhodaei-Elyaderani M, *et al.* An evaluation of the Bio-Rad Variant Haemoglobin Testing System for the detection of haemoglobinopathies. *Clin Lab Haematol* 1998;20(1):31-40.

Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, Rinaldo P, Howell RR. Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. *Genet Med* 2006;8(5):1s-252s.

Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001;79(8):704-12.

Weinreich SS, de Lange-de Klerk ES, Rijmen F, Cornel MC, de Kinderen M, Plass AM. Raising awareness of carrier testing for hereditary haemoglobinopathies in high-risk ethnic groups in the Netherlands: a pilot study among the general public and primary care providers. *BMC Public Health* 2009;9:338.

Wierenga KJ, Hambleton IR, Lewis NA. Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinic-based population study. *Lancet* 2001;357(9257):680-3.

Wild BJ, Stephens AD. The use of automated HPLC to detect and quantitate haemoglobins. *Clin Lab Haematol* 1997;19(3):171-6.

Wild BJ, Bain BJ. Detection and quantitation of normal and variant haemoglobins: An analytical review. *Annals of Clinical Biochemistry* 2004 Sep;41(5):355-69.

Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. Geneva: WHO, 1968.

Yanni E, Grosse SD, Yang Q, Olney RS. Trends in pediatric sickle cell disease-related mortality in the United States, 1983-2002. *J Pediatr* 2009;154(4):541-5.

Yorke D, Mitchell J, Clow C, Nuguid E, Cadogan R, Sinclair D, *et al.* Newborn screening for sickle cell and other hemoglobinopathies: a Canadian pilot study. *Clin Invest Med* 1992;15(4):376-83.

Zeuner D, Ades AE, Karnon J, Brown J, Dezateux C, Anionwu EN. Antenatal and neonatal haemoglobinopathy screening in the UK: review and economic analysis. *Health Technol Assess* 1999;3(11):i-186.

ANNEXE 1

MANDAT, COMPOSITION DU GROUPE SCIENTIFIQUE ET DU COMITÉ CONSULTATIF ET DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS

MANDAT

Monsieur Alain Poirier, directeur national de santé publique et sous-ministre adjoint, a confié à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) le mandat de fournir un avis scientifique au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) afin qu'il « dispose de l'information requise pour une décision éclairée quant à la pertinence d'inclure l'anémie falciforme au programme de dépistage néonatal ».

Le mandat inclut deux volets :

1. Évaluer la qualité de la démonstration de l'efficacité du dépistage de l'anémie falciforme;
2. Préciser quelles seraient les stratégies de dépistage pertinentes et applicables au Québec considérant qu'il existe un programme de DN sanguin.

CONTRIBUTION DE GROUPES SPÉCIALISÉS

1. Groupe scientifique

Les éléments méthodologiques dont la liste suit sont soumis pour discussion au **groupe scientifique** :

- Les choix méthodologiques sous-tendant la revue de la littérature;
- Les jugements requis pour statuer sur la qualité de la preuve en ce qui a trait à l'efficacité des programmes de dépistage, l'efficacité des mesures préventives et des interventions précoces, la performance des tests de dépistage;
- Les méthodes d'analyse de la prévalence du SDM et de sa répartition géographique;
- Le raisonnement présidant à la sélection préliminaire de stratégies de dépistage;
- La modélisation des effets et des coûts.

Composition

Jean-François Boivin, m.d., Sc.D., FRCPC

Centre d'épidémiologie clinique et de recherche en santé publique, Hôpital général juif

Valérie Désilets, m.d., FCCMG

Génétique médicale, Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal
Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Robert Jacob

Programmes de dépistage, génétique et lutte au cancer, Direction des systèmes de soins et services et maladies chroniques, Institut national de santé publique du Québec

Marie-Claude Messeley, m.d., CSPQ santé communautaire, MAP

Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale/Direction régionale de santé publique

Daniel Reinharz, m.d., Ph. D., professeur agrégé
Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

2. Comité consultatif

Le **comité consultatif** contribue à la réalisation du mandat :

- En alimentant l'analyse du contexte québécois en ce qui a trait aux pratiques et à la performance des projets existants de dépistage néonatal, aux services offerts et aux caractéristiques organisationnelles de ceux-ci, à la clientèle desservie, au volume d'analyses et d'actes effectués;
- En apportant un éclairage sur les besoins non comblés et sur les positions des principales parties concernées;
- En bonifiant la liste des éléments à prendre en considération pour l'analyse de l'applicabilité des diverses stratégies au contexte québécois.

Composition

Régen Drouin, m.d., Ph. D., titulaire de la Chaire de recherche du Canada en génétique, mutagenèse et cancer
Service de génétique, Département de pédiatrie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Yves Giguère, m.d., Ph. D., FRCPC
Médecin biochimiste, Service de biochimie du CHUQ
Professeur agrégé, Département de biologie moléculaire, de biochimie médicale et de pathologie, Faculté de médecine, Université Laval

John Mitchell, m.d., FRCPC
Département d'endocrinologie et Département de génétique médicale, Hôpital de Montréal pour enfants
Professeur adjoint, Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université McGill

Karine Sénécal, LL.M., agente de recherche
Centre de recherche en droit public, Université de Montréal

Denis Soulières, m.d., M. Sc., FRCPC
Professeur agrégé, Université de Montréal
Hématologue et oncologue médical
Directeur, Programme pour hémoglobinopathies et thalassémies
Directeur, Laboratoire d'hématologie spéciale et biologie moléculaire du Département d'hématologie et médecine transfusionnelle, CHUM

DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS

Tous les participants et réviseurs externes ont mentionné l'absence de conflit d'intérêts à l'exception de deux membres du groupe scientifique et un réviseur externe. Le docteur John Mitchell agit comme *advisory board member* auprès de Biomarin et comme consultant pour Shire et Genzyme. Le docteur Jean-François Boivin est *advisory board member* auprès de Bayer Schering Pharma AG et Sanofi-aventis. Mariane de Montalembert a des intérêts financiers avec Novartis à titre de conférencier international et investigateur d'essais cliniques.

Il n'a pas été possible de savoir s'il y avait conflit d'intérêts pour un membre du comité consultatif, le docteur Régen Drouin.

ANNEXE 2

RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau 2.1 Stratégie de recherche principale

	Cochrane Library	PubMed	Embase
Sickle Cell Disease	Hemoglobinopath* OR Sickle Cell	Hemoglobinopathies[MH:NOEXP] OR Anemia, Sickle Cell[MH] OR Hemoglobin C Disease[MH] OR Thalassemia[MH:NOEXP] OR beta-Thalassemia[MH] OR Hemoglobinopath*[TIAB] OR Haemoglobinopath*[TIAB] OR Sickle Cell Anemia*[TIAB] OR Hemoglobin S Disease*[TIAB] OR SC Disease*[TIAB] OR Hemoglobin C Disease*[TIAB] OR Sickle Cell Trait*[TIAB] OR Thalassemia*[TIAB] OR Thalassaemia*[TIAB] OR Hemoglobin F Disease*[TIAB] OR Cooley's Anemia*[TIAB] OR Erythroblastic Anemia*[TIAB] OR Mediterranean Anemia*[TIAB]	hemoglobinopathy/EXP OR Hemoglobinopath*:TI,AB OR Haemoglobinopath*:TI,AB OR 'Sickle Cell Anemia':TI,AB OR 'Hemoglobin S Disease':TI,AB OR 'SC Disease':TI,AB OR 'Hemoglobin C Disease':TI,AB OR 'Sickle Cell Trait':TI,AB OR Thalassemia*:TI,AB OR Thalassaemia*:TI,AB OR 'Hemoglobin F Disease':TI,AB OR 'Erythroblastic Anemia':TI,AB OR 'Mediterranean Anemia':TI,AB
Screening	Screen*	Mass screening[MH:NOEXP] OR Genetic Screening[MH] OR Multiphasic Screening[MH] OR Neonatal Screening[MH] OR Screen*[TIAB] OR Genetic Predisposition Test*[TIAB] OR Multiphasic Health Test*[TIAB]	Mass screening'/EXP OR Screen*:TI,AB
Infant OR Newborn		Infant[MH] OR Child[MH] OR Neonatal Screening[MH] OR Newborn*[TIAB] OR Neonat*[TIAB] OR Birth*[TIAB] OR Infant*[TIAB] OR Child*[TIAB]	Newborn/EXP OR Child/EXP OR 'Newborn screening'/EXP OR Infant:TI,AB OR Child*:TI,AB OR Neonat*:TI,AB OR Newborn*:TI,AB OR Birth*:TI,AB
Langues		ENG[LA] OR FRE[LA]	([english]/lim OR [french]/lim)
Années		1996:2009/04/29	[1996-2007]/py

Tableau 2.2 Stratégie de recherche additionnelle pour la performance des tests de dépistage

	PubMed
Hemoglobinopathies	Hemoglobinopathies[MH:NOEXP] OR Anemia, Sickle Cell[MH] OR Hemoglobin C Disease[MH] OR Hemoglobinopath*[TIAB] OR Haemoglobinopath*[TIAB] OR Sickle Cell Anemia*[TIAB] OR Hemoglobin S Disease*[TIAB] OR SC Disease*[TIAB] OR Hemoglobin C Disease*[TIAB] OR Sickle Cell Trait*[TIAB]
Isoelectric focusing	Isoelectric Focusing[MH:NOEXP] OR Isoelectric focusing[TIAB] OR IEF[TIAB] OR Electrofocusing[TIAB]
HPLC	Chromatography,High Pressure Liquid[MH] OR High Pressure Liquid Chromatography[TIAB] OR High Speed Liquid Chromatography[TIAB] OR High Performance Liquid Chromatography[TIAB] OR HPLC[TIAB]
MS	Mass Spectrometry[MH] OR Mass Spectrometry[TIAB] OR Mass Spectroscopy[TIAB] OR Mass Spectrum Analys*[TIAB] OR TMS[TIAB]
DNA	Polymerase Chain Reaction[MH] OR Polymerase Chain Reaction*[TIAB] OR PCR[TIAB] OR DNA analysis[TIAB] OR Molecular Test*[TIAB]
Test properties	Reproducibility of Results[MH] OR Sensitivity and Specificity[MH] OR Diagnostic Errors[MH] OR Validation Studies[PT] OR Diagnostic Error*[TIAB] OR False Negative[TIAB] OR False Positive[TIAB] OR Reliabilit*[TIAB] OR Validit*[TIAB] OR Specificit*[TIAB] OR Specificit*[TIAB] OR Predictive Value[TIAB] OR Reproducibilit*[TIAB]

Tableau 2.3 Liste des sites Internet consultés pour la recherche de littérature grise

European Society of Human Genetics – ESHG	Organisation mondiale de la Santé
American Society of Human Genetics – ASHG	Haute Autorité de Santé
American College of Medical Genetics	CDC's Office of Public Health Genomics
Collège canadien de généticiens médicaux – CCGM	Centre for Reviews & Dissemination
Association canadienne des conseillers en génétique – ACCG	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
International Federation of Human Genetics Societies – IFHGS	Bioportal
National Society of Genetic Counselors – NSGC	CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines
British Society for Human Genetics – BSHG	National Guideline Clearinghouse
Association of Public Health Laboratories – APHL	NHS Evidence – National Library of Guidelines
American Medical Association – AMA	Guideline Advisory Committee – GAC
Coalition of State Genetics Coordinators – CSGC	GIN Network
National Coordinating Center for the Genetics and Newborn Screening Regional Collaborative Groups – NCCRCG	Fondation Genevoise pour la Formation et la Recherche Médicales – FGFRM
National Birth Defects Prevention Network – NBDPN	European Network for Rare and Congenital Anaemias
American Academy of Pediatrics	Fédération des Malades Drépanocytaires et Thalassémiques
Human Genetics Society of Australasia – HGSA	Sickle Cell Disease Association of America
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada – SOGC	Sickle Cell Society
American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG	Sickle Cell Ontario
American Society of Hematology – ASH	Save Babies Through Screening Foundation of Canada
Société canadienne d'hématologie	Ontario Newborn Screening Program
British Society for Haematology – BSH	American Sickle Cell Anemia Association
Academy of the American Association for Clinical Chemistry – AAACC	

ANNEXE 3

ESTIMATION DE LA PRÉVALENCE AU ROYAUME-UNI

ESTIMATION DE LA PRÉVALENCE AU ROYAUME-UNI

La méthodologie utilisée par Bernadette Modell et ses collègues pour estimer la prévalence à l'échelle régionale au Royaume-Uni repose sur une approche combinant des données démographiques sur le nombre de naissances par région, la distribution ethnique par région et des estimations de prévalence disponibles pour les pays d'origine des immigrants (Modell & Anionwu, 1996; Hickman, 1999; Zeuner, 1999; Davies, 2000). Les groupes ethniques considérés sont au nombre de 10 à 12 et couvrent les régions où le SDM mais aussi les thalassémies sont endémiques. Pour la population originaire d'Afrique subsaharienne, trois catégories sont prévues, selon qu'elle a immigré directement d'Afrique, des Caraïbes ou d'ailleurs. Le sous-continent indien est aussi représenté par trois catégories distinctes étant donné l'importance de l'immigration en provenance de cette partie du monde. La prévalence des divers génotypes est estimée au moyen de la formule de l'équilibre de Hardy-Weinberg.

Des variations existent néanmoins d'une publication à l'autre dans l'utilisation de régions et districts sanitaires versus administratifs ou de données démographiques de 1991 ou 1993, par exemple. Des raffinements sont aussi apportés progressivement. Hickman et ses collaborateurs utilisent la distribution par groupe ethnique de la population âgée de 0 à 4 ans pour estimer la distribution chez les nouveau-nés plutôt que de se fier à la distribution dans la population générale (Hickman; 1999). Ces auteurs ajustent également leurs calculs pour tenir compte d'unions interethniques pour la population cypriste et pour les mariages consanguins chez les Pakistanais. Zeuner et ses collaborateurs font des ajustements pour des unions entre les différents groupes ethniques. Ils modélisent dans un premier temps le nombre de fœtus atteints ou porteurs et tiennent compte ensuite du DAN et du DPN pour estimer le nombre de nouveau-nés pour lesquels le diagnostic de SDM n'est pas connu avant la naissance (Zeuner, 1999).

La qualité des données de prévalence disponibles pour les pays d'origine des immigrants est évaluée par Hickman et par Davies selon une grille conçue à cet effet (Hickman, 1999; Davies, 2000). Les seules données de prévalence de SDM obtenant une cote B sont celles en provenance de la Jamaïque, qui reposent sur un programme de dépistage d'envergure, toutes les autres données étant de moindre qualité. Ces mêmes auteurs ont également procédé à une validation terrain de leurs estimations par comparaison avec des données de projets régionaux de DN et de DAN. Cette étape de validation n'aurait conduit qu'à des ajustements mineurs.

Malgré de légères différences méthodologiques, les estimations de prévalence produites par ces auteurs sont très proches les unes des autres, avec un nombre attendu de nouveau-nés avec SDM de l'ordre de 171 à 178 par an. Davies et ses collaborateurs, par exemple, précisent que pour 630 300 naissances, ils s'attendent à 176 SDM (intervalle de 130 à 240) et à 3 000 porteurs (intervalle de 2 400 à 3 600), abstraction faite des interruptions de grossesse possibles. Ces chiffres correspondent à une prévalence à la naissance de SDM de 28 pour 100 000 (intervalle de 20 à 36) et pour les porteurs de 470 pour 100 000 (intervalle de 380 à 570). Depuis l'implantation du DN en Angleterre, des données recueillies directement sur l'ensemble de la population de nouveau-nés commencent à s'accumuler. Ainsi, entre avril 2005 et mars 2007, 651 résultats évocateurs de conditions cliniquement

significatives ont été décelés au DN sur 1 198 614 nouveau-nés testés, ce qui donne une prévalence de 54 pour 100 000 (Streetly, 2009). Ces résultats comprennent les analyses révélant les fractions FS, FSC, FE et FS avec une autre variante de l'Hb. Au cours de la même période, 173 373 porteurs (FAS, FAC, FAD, FAE) ont été détectés, pour une prévalence de 1 449 pour 100 000 (Streetly, 2009). Le dernier rapport annuel du NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme fournit les données sur 600 060 nouveau-nés testés entre avril 2007 et mars 2008. Avec 359 résultats positifs et 9 452 porteurs détectés, la prévalence serait de l'ordre de 60 SDM et de 1 575 porteurs pour 100 000 naissances (NHS, 2009c). La définition des résultats positifs dans ces deux publications est peut-être plus large que les génotypes considérés dans certaines des modélisations préalables, mais cette différence ne suffit pas à expliquer la discordance des résultats. Force est de constater que, malgré une méthodologie rigoureuse, les efforts de prédiction initiaux ont conduit à une sous-estimation notable, d'environ 50 %, de la prévalence du SDM. Dans des publications plus récentes, les estimations de prévalence pour l'Angleterre et le Pays de Galles ont été ajustées à la hausse (Modell & Darlinson, CHIME; Modell, 2007).

ANNEXE 4

ESTIMATIONS DE LA PRÉVALENCE DANS UN GROUPE À RISQUE ÉLEVÉ

ESTIMATION DE LA PRÉVALENCE DANS UN GROUPE À RISQUE ÉLEVÉ

Les données sur le dépistage universel réalisé à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM pour les années 2006 à 2008 et les données publiées sur le DN ciblé effectué au CHU Sainte-Justine entre 1988 et 2003 ont été présentées dans le tableau 5. Compte tenu de l'importance, soulignée dans la littérature, de la stratification de la population et de la variabilité importante des données de prévalence disponibles à l'échelle mondiale, nous avons examiné, avant tout exercice de projection pour le Québec, dans quelle mesure l'équilibre de Hardy-Weinberg était respecté dans les données disponibles localement.

La comparaison, illustrée dans le tableau 4.1, des nombres observés aux nombres attendus, dérivés à partir des fréquences alléliques, montre que l'équilibre de Hardy-Weinberg n'est pas respecté pour les données de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM (chi carré avec 4 degrés de liberté de 68,04). Cette observation, compatible avec l'existence d'une stratification de la population¹⁷³, implique qu'il n'est pas approprié de dériver la prévalence à l'échelle de la province directement à partir de ces fréquences alléliques. En imputant le nombre de cas de SDM observés à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM à la proportion des naissances attribuées aux groupes à risque sur l'île de Montréal, soit 18,55 %¹⁷⁴, on n'observe plus de différence statistiquement significative entre les deux distributions (chi carré avec 4 degrés de liberté de 4,09) bien que le nombre attendu de cas avec Hb SS équivaille à la moitié du nombre observé (tableau 4.2).

Le même exercice pour les données de l'Hôpital Sainte-Justine indique là encore (tableau 4.3) une sous-estimation du nombre de SDM même si l'écart entre les nombres observés et attendus n'est pas statistiquement significatif (chi carré avec 4 degrés de liberté de 7,07). Puisque des différences non négligeables, bien que non statistiquement significatives, persistent entre les nombres observés et les nombres dérivés des fréquences alléliques, la meilleure méthode de calcul peut prêter à discussion.

Au terme de cette analyse, nous avons retenu les données de prévalence dérivées des données brutes du CHU Sainte-Justine comme estimation de la prévalence dans un groupe à risque pour le scénario de base. Comme elles sont dérivées directement des données empiriques, cette approche requiert moins d'hypothèses que l'utilisation des données de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM. De plus, la sous-estimation du nombre de cas est minimisée. Enfin, les données du CHU Sainte-Justine prennent en compte les tests de confirmation diagnostique. Néanmoins, les estimations de prévalence dans un groupe à risque dérivées des données de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM et celles obtenues selon l'équilibre de Hardy-Weinberg à partir des données du CHU Sainte-Justine seront utilisées dans les analyses de sensibilité.

¹⁷³ Brandelise et ses collaborateurs font état d'une différence statistiquement significative entre la distribution observée des principaux génotypes dans le programme de DN couvrant la région de Campinas au Brésil et la distribution attendue sur la base de l'équilibre de Hardy-Weinberg. Un nombre plus élevé que prévu de cas de Hb SS mais surtout de Hb SC est observé, et les auteurs avancent également l'hypothèse des unions non aléatoires (Brandelise, 2004).

¹⁷⁴ Ce nombre est basé sur les données du recensement de 2006 disponibles dans le site de Statistique Canada et représente la proportion de la population de Montréal se disant originaire d'Afrique subsaharienne (« Noirs »), d'Asie du Sud et d'Asie occidentale, ainsi que les Arabes, les Latino-Américains et les personnes s'identifiant à plusieurs minorités visibles (« minorités visibles multiples »).

Tableau 4.1 Comparaison des données brutes du DN universel à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM aux estimations de prévalence obtenues selon l'équilibre de Hardy-Weinberg (HWE)

	Données brutes			Estimations selon HWE [†]		
	Nombre observé	Prévalence (/100 000)	IC à 95 %	Prévalence (/100 000)	IC à 95 %	Nombre attendu
Hb SS	8	102,04	31-173	10,15	0-32	0,8
Hb SC	1	12,76	0-37	4,24	0-19	0,3
Hb AS	141	1 798,47	1 504-2 093	1 990,76	1 682-2 300	156
Hb AC	32	408,16	267-549	415,79	273-558	33
Hb CC	0	0	0	0,44	0-5	0
Hb AA	7 658	97 678,57		97 578,61		7 650
Total	7 840	100 000		100 000		7 840

[†] Les prévalences alléliques utilisées sont les suivantes : 0,01007653 pour l'allèle Hb S, 0,00210459 pour l'allèle Hb C et 0,98781888 pour l'allèle Hb A.

Tableau 4.2 Comparaison des données du DN universel à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM ajustées par imputation des résultats à 18,55 % des naissances considérées à risque aux estimations de prévalence obtenues selon l'équilibre de Hardy-Weinberg (HWE)

	Données ajustées			Estimations selon HWE [†]		
	Nombre observé	Prévalence (/100 000)	IC à 95 %	Prévalence (/100 000)	IC à 95 %	Nombre attendu
Hb SS	8	549,92	170-930	294,90	16-574	4
Hb SC	1	68,74	0-203	123,19	0-303	2
Hb AS	141	9 692,34	8 172-11 213	10 147,94	8 596-11 700	148
Hb AC	32	2 199,68	1 446-2 953	2 119,51	1 379-2 860	31
Hb CC	0	0	0	12,86	0-71	0
Hb AA	1 273	87 489,32		87 301,60		1 270
Total	1 455	100 000		100 000		1 455

[†] Les prévalences alléliques utilisées sont les suivantes : 0,05430462 pour l'allèle Hb S, 0,0113421 pour l'allèle Hb C et 0,93435328 pour l'allèle Hb A.

Tableau 4.3 Comparaison des données brutes du DN ciblé au CHU Sainte-Justine aux estimations de prévalence obtenues selon l'équilibre de Hardy-Weinberg (HWE)

	Données brutes			Estimations selon HWE [†]		
	Nombre observé	Prévalence (/100 000)	IC à 95 %	Prévalence (/100 000)	IC à 95 %	Nombre attendu
Hb SS	40	415,84	287-544	341,97	225-459	33
Hb SC	35	363,86	244-484	264,46	162-367	25
Hb AS	1 010	10 500,05	9 887-11 113	10 747,21	10 128-11 366	1 034
Hb AC	386	4 012,89	3 621-4 405	4 155,59	3 756-4 554	400
Hb CC	7	72,77	19-127	51,13	6-96	5
Hb AA	8 141	84 634,58		84 439,65		8 122
Total	9 619	100 000		100 000		9 619

[†] Les prévalences alléliques utilisées sont les suivantes : 0,05847801 pour l'allèle Hb S, 0,0226115 pour l'allèle Hb C et 0,91891049 pour l'allèle Hb A.

ANNEXE 5

ESTIMATIONS DE PRÉVALENCE À LA NAISSANCE POUR LE QUÉBEC

Tableau 5.1 Résultats pour le scénario basé sur les résultats du CHUM

RSS	Nombre attendu de Hb SS + SC	Nombre attendu de Hb AS + AC	Prévalence de Hb SS + SC (/100 000)	Prévalence de Hb AS + AC (/100 000)
01 Bas-Saint-Laurent	0,1	1,1	3,23	62,18
02 Saguenay–Lac-Saint-Jean	0,1	1,3	2,61	50,14
03 Capitale-Nationale	0,7	13,8	11,14	214,18
04 Mauricie et Centre-du-Québec	0,3	5,2	5,71	109,72
05 Estrie	0,4	7,9	13,19	253,45
06 Montréal	25,0	481,2	114,80	2 206,63
07 Outaouais	0,9	18,2	24,77	476,12
08 Abitibi-Témiscamingue	0,0	0,6	2,05	39,40
09 Côte-Nord	0,0	0,7	3,23	62,09
10 Nord-du-Québec	0,0	0,5	2,82	54,12
11 Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine	0,0	0,4	2,56	49,14
12 Chaudière-Appalaches	0,1	2,1	2,51	48,21
13 Laval	3,0	57,2	72,87	1 400,81
14 Lanaudière	0,5	9,1	10,60	203,74
15 Laurentides	0,4	7,6	6,99	134,29
16 Montérégie	3,5	68,1	23,70	455,52
Province de Québec	35,1 (9,6-64,3)	674,8 (545,8-803,8)	42,80 (11,8-78,5)	823,30 (665,9-980,1)

Tableau 5.2 Résultats pour le scénario de base avec majoration de 45 %

RSS	Nombre attendu de Hb SS + SC	Nombre attendu de Hb AS + AC	Prévalence de Hb SS + SC (/100 000)	Prévalence de Hb AS + AC (/100 000)
01 Bas-Saint-Laurent	0,11	1,98	5,91	110,03
02 Saguenay–Lac-Saint-Jean	0,12	2,32	4,77	88,72
03 Capitale-Nationale	1,31	24,40	20,36	379,02
04 Mauricie et Centre-du-Québec	0,49	9,11	10,43	194,15
05 Estrie	0,75	14,05	24,10	448,50
06 Montréal	45,75	851,56	209,78	3 904,79
07 Outaouais	1,73	32,18	45,26	842,52
08 Abitibi-Témiscamingue	0,06	1,07	3,75	69,72
09 Côte-Nord	0,06	1,17	5,90	109,87
10 Nord-du-Québec	0,04	0,80	5,15	95,77
11 Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine	0,03	0,64	4,67	86,95
12 Chaudière-Appalaches	0,20	3,71	4,58	85,30
13 Laval	5,43	101,16	133,17	2 478,83
14 Lanaudière	0,86	16,06	19,37	360,54
15 Laurentides	0,72	13,43	12,77	237,64
16 Montérégie	6,47	120,46	43,31	806,07
Province de Québec	64,15 (43,7-84,6)	1 194,10 (1111,4-1276,8)	78,27 (53,3-103,3)	1 456,90 (1356,0-1557,8)

Tableau 5.3 Résultats pour le scénario avec population à risque restreinte

RSS	Nombre attendu de Hb SS + SC	Nombre attendu de Hb AS + AC	Prévalence de Hb SS + SC (/100 000)	Prévalence de Hb AS + AC (/100 000)
01 Bas-Saint-Laurent	0,03	0,60	1,79	33,31
02 Saguenay–Lac-Saint-Jean	0,03	0,58	1,19	22,10
03 Capitale-Nationale	0,37	6,94	5,79	107,80
04 Mauricie et Centre-du-Québec	0,10	1,82	2,09	38,85
05 Estrie	0,17	3,08	5,28	98,25
06 Montréal	12,09	225,11	55,46	1 032,23
07 Outaouais	0,51	9,52	13,40	249,33
08 Abitibi-Témiscamingue	0,03	0,47	1,65	30,69
09 Côte-Nord	0,02	0,45	2,26	42,10
10 Nord-du-Québec	0,01	0,25	1,58	29,36
11 Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine	0,01	0,22	1,63	30,37
12 Chaudière-Appalaches	0,05	0,93	1,15	21,36
13 Laval	1,47	27,44	36,13	672,47
14 Lanaudière	0,33	6,14	7,41	137,89
15 Laurentides	0,19	3,56	3,38	62,95
16 Montérégie	1,66	30,82	11,08	206,25
Province de Québec	17,10 (11,6-22,5)	317,90 (296,0-340,0)	20,80 (14,2-27,5)	388,00 (361,0-414,8)

Tableau 5.4 Résultats pour le scénario avec population à risque restreinte + 45 %

RSS	Nombre attendu de Hb SS + SC	Nombre attendu de Hb AS + AC	Prévalence de Hb SS + SC (/100 000)	Prévalence de Hb AS + AC (/100 000)
01 Bas-Saint-Laurent	0,05	0,87	2,60	48,30
02 Saguenay–Lac-Saint-Jean	0,04	0,84	1,72	32,05
03 Capitale-Nationale	0,54	10,06	8,40	156,30
04 Mauricie et Centre-du-Québec	0,14	2,64	3,03	56,33
05 Estrie	0,24	4,46	7,65	142,46
06 Montréal	17,54	326,41	80,41	1 496,74
07 Outaouais	0,74	13,81	19,42	361,53
08 Abitibi-Témiscamingue	0,04	0,68	2,39	44,50
09 Côte-Nord	0,03	0,65	3,28	61,04
10 Nord-du-Québec	0,02	0,36	2,29	42,57
11 Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine	0,02	0,32	2,37	44,04
12 Chaudière-Appalaches	0,07	1,35	1,66	30,97
13 Laval	2,14	39,79	52,39	975,08
14 Lanaudière	0,48	8,91	10,74	199,94
15 Laurentides	0,28	5,16	4,90	91,27
16 Montérégie	2,40	44,69	16,07	299,06
Province de Québec	24,80 (16,9-32,7)	461,00 (429,1-493,0)	30,20 (20,6-39,9)	562,50 (523,5-601,4)

***Institut national
de santé publique***

Québec

