UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017-2018 N°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Titre : Mortalité pédiatrique de la Drépanocytose en France métropolitaine depuis le dépistage néonatal ciblé national (2000) jusqu'à 2015.

Présentée et soutenue publiquement
le 04 mai 2018

Par

DESSELAS, Emilie

Né(e) le 16/04/1988 à Paris

Dirigée par Docteur BROUSSE, Valentine

Jury :

M. Le Professeur BLANCHE, Stéphane, Professeur de Pédiatrie. Président

M. Le Professeur DE PONTUAL Loïc, Professeur de Pédiatrie

Mme Le Docteur PONDARRE Corinne, MCU-PH, Docteur spécialisé en Pédiatrie

Mme Le Docteur BROUSSE Valentine, Docteur spécialisé en Pédiatrie,

Remerciements

Au Dr Valentine Brousse, Directrice de thèse,

Que j’ai eu la chance de rencontrer dès le début de mon internat, et qui a marqué ma formation médicale, tant pour sa rigueur que pour son humanité dans la prise en charge des patients.

Merci d’avoir accepté de m’encadrer, ainsi que pour ta patience et ton soutien continu dans toutes les phases de conception de ce travail.

Au Professeur Blanche, Président du jury,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

Au Pr de Pontual,

Qui a accepté de faire partie du jury de thèse. Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepter de juger mon travail. Veuillez croire en l’expression de ma respectueuse considération.

Au Dr Pondarre,

Qui a accepté de faire partie du jury de thèse. Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepter de juger mon travail. Veuillez croire en l’expression de ma respectueuse considération.

Au Dr. Fontanet et Mme Rumpler,

Qui ont su m’aider dans la conception des résultats. Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepter de m’encadrer dans ce travail. Veuillez croire en l’expression de ma respectueuse considération.

Au Dr Kaguelidou,

Qui a su m'épauler et m'aiguiller dès le début de ce projet. Merci pour ton aide.

A tous les médecins et secrétaires qui ont vivement collaboré à la mise en oeuvre de cette étude. Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepter de participer à ce travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

A mes relecteurs (Valentine, ma mère, et Paul-Henri)

A ma famille,

A ma mère et Matthieu, merci pour votre patience et soutien, et merci d'être là pour les moments importants.

A Michel, pour toute la documentation écrite que tu as pu me fournir et ton investissement continu dans ce projet.

A mon père, Oriane et Alexandre, qui ont su s'intéresser à mon travail, et qui sont restés présents.

A Dominique et Robert, qui sont venus de si loin.

A la Honda, qui a parcouru ses derniers kilomètres pour cette cause.

A mes amis et proches, qui ont écouté et compris mes inquiétudes et mon intérêt dans ce travail. Merci pour votre soutien!

Ont collaboré (par ordre alphabétique):

- Dr Corinne ARMARI-ALLA et Dr Dominique PLANTAZ, Grenoble.
- Dr Catherine BARREY et Dr ORZECHOWSKI, Service de Pédiatrie générale, Hôpital Saint Camille.
- Dr Sophie BAYART, service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU de Rennes.
- Dr Marie BELLOY, Service de Pédiatrie générale, Hôpital Robert Ballanger, Aulnay-sous-bois.
- Dr BENKERROU, Service de pédiatrie générale, centre de référence de la Drépanocytose, Hôpital Robert Debré, Paris.
- Dr Philippe BENSAID, Service de Pédiatrie Générale, Centre hospitalier d'Argenteuil, Argenteuil.
- Dr Claire BERGER, service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU de Saint Etienne.
- Dr Damien BODET, Centre Hospitalo-Universitaire, Caen.
- Dr Jean-François BRASME, service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU d'Angers.
- Dr Marie-Pierre CASTEX, service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU de Toulouse, Toulouse.
- Dr Anne CHACE, Service de Pédiatrie Générale, Centre hospitalier De Villeneuve-Saint-Georges, Villeneuve-Saint-Georges.
- Dr Oussama CHARARA, Service de Pédiatrie Générale, Centre hospitalier André Mignot, Versailles.
- Dr Mohamed CONDE, service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU d'Orléans.
- Dr Marie-Laure COUEC, service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU de Nantes.
- Dr Gérard COUILLAULT, Dr Elodie BOTTOLLIER, Service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU de Dijon.
- Pr Marianne DE MONTALEMBERT, Service de Pédiatrie générale et Maladies Infectieuses, Centre de référence de la Drépanocytose, Hôpital Necker-Enfants Malade.
- Pr Loïc DE PONTUAL, Service de pédiatrie générale, centre de référence de la Drépanocytose, Hôpital Jean Verdier, Bondy.
- Dr Sarah DUCROQ, Service de Pédiatrie Générale, Centre Hospitalier Nord Essone, Longjumeau.
- Dr Didier DUPONT, Dr Fabrice MONPOUX, Service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU de Nice.
- Madame Mireille EB, Diffusion des données. Inserm - CépiDc. C.H.U. de Bicêtre.

- Dr Simon ESCODA, Service de Pédiatrie générale, Hôpital Delafontaine, Saint Denis.
- Dr Nathalie GARREC, Service de Pédiatrie générale, Centre Hospitalier des deux vallées, Marne la Vallée.
- Dr Alexandra GAUTHIER, service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU de Lyon.
- Dr Cécile GIROD, service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU Rouen et Centre Hospitalier d'Evreux.
- Dr François GOURAUD, Service de Pédiatrie Générale, Centre hospitalier de Meaux, Meaux.
- Dr Eyssette GUERREAU, Service de Pédiatrie générale, Centre Hospitalier de Pontoise, Cergy Pontoise.
- Dr Corinne GUITON, Service de pédiatrie générale, centre de référence de la Drépanocytose, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.
- Dr Tackwa KHALIFEH, service médico-chirurgical de pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, Poitiers.
- Dr Muriel LALANDE, service de pédiatrie générale, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier.
- Dr Anne LAMBILLIOTTE, Service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU Lille.
- Dr Odile LEJARS, service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU de Tours.
- Dr Philippe LE MOINE, service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU de Brest.
- Dr Emmanuelle LESPRIT, EFS, Hôpital Robert Debré, Paris.
- Dr Valérie LI THIAO TE, service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU Amiens.
- Dr Lydie MARTINEAU, Dr Peggy FOREX, service de pédiatrie, Centre Hospitalier d'Angoulême, Angoulême.
- Dr Etienne MERLIN, service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU de Clermont-Ferrand.
- Dr Marie Hélène ODIEVRE, Service de pédiatrie générale, centre de référence de la Drépanocytose, Hôpital Trousseau, Paris.
- Dr Marie Hélène ODIEVRE, Service de pédiatrie générale, Hôpital Louis Mourier, Colombes.
- Pr Catherine PAILLARD , Mme UETWILLER, service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU de Strasbourg.
- Dr Béatrice PELLEGRINO, Service de Pédiatrie générale, Centre Intercommunal de Poissy- St Germain-en Laye.
- Dr Marie-Hélène PIERRE, Service de Pédiatrie générale, Centre Hospitalier de Roubaix, Roubaix.
- Dr Christophe PIGUET, service d'onco-hématologie pédiatrique, Hôpital Mère-Enfant, Limoges.
- Dr Corinne PONDARRE, Service de pédiatrie générale, centre de référence de la Drépanocytose, CHIC, Créteil.
- Dr Claire PLUCHARD, service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU Reims.

- Dr Camille RUNEL, Dr MICHEAU, et Madame Céline DETAEVERNIER, Service d'onco-hématologie pédiatrique et d'Hémobiologie, CHU Bordeaux, hôpital Pellegrin, Bordeaux.
- Dr Michel RUSSO et Dr Isée BREANT, Service de Pédiatrie générale, Hôpital de Melun.
- Pr Pierre SIMON, service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU de Besançon.
- Dr Valérie SOUSSAN BANINI, Service de Pédiatrie Générale, Centre Hospitalier Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt.
- Dr Dominique STESCHENKO, service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU Nancy.
- Dr Isabelle THURET, Service de Pédiatrie générale et centre de référence de la Drépanocytose, CHU La Timone, Marseille

Table des matières

REMERCIEMENTS 2

INTRODUCTION 9

PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION 10

CHAPITRE 1 : DÉFINITION, ÉPIDÉMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE 10

CHAPITRE 2: COMPLICATIONS AIGUËS ET CHRONIQUES 12

PARTIE 2: LA DRÉPANOCYTOSE: EVOLUTION DE LA LA PRISE EN CHARGE DANS LE TEMPS ET DANS L'ESPACE : 16

CHAPITRE 1: EVOLUTION DIAGNOSTIQUE : DÉPISTAGE NATIONAL CIBLÉ SYSTÉMATISÉ 16

CHAPITRE 2: EVOLUTION THÉRAPEUTIQUE EN FRANCE ET DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS 20

2.1: PRÉVENTIVES : ANTIBIOPROPHYLAXIE, VACCINATION 20

2.2: SUIVI MULTIDISCIPLINAIRE RÉGULIER 20

2.3: POSSIBILITÉS THÉRAPEUTIQUES 22

CHAPITRE 3: EXPRESSION ET LA GRAVITÉ DE LA MALADIE DANS LES PAYS EN DÉVELOPPEMENT 24

CHAPITRE 4: EPIDÉMIOLOGIE DE LA MORTALITÉ DANS LES PAYS DU NORD : ÉTUDES DE QUINN ET TELFER 25

PARTIE 3: OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 26

PARTIE 4: MATERIELS ET METHODES 27

CHAPITRE 1 : IDENTIFICATION DES CAS 27

CHAPITRE 2: SELECTION DES PATIENTS 27

CHAPITRE 3: RECUEIL DE DONNEES 27

CHAPITRE 4: ANALYSES STATISTIQUES 28

PARTIE 5: RESULTATS....30
CHAPITRE 1: DESCRIPTION DE LA COHORTE DE PATIENTS....30
1.1: TAUX DE MORTALITÉ....30
1.2: CONTEXTE DIAGNOSTIC / GÉNOTYPE....30
1.3: SUIVI MÉDICAL/ EVOLUTION DE LA MALADIE....31
1.4: AGE AU DÉCÈS....31
CHAPITRE 2: PRINCIPALES CAUSES DE MORTALITÉ EN FRANCE ENTRE 2000 ET 2015....32
2.1: LES CAUSES NON LIÉES À LA DRÉPANOCYTOSE....32
2.2: IMPUTABILITÉ DE LA MORTALITÉ À LA DRÉPANOCYTOSE:....32
CHAPITRE 3: CIRCONSTANCES DE DÉCÈS....35
3.1: LIEU DE CONSULTATION ET DE DÉCÈS....35
3.2: DÉCÈS ÉVITABLES: INOBSERVANCE / RETARD DE PRISE EN CHARGE....35
3.3: INOBSERVANCE....35
3.4. : GRAVITÉ ET SELON LE GÉNOTYPE....36
CHAPITRE 4: GÉNOTYPES SC ET SB+....37
PARTIE 6: DISCUSSION....38
CHAPITRE 1: TAUX DE MORTALITÉ....38
CHAPITRE 1: TAUX DE MORTALITÉ....41
CHAPITRE 2: PRINCIPAUX RÉSULTATS....41
CHAPITRE 3: DÉCÈS ÉVITABLES / INOBSERVANCE....45
CHAPITRE 4: L'ÉDUCATION AU CENTRE DE LA PRISE EN CHARGE....46
CHAPITRE 5: CONTEXTE PSYCHO-SOCIAL ET CULTUREL....46
CONCLUSION....46
RESUME....48

BIBLIOGRAPHIE 50

ANNEXES:.....59

TABLEAU 1: EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DANS LES PAYS DU NORD 59

FIGURE 1: BILAN AFDPHE 2015. RÉPARTITION DE LA PRÉVALENCE SUR LE TERRITOIRE. ..60

FIGURE 2: BILAN AFDPHE 2015. RÉPARTITION DE LA PRÉVALENCE SUR LE TERRITOIRE. ..61

TABLEAU 2: EVOLUTION DE LA MORTALITÉ SELON DIFFÉRENTES ÉTUDES. 62

FIGURE 3: FLOW CHART 63

FIGURE4: CAUSES ET NOMBRE DE DECES DE 2000 À 2015 64

TABLEAU 3: TAUX DE MORTALITÉ PAR ANNÉE PARMI LES MOINS DE 19 ANS EN FRANCE MÉTROPOLITAINE. 65

FIGURE 5: RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DES DÉCÈS 66

FIGURE 6: CAUSES DE DÉCÈS.....67

FIGURE 7: CAUSES DE DÉCÈS LIÉES À LA DRÉPANOCYTOSE SELON L'ÂGE 68

TABLEAU 4: DONNÉES MÉDICO-SOCIALES ET PSYCHOLOGIQUES 69

Introduction

Au cours des 30 dernières années, la mortalité pédiatrique chez les enfants atteints de syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) a fortement diminué dans les pays à hauts revenus, passant de 1,1 à 0,13/ 100 patient-années entre 1980 et 2010 selon différentes études de cohortes.[iiiiiiivvvi] . En France, on a pu observer de manière similaire une baisse de la mortalité chez l'enfant de moins de 5 ans passant de 1,68/10^6 habitant de moins de 5 ans sur la période 1991-1995 à 0,89/10^6 sur la période 2006- 2010.

Ces progrès notables sont secondaires à la mise en place successive de mesures préventives de soin et de diagnostic précoce parmi lesquelles le dépistage néonatal ciblé, généralisé en 2000, l'antibioprophylaxie par Pénicilline V et la vaccination anti pneumococcique , le dépistage des complications neuro vasculaires, l' intensification thérapeutique par hydroxycarbamide ou programmes transfusionnels et enfin les progrès de la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

L'objectif de cette étude observationnelle et rétrospective était de quantifier les décès d'enfants de moins de 18 ans atteints de SDM en France métropolitaine entre 2000 et 2015. L'objectif secondaire était d'analyser les causes ayant mené au décès, et leurs liens avec la maladie de fond.

Première partie :

Chapitre 1: Syndrome drépanocytaire majeur : definition, physiopathologie et épidémiologie

1.1 Définition:

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine due à une mutation ponctuelle du 6e codon (6 Glu ➡Val) de la chaîne β-globine, dont le gène est situé sur le chromosome 11. Cette mutation à l'état homozygote entraîne des modifications de propriétés physico-chimiques de l'hémoglobine, appelée alors hémoglobine S (HbS) qui acquiert la capacité de polymériser, contrairement à l'hémoglobine normale A (HbA). La drépanocytose est transmise selon le mode récessif autosomique. Les sujets hétérozygotes AS sont transmetteurs sains et le risque de transmettre la maladie est donc de 25% à chaque grossesse.

Les syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) regroupent les sujets homozygotes (SS) pour la mutation, mais également les sujets hétérozygotes composites associant la mutation S avec une autre mutation qualitative de la chaine β-globine (C, O-Arab, D-Punjab, E, ..) ou quantitative, c'est à dire un trait β-thalassémique. La quantité résiduelle de production de β-globine définit alors la gravité: S/β° ou S/β+ du syndrome S/β-thalassémique.
Cependant, il existe une mutation exceptionnelle appelée S-Antilles responsable de manifestations cliniques à l'état hétérozygote.
Cliniquement, les sujets SS et S/β°thalassémiques ont une maladie de sévérité comparable, les patients SC et S/β+thalassémiques ont en règle générale des formes plus modérées.[vii]

1. 2. Génétique:

La première description de la drépanocytose remonte à 1910.[viii] En 1917, Emmel démontre la falciformation *in vitro* des globules rouges des patients atteints de SDM.[ix] Celle-ci est favorisée par une basse tension en oxygène, plus basse que pour les hétérozygotes sains. La notion de mutation homozygote, héritée de deux parents hétérozygotes a été formulée par Neel en 1947.[x]
Cette hypothèse a été confirmée en 1949 par Pauling qui a mis en évidence une hémoglobine S de migration plus lente à pH alcalin, présente dans les formes homozygotes avec anémie chez les patients malades, et simultanément avec l'hémoglobine A chez les hétérozygotes (AS).[xi]

La découverte de la mutation génétique en 6e position de la chaîne polypeptidique de la β-globine (remplacement de l'Acide glutamique par une Valine) a été mise en

évidence par l'équipe du Dr Ingram en 1959. [xii] Cette mutation résulte d'une substitution au niveau du triplet codant CAG -> CTG sur le chromosome 11.
La drépanocytose est caractérisée par une variabilité d'expression phénotypique qui s'explique en partie par différents facteurs, notamment d'origine génétique: alpha-thalassémie associée (effet protecteur) ou sur-expression de l'hémoglobine F, plus fréquente dans certaines régions.[xiii]

1. 3. Physiopathologie:

En condition de stress physiologique (froid, déshydratation, fièvre, hypoxie, acidose), les molécules d'HbS, en situation désoxygénée, ont la propriété de polymériser pour former des cristaux intra-érythrocytaires conférant au globule rouge sa forme caractéristique en faucille (le drépanocyte)[xiv]
L'association des cristaux forme des chapelets de tétramères d'hémoglobine grâce à une seule des deux valines mutée. La présence d'hémoglobine F perturbe cette polymérisation et donc diminue la taille et le nombre de polymères.[xv]

La membrane du globule rouge perd ses propriétés élastiques, devient rigide et fragile perturbant notamment le fonctionnement des canaux ioniques transmembranaires. Le globule rouge est déshydraté (déshydratation intra-érythrocytaire) ce qui entraîne une augmentation de la viscosité sanguine. Ces modifications structurelles et dynamiques vont être à l'origine d'une occlusion microcirculatoire (vaso occlusion) et d'une hémolyse intra-vasculaire à l'origine d'une anémie hémolytique.

De plus, les modifications de membranes augmentent l'expression de surface de molécules d'adhérence ce qui favorise encore la capacité à adhérer à l'endothélium vasculaire favorisant les complications vaso-occlusives de la maladie.

La drépanocytose est caractérisée également par une susceptibilité aux infections bactériennes invasives aux germes encapsulés (*S.pneumoniae, N.meningitidis, H.influenzae*) secondaire à une asplénie fonctionnelle, celle-ci étant due à l'ischémie progressive de la rate démarrant dès la première année de vie jusqu'à sa destruction fibreuse complète.

1. 4. Epidémiologie:

La drépanocytose est une maladie héréditaire de l'hémoglobine très répandue dans le monde, devenue la première maladie génétique dépistée en France du fait du brassage de populations.[xvi]
Cette anomalie génétique est très fréquente dans les zones d'endémie palustre du fait de l'avantage sélectif qu'elle entraîne chez les hétérozygotes contre les formes sévères du paludisme (neuropaludisme), le parasite ayant plus de mal à pénétrer dans le globule rouge et s'y multiplier.[xvii][xviii]
Cette maladie est donc particulièrement fréquente en Afrique, notamment en Afrique sub-saharienne, puis du fait des migrations forcées, aux Antilles, en Amérique du Nord (États-Unis) et en Amérique du Sud (Brésil). Elle existe également dans les pays du pourtour méditerranéen et dans tout le Moyen-Orient jusqu'en Arabie Saoudite et dans le sous-continent indien.[xix]

Chapitre 2: Manifestations cliniques:

Du fait de la persistance d'un taux élevé d'hémoglobine fœtale (HbF) durant les premiers mois de vie, les bébés atteints de SDM sont relativement protégés des manifestation de la maladie pendant cette période. Par la suite, le switch des hémoglobines va entraîner la production de l'Hb mutée et la survenue de complications.

2.1 Complications aiguës:

- Crises Vaso-Occlusives (CVO):

Survenant fréquemment à la suite d'un stress physiologique (froid, déshydratation, fièvre, hypoxie, acidose), la polymérisation de l'hémoglobine entraîne la déformation et la rigidification du globule rouge puis l'occlusion capillaire. Les micro-infarctus dans la circulation capillaire, notamment osseuse provoquent une symptomatologie de douleur intense osseuse et articulaire, localisée ou diffuse.
Chez les enfants de moins de 2 ans, les CVO ont une localisation préférentielle au niveau des métacarpes et métatarses, définissant le syndrome pied-main.

Le traitement, essentiellement symptomatique, consiste en une prise en charge antalgique optimale, une réhydratation orale ou intraveineuse, et la poursuite du traitement de fond.

- Syndrome thoracique aigu ;

Celui-ci peut être isolé ou secondaire à une CVO ou bien à une infection respiratoire basse. Il associe une douleur thoracique, une tachypnée, une désaturation < 92% en air ambiant, une anomalie à l'auscultation pulmonaire, et l'apparition d'un foyer *de novo* à la radiographie du thorax.[xx]
La prise en charge est urgente et comprend une oxygénothérapie, un traitement antalgique, une antibiothérapie à large spectre (visant les germes intracellulaires et le pneumocoque), une transfusion ou échange transfusionnel, une hydratation intraveineuse et une spiromètrie incitative. Selon le degré de gravité, une prise en charge en unité de soins continus avec une ventilation non invasive peut être nécessaire.

- Anémie aiguë:

La drépanocytose est caractérisée par une anémie hémolytique chronique qui peut s'aggraver de manière aiguë au cours de séquestration splénique aiguë, d'infection virale ou d'hyper-hémolyse.

- Séquestration splénique aiguë (SSA):

Elle correspond à une rétention brutale de globules rouges au sein de la rate. Elle est définie par une augmentation d'au moins 2 cm de la taille de la rate et une diminution d'au moins 2 g/dl ou de 20 % du taux habituel d'hémoglobine.
Il s'agit d'une urgence vitale nécessitant une transfusion de CGR en urgence immédiate.
Une splénectomie est recommandée après le deuxième épisode de SSA. La splénectomie n'étant pas recommandée avant 2 ans, un programme transfusionnel peut être mis en place en attendant l'âge nécessaire pour l'opération.

- Erythroblastopénie à Parvovirus B19:

L'infection virale conduit à une érythroblastopénie aggravant l' anémie chronique et peut nécessiter un support transfusionnel transitoire (l'infection virale dure 7 à 10 jours).

- Hyperhémolyse.

Toute CVO ou infection peut entraîner une aggravation de l'hémolyse chronique. Une allo-immunisation peut également être à l'origine d'une hyper-hémolyse.

- Complication neuro-vasculaire (infarctus ou hémorragie cérébrale, accident ischémique transitoire, convulsions) :

Ces complications sont liées dans la grande majorité des cas à l'évolution d'une vasculopathie des artères distales du tronc de l'artère carotide interne. Cette lésion endovasculaire est la conséquence d'une prolifération fibreuse de l'intima pouvant aboutir à une occlusion complète, y compris par thrombus. La vasculopathie est donc détectable en amont de la complication, par échographie-doppler trans crânien (EDTC).[xxi,xxii] Celui-ci mesure les vitesses de circulation dans les artères du polygone de Willis et la carotide interne, y compris cervicale. En cas de vitesses pathologiques > 2m/sec, un programme transfusionnel devra être mis en place ayant pour objectif de maintenir une HbS <30% et une hémoglobine entre 9-11 g/dl.
Les AVC sont ischémiques dans 75% des cas et surviennent à un âge jeune, tandis que les AVC hémorragiques surviennent plutôt à l'âge adolescent. Les facteurs de risque connus sont une hémoglobine de base < 7g/dL, une hypertension artérielle, un antécédent d'accident ischémique transitoire, de syndrome thoracique aigu, et une hypoxie nocturne. [xxiii]
Le risque de récidive est de 67% dans les 12-24 mois après un premier épisode non traité. La morbidité avec séquelles motrices concerne environ un tiers des patients, alors que les séquelles cognitives sont très fréquentes.
Les infarctus silencieux sont retrouvés dès la première année de vie et ont une incidence qui augmente avec le temps sans atteindre de plateau. L'IRM permet de détecter ces infarctus silencieux définis par un hypersignal FLAIR > 3 mm avec un examen neurologique normal. Ils constituent un facteur de risque d'AVC constitué symptomatique et sont à l'origine d'un handicap cognitif.[xxiv]
Une IRM de dépistage (comportant une séquence angio-IRM) est pour certains recommandée dès l'entrée en école élémentaire, correspondant à l'âge auquel cet examen peut être pratiqué en l'absence de sédation.

- Cholécystite:

La lithiase biliaire, dépistée par un suivi échographique annuel à partir de 3 ans est secondaire à l'hémolyse chronique à l'origine de lithiase pigmentaire. La lithiase biliaire peut se compliquer de cholécystite.

- Priapisme:

Celui-ci peut survenir dès la petite enfance et doit être pris en charge en urgence par une équipe spécialisée.
Les facteurs déclenchant sont la fatigue, le coucher tardif, l'infection, le traumatisme, la prise d'alcool ou de drogues illicites, de testostérone, ou de psychotropes.
Un traitement préventif secondaire par étiléfrine par voie orale est recommandé à la dose de 0,5 mg/kg/j (hors AMM non validé par l'ANSM). Il est à poursuivre au moins un mois et peut être arrêté en l'absence de récidive.[xxv]

- Infection locale ou systémique:

L' asplénie fonctionnelle présente chez les patients porteurs de SDM et particulièrement dans les formes SS ou S/β°-thalassémqiues, engendre une susceptibilité accrue aux germes encapsulés (S.pneumoniae, N.meningitidis, H.influenzae).
Ces patients sont donc à haut risque d'infection bactérienne invasive, à germe encapsulé mais également à Staphylococcus aureus ou Escherischia Coli.
Les patients atteints de SDM ont un risque plus élevé d'infection respiratoire basse et de septicémie.[xxvi] L'atteinte vasculaire tissulaire et osseuse (nécrose) peut être le siège de surinfection.

- Ostéo-arthrite infectieuse:

  La susceptibilité infectieuse associée à des troubles de la vascularisation micro-capillaire prédispose à un haut risque d'infection articulaire et osseuse.

  La CVO peut être difficile à différencier d'un tableau d'ostéomyélite aiguë. Chez l'enfant atteint de drépanocytose, les germes en cause les plus fréquents sont les S*almonelles, Streptocoque pneumoniae, Staphylocoque aureus*.

2.2. Complications Chroniques:

- Anémie hémolytique chronique:

Elle est présente dès les premiers mois de vie. Il s'agit d'une anémie normocytaire normochrome régénérative avec bilirubine libre élevée, et haptoglobine basse.
La supplémentation systématique en acide folique permet d'éviter une carence qui freinerait d'autant l'érythropoïèse.

- Cardiaque:

Secondaire à l'anémie hémolytique chronique compensée, une insuffisance cardiaque associée à une hypertrophie ventriculaire gauche peuvent se développer avec l'âge justifiant un suivi échographique annuel.

- Hémochromatose post-transfusionnelle:

L'importance de la surcharge en fer est corrélée au volume total transfusé et peut être estimée en mesurant la ferritine sérique et par IRM hépatique et cardiaque.

- Ophtalmologique:

La drépanocytose augmente le risque de rétinopathie proliférative, d'hémorragie vitréenne, de décollement de rétine, justifiant un examen ophtalmologique annuel à partir de 6 ans pour les patients SC et de 10 ans pour les patients SS ou S/β°-thalassémiques.

- Complications rénales:
- Hyposthénurie, énurésie: pouvant être responsable de déshydratation.
- Hématurie: celle-ci peut être la conséquence d'une tuberculose, d'une bilharziose rénale, d'une nécrose papillaire, d'une lithiase du rein ou des voies urinaires, d'une thrombose des vaisseaux du rein, exceptionnellement d'un carcinome médullaire rénal.

- Insuffisance rénale chronique par atteinte glomérulaire: rare chez l'enfant, son incidence augmente avec l'âge. Elle est dépistée tous les ans par la recherche de microalbuminurie.

- Ulcère de jambe:

Exceptionnelle chez l'enfant, l'ulcère est secondaire à l'atteinte micro-vasculaire de la drépanocytose.

- Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale ou humérale:

Il s'agit de la première cause d'ostéonécrose de la tête fémorale chez l'enfant. Environ la moitié des patients ayant un SDM développent une ostéonécrose épiphysaire à l'âge de 35 ans. L'ostéonécrose aseptique (ONA) peut se manifester par des douleurs et une limitation des mouvements, mais dans 30 à 50 % des cas, elle n'a pas de manifestation clinique. L'âge moyen de survenue est de 12 ans. Il est recommandé de faire une première radiographie de bassin de face et de profil à 6 ans.

- Immunologique:

L'asplénie fonctionnelle entraîne un déficit immunitaire inné et est à l'origine de la susceptibilité infectieuse notamment aux germes encapsulés. Il a également été décrit un déficit de la voie du complément. D'autres anomalies ont pu être décrites, notamment concernant l'immunité cellulaire, la concentration d'Immunoglobulines, la fonction leucocytaire, responsables d'une inadéquation de réponse aux agents infectieux.[xxvii]

Partie 2:
Evolution de la prise en charge des SDM dans le temps et dans l'espace:

Le Tableau 1 résume les modifications importantes de la prise en charge de SDM

Chapitre 1 : Evolution au niveau du diagnostic : le dépistage national

1.1. Dépistage néonatal national ciblé:

La drépanocytose est aujourd'hui la maladie génétique dépistée à la naissance la plus fréquente en France (350-400 naissances par an). Son pronostic est en effet nettement amélioré par une prise en charge multidisciplinaire précoce et une prévention des complications, ce qui a justifié l'instauration du dépistage néonatal ciblé en France.
Le dépistage néonatal a d'abord été instauré en Guadeloupe et en Martinique en 1983 puis a été généralisé à l'ensemble du territoire français depuis l'an 2000, avec un dépistage proposé à la maternité par les sages-femmes, en l'incluant au test de Guthrie à J3. Celui-ci concerne désormais 5 maladies : Phénylcétonurie (PCU), Hypothyroïdie congénitale (HC), Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS), Drépanocytose (SDM) et Mucoviscidose (CF).
Le dépistage de la drépanocytose reste actuellement ciblé chez les nouveau-nés dont les parents sont originaires de pays ou de régions à forte prévalence de la maladie (Afrique sub-saharienne, Antilles, Afrique du Nord, Bassin Méditerranéen). Celui-ci reste systématique pour toutes les naissances dans les DROM et Mayotte.[xxviii]

La technique initiale pour le dépistage peut être une Iso-électrofocalisation Perkin Elmer ou une chromatographie liquide haute performance (HPLC, Biorad) ou encore l'electrophorèse capillaire Sebia.[xxix] La technique de confirmation de la mutation doit cependant être différente de celle utilisée en première intention.

En 2015, sur 809 078 naissances, 335 360 nouveau-nés ont bénéficié d'un dépistage ciblé de la drépanocytose (soit 41.4% des nouveau-nés) dont 39 409 naissances en outre-mer. Sur les 295 951 naissances dépistées en métropole, 387 cas ont été diagnostiqués (soit une fréquence de 1/765 sur la population d'enfants dépistés).
Rapportée à la population générale, la fréquence de la drépanocytose en 2015 était de 1 / 1 969 ([IC95 % :1/2 186; 1/1 790]). Il s'agit de fait de la maladie dépistée la plus fréquente en France.

Pour 466 enfants diagnostiqués porteurs d'un SDM (sur l'ensemble du territoire), 10 038 enfants sont diagnostiqués hétérozygotes pour la mutation, soit 1/33 enfant dépisté.
En métropole, la majorité des enfants atteints de SDM sont en Ile-de-France (61.5%). La répartition géographique est très variable d'une région à une autre (Figure 1 et 2).

Le pourcentage de la population ciblée en métropole est passé de 27 % en 2006 à 38.85 % en 2015. Cependant le taux d'hétérozygotes, c'est-à-dire de porteurs sains, reste stable à 1/37 nouveau-nés ciblés, ce qui est un indicateur de ciblage correct. L'incidence globale depuis le début du programme de dépistage, de 1995 à 2015 est restée stable au fil des ans. Elle est en France métropolitaine de 1 / 789 de la population dépistée, c'est-à-dire 5272 malades sur environ 4.1 millions de nouveau-nés testés.[xxx]

Concernant l'impact du dépistage néonatal sur la mortalité de la drépanocytose, une étude menée en Californie de 1975 à 1985 a montré que la létalité après implémentation du dépistage était de 1,8% en comparaison à 8% avant dépistage.xxxi

En France métropolitaine, en 1996, une étude pilote d'efficacité et de faisabilité du dépistage néonatal a permis de montrer une baisse de la morbidité, mais n'a pas pu comparer la mortalité entre les deux périodes.xxxii

1.2. Dépistage pré-natal:

Tout couple à risque de transmission de SDM sévère (SS ou $S\beta_0$) doit bénéficier d'un conseil génétique afin d'accéder, le cas échéant, au diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

Chapitre 2 : Evolution de la prise en charge thérapeutique:

2.1. Préventive :

- Antibioprophylaxie:

L'efficacité de l'antibioprophylaxie anti-pneumococcique a été démontrée par l'étude de Gaston et al qui montrait une réduction de 84% du nombre d'infections invasives et de décès à S.pneumonia chez les nourrissons traités par rapport à des nourrissons non traités.[xxxiii]
Une antibioprophylaxie antipneumococcique par pénicilline V est donc recommandée chez l'enfant drépanocytaire [xxxiv]:

- à partir de l'âge de 2 mois jusqu'à l'âge d'au moins 5 ans ;
- à la posologie de 100 000 UI/kg/jour jusqu'à 10 kg, puis 50 000 UI/kg/jour au-delà de 10 kg sans dépasser 2 millions par jour ; en deux ou trois prises.

Il n'y pas de recommandations actuelles concernant l'âge d'arrêt de l'antibioprophylaxie.

- Vaccination:

La vaccination, notamment anti pneumococcique, a également démontré un impact notable sur la diminution de la mortalité et la morbidité d'origine infectieuse.
Il est actuellement recommandé de suivre le calendrier vaccinal habituel de l'enfant et de compléter avec certains vaccins [xxxv] :

- Le vaccin antipneumococcique conjugué est aujourd'hui intégré au calendrier vaccinal habituel. A partir de 2003, le vaccin à 7 valences était recommandé spécifiquement chez l'enfant drépanocytaire, remplacé par le vaccin conjugué à 13 valences à partir de 2010. Le vaccin polyosidique à 23 valences est recommandé depuis 1992 chez les enfants drépanocytaires de plus de 2 ans avec un rappel 5 ans après ;
- antigrippal annuel en période hivernale, à partir de 6 mois ;
- antiméningococcique: vaccin conjugué C, vaccin polysaccharidique tétravalent A,C,Y,W135 et le vaccin contre le Méningocoque B ;
- anti-hépatite A à partir de 1 an pour les voyageurs en zone d'endémie (non remboursé) ;
- antityphoïdique à partir de 2 ans pour les voyageurs en zone d'endémie (non remboursé).

2.2. Suivi multidisciplinaire régulier:

Selon les recommandations françaises 2010 [xxxvi] :
Les enfants atteints de drépanocytose doivent être suivis par un réseau de médecins associant des médecins de proximité et un centre de référence ou de compétence.

Ce suivi débute par une première consultation de confirmation diagnostique et détermination du génotype[xxxvii]

- Rythme du suivi médical et thérapeutique:

En dehors du suivi pédiatrique d'un enfant, un suivi clinique trimestriel est recommandé[xxxviii].

- Suivi Paramédical:

Un bilan annuel souvent au cours d'un hôpital de jour est recommandé pour dépister et traiter précocement certaines complications spécifiques de la maladie comprenant notamment: [xxxix]

- un bilan biologique
- à partir de 12-18 mois : une échographie-doppler transcrânienne chez les enfants SS et S/β° -thalassémique.
- à partir de 3 ans: une échographie abdominale, une radiographie de thorax ;
- à partir de 6 ans : une radiographie de bassin initiale, à répéter en fonction de la clinique, une échographie cardiaque avec mesure des pressions artérielles pulmonaires ;
- à partir de 6 ans chez les enfants SC et 10 ans chez les enfants SS: un bilan ophtalmologique avec un ophtalmologiste expert en pathologie rétinienne qui posera l'indication d'une éventuelle angiographie rétinienne ;
- à partir de 6 ans, épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) à répéter en fonction de la clinique.

L'éducation des familles est également un point clé de la prise en charge des patients atteints de SDM, celle-ci ayant contribué à la diminution du taux de mortalité pédiatrique, notamment concernant les décès par séquestration splénique aiguë .[xl] L'éducation thérapeutique inclut notamment l'explication de la maladie, l'apprentissage des signes devant faire consulter en urgence (pâleur, asthénie, taille de rate), l'organisation des soins, la justification des traitements, les options thérapeutiques.

- Prévention des évènements neuro-vasculaires:

La prévention de la vasculopathie cérébrale repose depuis une vingtaine d'années sur la pratique systématique annuelle de l'écho-doppler transcrânien chez les patients SS et S/β° -thalassémiques
En cas de vitesses normales (<1,7 m/sec), la surveillance est annuelle. En cas de vitesses limites (1,7-1,99 m/sec), la surveillance doit être intensifiée. [xli] En cas de vitesses pathologiques > 2m/sec, un programme transfusionnel devra être mis en place ayant pour objectif de maintenir une HbS <30% et une hémoglobine entre 9-11 g/dl.
Le cuttoff de 170cm/sec a pu être établi en comparant les différentes vitesses mesurées au nombre de cas d'AVC, avec pour une vitesse à 170cm/sec une meilleure sensibilité (86%) et spécificité (91%) du test, et un risque relatif de survenue d'AVC de 44 dans la cohorte d'enfants suivis.[xlii]
La stratégie préventive transfusionnelle (étude STOP I)[xliii] a démontré une réduction du risque d'un premier AVC de 90%.

De fait, depuis la mise en place de dépistage actif, le taux d'AVC a nettement diminué. Il est passé, dans une étude Californienne, de 0.88/100 personnes-années entre 1991-1998 à 0.17/100 personnes-années après 2000 ($p<0.005$).[xliv]
En France, l'équipe pédiatrique de Créteil, a également rapporté l'efficacité d'une stratégie préventive sur 217 enfants dépistés entre 1988 et 2007: cette étude monocentrique retrouve d'excellents résultats dans la prévention des AVC : probabilité de survenue d'un AVC à 18 ans pour les enfants SS et S-Bêta0 de 1.9%.[xlv]

A l'arrêt du programme transfusionnel pour DTC pathologique (vitesses normalisées et absence d'anomalie à l'Angio-IRM) il existe un risque de récidive de DTC pathologique et d'AVC.[xlvi], risque actuellement contrôlé par un relai de traitement par hydroxycarbamide.[xlvii]
Aucune stratégie préventive d'infarctus silencieux n'est cependant actuellement validée ou recommandée.

2.3. Evolution des options thérapeutiques:

- Hydroxycarbamide ou hydroxyurée:

L'Hydroxycarbamide, habituellement utilisé dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs, a fait d'objet de premiers essais clinique lorsque sa capacité à induire la production d'hémoglobine F a été découverte.[xlviiixlixl]
L'intérêt de l'induction de production d'hémoglobine F afin d'inhiber la polymérisation de l'hémoglobine S a été constaté initialement chez des patients bédouins originaires d'Arabie Saoudite et certaines ethnies en Inde, car il s'agissait de patients homozygotes SS avec un fort taux d'HbF et une faible symptomatologie clinique.
De là, une étude aux Etats-Unis a pu démontrer que la fréquence des épisodes douloureux était inversement corrélée à la concentration intra globulaire en HbF.[li]
Une étude de cohorte multicentrique nationale suivant 299 patients adultes traités pendant 2 ans par Hydroxyurée a permis de démontrer sa faible toxicité, mais aussi son efficacité (significative dès 4 mois de traitement) tant sur la fréquence (diminution de 44%) et l'intensité des crises douloureuses, que sur la diminution de l'incidence des syndromes thoraciques aigus et la nécessité transfusionnelle.[liiliii] Cette efficacité clinique était telle que l'étude a été arrêtée prématurément.

En ce qui concerne les effets indésirables, la toxicité hématologique (notamment neutropénie, thrombopénie) est attendue et dose dépendante, compte tenu de l'effet myélo-supresseur du médicament. La toxicité sur la spermatogénèse, dont la réversibilité n'est pas totalement établie, notamment en cas d'initiation de traitement chez le garçon pré pubère, demeure un frein à la prescription et à l'observance.[livlv]
Ce traitement nécessite une contraception efficace chez la femme en âge de procréer en raison du risque possible de tératogénicité.[lvilvii]
Concernant la toxicité à long terme de l'Hydroxyurée, les risques carcinogènes sont théoriquement possibles mais peu de données ont été rapportées à ce jour.[lviiilixlxlxi]

D'autres approches font également l'objet de recherche et de développement : Erythropoïétine[lxii], agent inhibiteur de la polymérisation[lxiii], réduction de la concentration intracellulaire en hémoglobine.[lxiv]

L'AMM et les indications consensuelles de l'hydroxycarbamide en France sont la survenue de plus de trois crises vaso-occlusives hospitalisées par an et/ou de plus de deux syndromes thoraciques aigus chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans. On propose aussi ce traitement aux patients souffrant d'une anémie sévère, hors AMM (Hb < 6 g/dl ou < 7 g/dl avec mauvaise tolérance clinique ou fonctionnelle). [lxv] Les indications hors AMM s'élargissent avec le temps, par exemple en relai du programme transfusionnel pour DTC pathologique en l'absence de vasculopathie en angiographie par résonance magnétique.

- Echanges Transfusionnels:[lxvi]

Ils sont recommandés dans certaines situations, ponctuellement ou au long cours:

- en urgence en cas d'AVC pour baisser le taux d'HbS < 30 %
- crise douloureuse hyperalgique résistante à la morphine ou syndrome thoracique aigu avec un taux d'hémoglobine > 9 g/dl et/ou s'il existe une défaillance viscérale associée ;
- préparation à une anesthésie générale prolongée pour obtenir un taux d'HbS ≤ 40 % (un geste transfusionnel n'est donc pas recommandé avant une pose d'aérateurs transtympaniques, une adénoïdectomie, une cure de hernie, une circoncision) ;
- priapisme résistant à l'injection d'étiléfrine et au drainage.
- en prévention primaire ou secondaire d'AVC. Les objectifs prétransfusionnels sont d'obtenir un taux inférieur ou égal à 30 % d'HbS en prétransfusionnel. Les objectifs post transfusionnels sont le maintien d'un taux d'hémoglobine < 11 g/dl et/ou d'un hématocrite < 36 % pour éviter une situation d'hyperviscosité sanguine potentiellement source de complications.
- en cas d'échec de l'hydroxycarbamide défini par la récidive d'un syndrome thoracique aigu ou de crises vaso-occlusives malgré une bonne observance du traitement.

- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques:

Celle-ci constitue le seul traitement curatif de la drépanocytose.
Elle est proposée en cas de donneur géno-identique dans la fratrie. Les indications consensuelles sont : en cas d'AIT, d'AVC ou lorsque le risque d'AVC est élevé (vitesses > 2m/sec), ou suite à des CVO et/ou STA récidivants malgré un traitement par hydroxycarbamide bien conduit.
L'indication est discutée avec une équipe pluridisciplinaire au cas par cas, notamment dans des indications moins consensuelles. Le taux de réussite est actuellement évalué à 95% avec 3% de risque de retour à la maladie initiale et 2% de risque de GVH.[lxvii]

Chapitre 3 : Epidémiologie et mortalité dans les pays en développement.

Les données de mortalité sont résumées dans le Tableau 2.
On peut estimer l'incidence mondiale de la drépanocytose entre 300 000 - 500 000 naissances annuellement, réparties dans 193 pays, avec 75% des naissances en Afrique.[lxviiilxixlxx]

D'après un rapport de l'OMS, la drépanocytose serait responsable de 9% des décès (jusqu'à 15% dans des pays d'Afrique de l'ouest) chez les moins de cinq ans, notamment par cause infectieuse.[lxxi]
D'après une estimation par modélisation publiée en 2008, la contribution de la drépanocytose dans les causes de mortalité des moins de 5 ans est estimée à 3,4% dans le monde et 6,4% en Afrique.[lxxii]
En l'absence de diagnostic et de traitement préventif précoce, le taux de mortalité pendant les 5 premières années de vie est estimé à 80% dans les pays en développement.[lxxiii]

Dans une étude menée en Jamaïque dans les années 1970, où le dépistage néonatal ainsi que des mesures de prophylaxie simple dans un pays à ressources limitée étaient appliqués, la létalité était estimée à 19% et les causes principales de mortalité étaient la septicémie, le STA et la SSA.[lxxiv]
La première cause de décès passé 10 ans était le STA, associé à des complications chroniques (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, vasculopathie cérébrale), d'après une étude parue en 1982.[lxxv]

La Tanzanie, quatrième pays de prévalence de la drépanocytose et l'un des 20 pays ayant les plus forts taux de mortalité, a réussi à baisser de 57% la mortalité des moins de 5 ans en diminuant les causes infectieuses.[lxxvi] D'après les dernières recommandations OMS, l'effort de santé publique devrait s'orienter vers les maladies non transmissibles passé le seuil de 50%. En 2011, le taux de mortalité de la drépanocytose en Tanzanie était estimé à 1,9 / 100 patients-années.[lxxvii]

Chapitre 4: Mortalité dans les pays du nord :

Les données de mortalité sont résumées dans le Tableau 2.

Par contraste avec les pays en développement, l'espérance de vie des patients drépanocytaires a spectaculairement progressé depuis les années 1960.
En 1973, Une étude sur autopsie aux Etats-Unis estimait la médiane de survie à 14,3 ans, avec 30% des décès survenus avant 5 ans.[lxxviii] En l'absence de diagnostic établi et de prise en charge préventive, les 2 causes principales de décès étaient les infections invasives à Pneumocoque et l'anémie aigüe par séquestration splénique aigüe.[lxxix]
Dans les années 1980, le pic d'incidence des décès pédiatriques se situait entre 6 mois et 3 ans avec, en cause principale, les infections.[lxxx]
A la fin des années 1980, 85% des patients SS et 95% des patients SC survivaient au-delà de 20 ans.[lxxxi]
Dans les années 1990, la médiane de survie avait encore reculé : 42 ans pour les hommes et 48 ans pour les femmes dans une étude de cohorte prospective aux Etats Unis portant sur des sujets de génotype SS ou S béta° (1978-1988).[lxxxii] La survie des patients SC était supérieure à celle des patients SS : 60 ans chez les hommes et 68 ans chez les femmes. La symptomatologie clinique avec complications chroniques, et le taux d'HbF faibles étaient des facteurs de risque de mortalité accrus.
Plusieurs études contemporaines montraient que la mortalité des enfants drépanocytaires restait essentiellement liée aux infections à S. pneumoniae et aux séquestrations spléniques[lxxxiii,,,lxxxiv,lxxxv], avec un pic de mortalité entre 1 et 4 ans.[lxxxvi,, lxxxvii,lxxxviii]
Les infections invasives bactériennes représentaient 20-40% de la mortalité avant 10 ans, 6% après.[lxxxix] De plus, les AVC avaient un taux de létalité de 15%.

Dans une étude nord-américaine de la période 1999 -2009 s'appuyant sur le registre national des décès, le taux de mortalité chez les patients drépanocytaires était de 0,2/100 000 patients-années, et de 1,3/100 000 patients-années lorsque le taux était ajusté à la population afro-américaine. Les données marquantes étaient la baisse de la mortalité liée à la drépanocytose chez les 1-4 ans, et l'absence de décès par infection à Pneumocoque à cet âge là à partir de 2004. Le pic de mortalité reculait et se situait entre 25 et 54 ans. Les principales causes de décès étaient cardiovasculaires (31,6%) et respiratoires (28,1%). Les causes infectieuses étaient diminuées à 14,4%, et les décès secondaires à un AVC avaient reculé de 75% suite à l'instauration de protocole transfusionnels en cas de vasculopathie cérébrale dépistée. Dans cette étude, 10% des patients étaient décédés au domicile, les autres étaient décédés à l'arrivée aux urgences ou peu de temps après. De plus, le taux de mortalité était significativement supérieur en zone rurale, pouvant refléter la difficulté d'accès aux soins.[xc]

Dans une étude de cohorte nord-américaine, qui reprend et analyse la mortalité chez les drépanocytaires dépistés en période néonatale sur trois périodes s'échelonnant

de 1983 à 2000, la létalité (nombre de décédés rapporté au nombre d'enfants suivis dans la cohorte) était de 3.4% avec un taux de mortalité de 0,52/100 patients-années chez les SS et SB° (incidence cumulative sur la période d'étude). Ce taux diminuait significativement sur les trois périodes: 0,67/100 patients-années en 1983, 0,37/100 patients-année sur la période 1983-1991, et 0,15/100 patients-années sur la dernière période 1991-2000. Les principales causes de décès étaient le STA, la défaillance multi-viscérale, le sepsis à Pneumocoque, ou des causes multifactorielles. Concernant les patients SC et SB+, les causes de décès étaient pour la plupart sans lien avec la drépanocytose. L'âge médian de décès s'était décalé entre 1983-1999 et 2000-2007 passant de 3 ans à 17,1 ans. Ce décalage était attribué par les auteurs à l'apport de la vaccination anti-pneumococcique et anti-haemophilus.[xci]

En Europe, dans une étude de cohorte de l' Est de Londres reprenant tous les enfants dépistés pour un SDM entre 1982 et 2005, le taux de mortalité était estimé à 0,13/100 patients-années, avec un âge médian au décès de 7,8 ans (6 -22). La majorité des enfants étaient de génotype SS et avaient des complications plus fréquentes et plus précoces que les enfants de génotype SC. Parmi les causes de décès (4 décès sur une cohorte de 250 patients), deux sont décédés de complications secondaires à une malformation congénitale, un de STA à 6 ans, et un d'AVC hémorragique à 22 ans. Cependant 2,6% des enfants étaient perdus de vus, ce qui a pu entrainer une sous-estimation de la morbidité et la mortalité dans cette cohorte.[xcii]

Dans une étude menée au Danemark de 1985 à 2007 (date de mise en place du dépistage néonatal), le taux de mortalité de la drépanocytose était de 0,27/100 patients-année, avec un taux de survie de 97,3% à 18 ans. L'âge médian au décès passait de 2,6 ans sur la période 1985-2000 à 27,2 ans de 2000 à 2007. Les principales causes de décès étaient infectieuses (sepsis et méningites, à Pneumocoque et Haemophilus avant la vaccination), et neurovasculaires. Tous les décès étaient liés à la drépanocytose. De plus, tous les décès avant 3 ans étaient de cause infectieuse et la plupart chez des enfants non diagnostiqués. Ces décès auraient donc pu être évités par un dépistage néonatal et la mise en route d'une antibioprophylaxie.[xciii] La mortalité dans les dernières années de l'étude survenait toujours après 18 ans, ce décalage pouvant s'expliquer par l'apport des vaccinations, l'amélioration du système de santé, la prévention neurovasculaire par les DTC, et l'apport de nouvelles thérapeutiques (Hydroxycarbamide, programmes transfusionnels).

En France, concernant la population adulte, la première cause de complication aiguë et la première cause de mortalité est cardio-vasculaire.[xciv] La médiane d'âge au décès est passée en France de 21,5 ans à 35,1 ans entre 1979-1994 et 1995-2010.[xcv] Dans la population pédiatrique, une étude reprenant les registres de mortalité entre 1979 et 2004 sur tout le territoire (DOM à partir de 1981), a retrouvé 246 décès chez les 0-18 ans, dont au moins 68,7% avaient un lien avec la drépanocytose. Plus de la moitié des décès survenait avant 5 ans, majoritairement pendant la première année de vie. Le nombre de décès annuels chez les 0-18 ans augmentait entre 1979 et 2004, avec à partir de 1991 environ 10 décès pédiatriques annuels.[xcvi] Cette augmentation peut s'expliquer par l'augmentation conjointe de la prévalence de la drépanocytose en France.

Une baisse de la mortalité chez l'enfant de moins de 5 ans est observée en France, de manière similaire aux études européennes, passant de 1,68/10^6 sur la période 1991-1995 à 0,89/10^6 sur la période 2006- 2010.

Dans les pays du Nord, et notamment en France, cette diminution majeure de la mortalité à l'âge pédiatrique est sans conteste attribuable à la mise en place de mesures successive de prévention, de soin et de diagnostic: l'antibioprophylaxie par Pénicilline V vers 1986[xcvii], le dépistage des complications neuro vasculaires par EDTC vers le milieu des années 90, le programme de dépistage néonatal ciblé nationalisé depuis 2000, l'intensification thérapeutique (par Hydroxycarbamide, programmes transfusionnels, greffe de cellules souches hématopoïétiques), la mise en place de Centres de Référence et des Centres de Compétence en 2005[xcviii], et enfin l'instauration de protocoles nationaux de prise en charge médicale.[xcixccciciiciii]

Partie 3: Objectifs de l'étude:

Le dépistage néonatal d'une maladie, générant une anxiété ainsi que des procédures médicales pour les familles, se justifie dès lors que l'on peut en attendre un bénéfice supérieur à son coût, c'est à dire si les mesures préventives mises en œuvre réduisent sa morbidité et sa mortalité.

L'objectif principal de cette étude observationnelle et rétrospective était de recenser le nombre de décès d'enfant atteints de SDM en France métropolitaine sur la période 2000 - 2015, c'est à dire après la date de mise en place du dépistage néonatal ciblé systématisé, afin d'en mesurer l'impact .

Les objectifs secondaires étaient d'analyser les causes de décès, l'imputabilité à la maladie, les facteurs psycho-sociaux ayant pu avoir un impact sur les décès (notamment le délai de consultation, l'accessibilité aux soins, le délai de prise en charge, l'inobservance…).

Partie 4: Méthodologie de l'étude:

Chapitre 1: Identification des cas:

A partir de l'annuaire et d'une liste de diffusion de la filière MCGRE (Maladies Constitutionnelles des Globules Rouges et de l'Erythropoïèse), chaque centre de référence et de compétence en métropole a été contacté par courriel ou téléphone, avec une demande de notification anonymisée des cas d'enfants (<18 ans) atteints de SDM décédés en France métropolitaine entre 2000 et 2015.
De multiples relances ont été faites jusqu'à l'obtention, hormis pour un centre, d'une réponse de tous les centres contactés.
L'exhaustivité des cas de décès a été vérifiée en comparant le nombre total de décès à celui déclaré au Registre national des décès (CépiDc). Afin de restreindre la recherche aux patients atteints de SDM (double hétérozygote ou homozygote), nous avons utilisé le code CIM10 « syndrome drépanocytaire majeur ». Ont été sélectionnés les certificats de décès avec SDM en cause principale ou cause associée.

Chapitre 2: Sélection des patients:

Tous les dossiers médicaux des patients ont été analysés individuellement dans chaque centre.

Chapitre 3: Recueil de données:

Les données anonymisées, recueillies sur une base de donnée standardisée, relevaient le génotype et la date de diagnostic du SDM, les complications et les traitements liés à la maladie, les caractéristiques des patients telles que le mois et l'année de naissance, la date d'arrivée en France si naissance à l'étranger, le statut vaccinal, la date de dernier suivi, la cause principale de décès, le centre de suivi, l'observance, les voyages à l'étranger.
Les données relevées ne reprenaient que les informations notifiées dans les dossiers.

Les causes principales de décès ont été classées après une double analyse indépendante dans les catégories suivantes : cause non liée à la drépanocytose ou cause inconnue ou cause liée à la drépanocytose : infectieuse, hématologique, cardio-pulmonaire, neurologique.

En cas de données manquantes sur la cause de décès, celui-ci était classé en cause inconnue.

L'imputabilité des décès (ou non) à la drépanocytose a été discutée par deux personnes indépendantes. La différence entre comorbidité et causalité n'était pas toujours facile à établir avec certitude. Lorsqu'une anémie (Hb< 7 g/dL) était rapportée, quelle que soit la cause de consultation lors du décès, la cause du décès était attribuée comme imputable à la drépanocytose.

La cause principale de décès a été définie comme la première cause ayant mené au décès.
Une cause infectieuse était retenue en cas de fièvre, de signes d'infection systémique et a fortiori en cas de prélèvement bactériologique positif
Une cause neurologique était retenue en cas d'AVC défini par un tableau neurologique clinique évocateur associé à une imagerie (TDM ou IRM) en faveur.
Les causes hématologiques, comprenaient le diagnostic d'anémie et principalement le diagnostic de séquestration splénique aiguë.
Les causes cardio-pulmonaires ont été définies par des arrêts cardio-respiratoires primaires ou des syndromes thoraciques aigus (désaturation < 92% associé à une image radiologique compatible).

Concernant le délai de consultation avant le décès:
Le délai du premier contact médical a été évalué en heure(s) si l'information était notée dans le dossier médical.
Le retard à la prise en charge a été évalué par deux personnes indépendantes et défini, pour un retard à la consultation par la famille ou un délai de prise en charge par les équipes médicales, comme tout délai ou attitude ayant pu aggraver le pronostic vital du patient.

Concernant l'observance, toute inobservance clinique (consultations), paraclinique (examens de surveillance), ou thérapeutique était relevée lorsqu'elle était clairement notifiée dans les dossiers.
Concernant l'observance au schéma vaccinal recommandé, celle-ci a pris en compte l'évolution des différentes recommandations en fonction du temps et notamment la commercialisation du PCV13 en 2010.

Les décès évitables ont été établis en considérant les décès dont le retard à la prise en charge et/ou l'inobservance notifiés dans le dossier avaient pu avoir un impact sur le pronostic.

Les conditions socio-économiques, le contexte psychologique, culturel, la maîtrise du français sont des données qui ont été relevées lorsqu'elles étaient disponibles dans les dossiers (date d'arrivée en France, emploi, sécurité sociale, famille monoparentale, fratrie, nombre d'enfants atteints de SDM, scolarisation et niveau scolaire, compréhension du français par les parents et l'enfant).

Toute donnée non retrouvée dans les dossiers sources était codée comme donnée manquante.

Chapitre 4: Analyses statistiques:

Les analyses descriptives et statistiques ont été effectuées sur les logiciels Excel et STATA15.1.
Les valeurs statistiques ont été quantifiées en nombre et pourcentage.

Le calcul du taux de létalité: (nombre de décédés / nombre de patients) n'a pas été possible du fait de l'absence de registre national pouvant établir un dénominateur précis et certain.

Le taux de létalité sur la période 2000 et 2015 a été estimé en calculant le nombre de décédés entre 2000 et 2015 sur le nombre d'enfants dépistés à la naissance sur cette période.
Le taux de mortalité pédiatrique global a été calculé comme le rapport du nombre de décédés rapporté à la population française de moins de 19 ans (nombre de personnes de moins de 19 ans recensés par année en France) exprimé en personnes-années.[civ]
Le taux de mortalité chez les patients nés et décédés durant la période 2000-2015 a été calculé comme le rapport du nombre de décédés rapporté à la population à risque sur cette période donnée, exprimé en personnes-années.
Afin de pouvoir estimer ce taux, une cohorte virtuelle a été reconstituée en prenant toutes les naissances dépistées entre 2000 et 2015. Le nombre de personnes-années entre 2000 et 2015 a donc été établi en prenant le nombre d'enfants diagnostiqués à la naissance par année en soustrayant le nombre de décédé(s).
Cette estimation n'a donc pas pris en compte les enfants nés hors métropole et arrivés en France sur cette période.
Le taux de mortalité des moins de 5 ans chez les patients nés et décédés durant la période 2000-2015 a été calculé avec les mêmes critères que ci-dessus (nombre d'enfants décédés de moins de 5 ans /rapporté au nombre d'enfants de moins de 5 ans sur cette période d'étude exprimé en personnes-années).

Partie 5: Résultats

Description de la cohorte de patients:

Chapitre 1: Résultats généraux:

1.1. Nombre de décès sur la période d'étude:

Les principaux résultats sont résumés dans la Figure 3

Un total de 93 cas d'enfants diagnostiqués avec un syndrome drépanocytaire majeur et décédés entre le 01/01/2000 et le 31/12/2015 ont été notifiés par les Centres de Référence et de Compétence. 16 patients ont été exclus : 3 étaient âgés de plus de 18 ans au moment du décès, 5 étaient décédés avant 2000 ou après 2015, 3 patients étaient suivis à l'étranger ou hors métropole et un patient n'avait pas de SDM. Quatre dossiers de patients décédés notifiés n'ont pas été retrouvés dans les centres de suivi/décès et n'ont pas pu être analysés. Au total, 77 dossiers ont été analysés dans cette étude.

Pendant la même période, le nombre de cas de décès pédiatriques dans le registre national des décès (CEPIDC) avec comme codage principal ou associé syndrome drépanocytaire majeur selon le thesaurus CIM10 était de 81.

1.2. Taux de mortalité:

Pendant la période d'étude, le nombre de nouveau-nés diagnostiqués avec un syndrome drépanocytaire majeur suite au dépistage néonatal était de 3760 (bilan AFDPHE 2015). Le taux de létalité de la drépanocytose entre 0 et 15 ans sur la période 2000 -2015 en France métropolitaine (nombre de décédés / nombre de patients) était de 1,27% (59 patients nés et décédés entre 2000 et 2015/4682). Ce chiffre, ne prend toutefois pas en compte les enfants drépanocytaires nés à l'étranger et arrivés en France métropolitaine sur cette période.

Le taux de mortalité annuel pédiatrique de la drépanocytose rapporté à la population française (nombre de personnes de moins de 19 ans recensés annuellement en France[cv]) a augmenté de 0,13 à 0,76 / 10^6 enfants entre 2000 et 2015. Ce taux est en augmentation progressive avec une nette augmentation en 2015 (12 décès recensés) mais celle-ci est non significative (p=0,235) (Figure 4 et Tableau 3).

Le taux de mortalité parmi les patients nés et décédés durant la période 2000-2015) est de 0,167 pour 100 personnes-années (IC95%: 0,1273-0,2157) et stable durant la période d'étude.

Le taux de mortalité des moins de 5 ans parmi les patients nés et décédés durant la période 2000-2015 est de 0,179 pour 100 personnes-années (IC95%: 0,1279-0,2438) et stable durant la période d'étude.

1.3. Age au décès:

L'âge médian au décès était de 43,5 mois (0-215) soit 3 ans et 7 mois. La moyenne était de 65 mois (5 ans 5 mois). Les moins de 24 mois représentaient le premier quartile.

1.4. Répartition géographique:

La moitié (50,6%) des décès était recensée en Ile de France (39/77). Concernant les autres villes de France, 1 à 4 décès par ville ont été notifiés.
Les plus grands nombres de décès ont été rapportés à Marseille (n=4), Lyon (n=4), Toulouse (n=4) puis répartis dans différentes villes en Aquitaine, Pays de la Loire, Bretagne, Normandie, Hauts de France, et Grand Est. (Figure 5)
Cette distribution semble coïncider avec les taux d'incidences de dépistage néonatal (cf Figure 1)

1.5. Modalités de diagnostic du SDM:

Les modalités du diagnostic de syndrome drépanocytaire majeur sont connues pour 63 (81.8%) patients. Le diagnostic s'est effectué par dépistage pour 58 (92.2%) d'entre eux : dépistage néonatal (n=53), anténatal (n=1) ou ciblé familial (n=4). Pour 5 patients le diagnostic a été posé devant une complication (anémie, SSA, syndrome pied-main), mais 3 d'entre eux étaient nés avant 2000 (date du début du dépistage généralisé) et 2 sont nés hors métropole (1 en Algérie, 1 en Guyane). Il n'y a donc aucun décès sur cette période d'enfants qui aurait échappé au dépistage néonatal en métropole.

1.6. Génotype :

Les données du génotype sont connues pour 75/77 (97.4%) patients retrouvant un génotype SS ou SB° chez 67/75 (89.3%), un génotypes SC ou SBeta+ dans 7/75 (10.6%) et enfin un génotype SD-Punjab dans 1 cas.

1.7. Fratrie:

Dans 56 dossiers où l'information était disponible, 26 avaient un membre de la fratrie ou plus atteint de SDM (46,5%).

Chapitre 2: Causes de décès:

Les principaux résultats sont illustrés par les figures 6 et 7

2.1. Décès non imputables à la Drépanocytose et/ou de cause inconnue:

La première cause de mortalité dans cette population pédiatrique concernant 21 enfants (27,3%) n'est pas liée à la drépanocytose. Parmi ces décès non imputables à la drépanocytose on retrouve : les accidents de la voie publique (n=2), la prématurité et ses complications (n=3), une autre pathologie grave associée d'origine génétique ou malformative (n=7) (1 trisomie 13, 1 mitochondriopathie, 1 encéphalopathie,1 amyotrophie spinale infantile, 1 mauvaise implantation des coronaires, 1 fistule aorto-oesophagienne, 1 volvulus du grêle), une cause aiguë médicale non liée (n= 9) (2 morts subites inexpliqués du nourrisson, 1 pancréatite aiguë, 1 tableau de cérébellite post-traumatique, 3 déshydratation /GEA, 1 infection VIH sévère, 1 méningite néonatale à Streptocoque B). Sur ces 21 patients, 17 avaient un génotype SS ou Sβ° et 3 avaient un génotype SC.
Enfin 2 (2.5%) enfants sont décédés de cause inconnue, dont un au cours d'un voyage à l'étranger, et un dont les données relatives au décès sont manquantes. Ces deux patients avaient un génotype SS.

2.2. Décès imputables à la drépanocytose :

Après exclusion des décès de cause inconnue et non liée à la drépanocytose (n=23), 54 décès imputables à la drépanocytose ont été analysés. Une cause infectieuse était retrouvée pour 22 enfants (40,7% = 22/54), une cause hématologique pour 15 (27,8%,) neuro-vasculaire pour 9 (16,7%), et cardio-pulmonaires pour 8 (14,8%) **(figure 6).** Concernant les génotypes, seuls 4 des 56 patients avaient un génotype SC ou S Sβ°+, autrement dit les décès imputables à la drépanocytose concernent dans près de 93 % des cas des enfants de génotypes SS/ Sβ°

L'âge moyen au décès diffère selon les causes, les causes hématologiques touchant surtout les jeunes enfants (2-5 ans) et les causes neurovasculaires et cardio-pulmonaires plutôt l'enfant après 5-10 années de vie (figure 7). En effet, l'âge médian au décès était de 3 ans 4 mois pour les décès par cause infectieuse, 2 ans 9 mois pour les causes hématologiques et plus tardif pour les causes neuro vasculaires (11 ans 9 mois) et cardio-pulmonaires (7 ans).

- **Décès par cause infectieuse :**

Parmi les causes de décès imputables à la drépanocytose, une cause infectieuse était retrouvée chez 22 enfants (40,7%), et représente la première cause de mortalité. L'âge médian au décès était de 3 ans et 4 mois (1- 185), et l'âge moyen de 4 ans et 9 mois (+/- 51,6 mois).
Tous les enfants étaient de génotype SS /Sβ° sauf 1 patient SC, décédé au cours d'une dengue sévère.
On retrouve comme première cause infectieuse les infections invasives à pneumocoque (n=8) dont 4 méningites (+/- associées à un sepsis). Les autres causes infectieuses comprenaient un sepsis à E.Coli (n=1), les sepsis non bactériologiquement

documentés (n=10) dont une méningite, une infection à Adénovirus en post-greffe (n=1), une dengue hémorragique (n=1).
Aucun décès documenté à méningocoque ni à Haemophilus Influenzae n'était à déplorer.

Parmi les 8 décès imputables au pneumocoque, l'âge médian au décès était de 2 ans et 9 mois. Il était difficile d'évaluer le délai de consultation dans ces cas particuliers car peu d'information relative à la durée des symptômes n'était disponible. Aucun enfant n'habitait à plus d'une heure d'un hôpital.
Sur les 8 patients, on relevait dans 5 cas une inobservance avérée à l'antibioprophylaxie.
Parmi ceux-ci, un patient n'était pas correctement vacciné (2 doses de Prévenar 13 et aucune dose de Pneumo23 à 4 ans), un autre était insuffisamment vacciné par le Prévenar 13 (2 doses à 14 ans).
Deux enfants sont décédés en 2000 et n'avaient pas été vaccinés par le vaccin conjugué.
Concernant le contexte familial, il ne semble pas qu'il existait de barrière de langue, ni socio-économique, une seule famille était monoparentalale. Les fratries comprenaient de 1 à 6 enfants. Deux familles avaient au moins un autre enfant atteint de SDM, dont une enfant décédée dans un contexte infectieux. Il était noté dans quatre dossiers des complications relationnelles voire des refus de consultation par les parents.

Les sérotypes pneumococciques étaient disponibles dans 4 cas : 2 non vaccinaux (23A, 24F), 2 vaccinaux (12F, 15B). Concernant les 2 sérotypes vaccinaux compris dans le Pneumo23, les deux patients étaient à jour de leurs vaccinations mais l'un avait reçu une première dose de P23 5 ans auparavant et, pour le deuxième enfant, la date de vaccination n'était pas connue précisément. Cependant, ces deux patients étaient inobservants dans le suivi tant pour la compliance à l'antibioprophylaxie que pour le respect du suivi médical.

- **Décès par cause hématologique:**

Les décès par anémie aiguë représentent la deuxième cause de mortalité imputable à la drépanocytose (n=15/54, 27,8%). Les causes d'anémie aiguë étaient par ordre de fréquence un épisode de SSA (n=9), une anémie aiguë dans un contexte infectieux (n=4) dont trois liés à un voyage en Afrique avec au moins un accès palustre avéré, une hémoglobinurie (n=1), un patient décédé en post opératoire d'une cholécystectomie de cause aiguë inexpliquée avec anémie profonde (n=1).
Pour les 9 enfants décédés de SSA, l'âge moyen était de 47,2 mois (+/- 47,3), la médiane de 34 mois (3 -184) et le tableau clinique de survenue brutale. Pour deux patients, un retard de prise en charge majeur a été retrouvé (les parents dans les deux cas ont emmené leur enfant inconscient en transports en commun jusqu'aux urgences). Pour deux autres patients, la transfusion a été différée (après réception de la NFS) chez des patients en choc hypovolémique avec rate palpable > 5cm.
Tous les patients étaient de génotype SS, hormis un patient Sβ+ décédé de SSA dans un contexte de déshydratation sur gastro-entérite aiguë à 23 mois.

- **Décès par cause neurovasculaire:**

Les décès d'origine neurovasculaire arrivent en 3 ème cause de décès imputables à la drépanocytose (n=9/54 ; 16,7%). Il s'agit de décès par AVC hémorragique et/ou ischémique avec engagement cérébral. Tous les enfants concernés étaient de génotype SS. L'âge moyen au décès était de 11 ans et 3 mois (+/-56,4 mois). La médiane était de 11 ans et 9 mois (68- 210).
Tous ces patients avaient pu bénéficier d'un dépistage par DTC de sorte qu'aucun de ces décès n'était inaugural. L'âge moyen au premier DTC était de 60 mois (2.5 ans +/- 42,1 mois) médiane 48 mois (24- 144 mois). Deux patients avaient un antécédent d'AVC, et 3 patients avaient des anomalies du DTC connues et suivies. Ceux-ci avaient bénéficié d'une intensification thérapeutique par Hydroxyurée ou échanges transfusionnels dans une indication neurovasculaire.
Tous les patients avaient au moins un antécédent d'évènement clinique sévère : vaso-occlusif, STA, ADTC/AVC, ou anémie aiguë.

A noter qu'il n'y a pas d'inobservance notifiée pour ces patients. Cependant 2 patients sont décédés après un retard de consultation notable (24h après un traumatisme crânien avec vomissements et troubles de l'élocution dans un cas; et après convulsions ayant duré >1h avec hémiplégie au réveil).

- **Décès par cause cardio-pulmonaire:**

Parmi les causes de décès, 8 étaient d'origine cardio-pulmonaire (n=8/54 ; 14,8%), dont 6 secondaires à un STA. Un patient est décédé d'une EP massive. Un décès est survenu en post-greffe de moelle osseuse par bronchiolite oblitérante.

Sur les 6 STA : l'âge moyen de décès était de 9 ans (+/- 56,9 mois), médiane 7 ans (38- 215). Tous les patients étaient de génotype SS et un patient de génotype S-DPunjab. Tous les patients étaient cliniquement sévères avec des antécédents cliniques de CVO, STA (4 patients/6), anémie aiguë ou neurovasculaire. Seulement 3 patients avaient une intensification thérapeutique par Hydroxyurée ou programme d'échange transfusionnels. Aucun patient n'était signalé comme inobservant.

Chapitre 3: Circonstances du décès:

Concernant les circonstances du décès, seules ont été analysées les circonstances de décès des 56 cas imputables à la drépanocytose.

3.1. Lieu de décès:

Le lieu de décès était très majoritairement hospitalier (n=46/54, 85.2%), et notamment en CHU dans le centre de référence du patient (avec accès aux soins proche pour la famille depuis le domicile). 3 patients sont décédés à domicile et 5 à l'étranger. Le lieu de décès n'est pas connu pour 4 autres patients.
Hormis 9 données manquantes, tous les patients vivaient en milieu urbain. Seules quatre familles habitaient à plus d'une heure d'un hôpital en voiture. Le mode de transport des parents était rarement connu.
De plus, 3 autres décès sont liés à un retour de voyage.

3.2. Retard de prise en charge médicale:

- Dans 5 cas (n=5/54; 9,3%) a été relevé un retard de consultation de la part des parents :
Trois enfants ont été emmenés vers les soins par des modes de transport inadaptés à l'état clinique de l'enfant : véhicule personnel / transports en commun dans une situation de perte de connaissance. Deux enfants qui présentaient des signes de gravité ont été amenés avec 24h de retard aux urgences (convulsions prolongées; fièvre au retour de voyage). La question d'un retard de consultation s'est posée également pour 6 autres cas (sepsis, n=5 ; hématome intracrânien post-traumatisme crânien, n=1) compte tenu de la sévérité du tableau clinique au premier contact médical.

- Dans 4 autres cas (7.4%) a été relevé un retard de prise en charge par l'équipe médicale. Dans 3 situations, le décès était secondaire à une anémie aiguë / SSA avec retard à la commande de culot globulaires (patient instable, splénomégalie, attente des résultats de la NFS pour commander le culot globulaire). Dans un autre cas il s'agissait d'une sous évaluation médicale d'une détresse respiratoire aigue traitée en ambulatoire alors qu'une hospitalisation s'imposait.

3.3. Inobservance:

Au total on relève 13 (n=13/54; 24.1%) cas d'inobservance avérée à l'analyse des cas de décès imputables à la drépanocytose.
La plupart présentaient une mauvaise observance pour le suivi clinique (n=8) et/ou thérapeutique (n=10), 4 ne se présentaient pas aux convocations de bilan annuel, et 5 n'ont pas été observant concernant le suivi paraclinique (bilan biologique, Doppler, autre examen).
Parmi ces patients inobservants, la majorité (n=10/13) est décédée de cause infectieuse (dont 5 septicémie/méningites à S.pneumoniae). Aucun d'entre eux ne prenait l'antibioprophylaxie prescrite.

Concernant le contexte psycho-socio-familial des enfants inobservants, il s'agissait d'enfants nés en France, dépistés à la naissance, qui avaient entre 2 et 10 ans au décès, et étaient de génotype SS. Il n'y avait pas d'enfant unique mais 3 familles monoparentales. On retrouve des frères et soeurs atteints de SDM ou d'autre pathologie sévère (hémophilie A, encéphalopathie) dans 6 cas parmi lesquels 2 enfants avaient un frère/soeur déjà décédé de SDM. Dans 4 cas une barrière de langue était notifiée dans les dossiers, une difficulté sur l'acceptation de la maladie avec barrière religieuse ou culturelle (n=2), et des difficultés socio-économiques dans 5 autres cas.
A noter, aucun cas d'inobservance n'a été noté chez les adolescents (ou les plus de 7 ans). (Tableau 4)

3.4. Gravité des patients:

Une intensification thérapeutique (traitement par Hydroxyurée et/ou programme transfusionnel et/ou greffe de cellules souches hématopoïétiques) était relevée chez 22,1% (n= 17) des patients décédés.
L'âge d'intensification thérapeutique cependant n'était pas précisé. Les indications d'intensification thérapeutique étaient d'abord: neurovasculaire (n= 9 dont 4 avec antécédent d' AVC), vaso-occlusive (n= 5), et de cause mixte (n= 3).
Chez ces enfants ayant bénéficié d'une intensification thérapeutique, l'âge de décès était plus tardif (médiane à 10 ans), et les causes étaient très majoritairement neurologiques (n=6) et infectieuses (n=4). Parmi les enfants décédés de cause neurologique et cardio-thoracique, seulement deux patients avaient moins de 10 ans.

A l'inverse les patients non intensifiés ont fait moins de complication (hormis des épisodes de SSA), sont décédés majoritairement de cause infectieuse (37%) et hématologique (SSA) (21,7%). L'âge médian au décès de ces enfants non intensifiés était de 39 mois soit 3 ans et 3 mois.

Chapitre 4: Patients SC et S-Bêta+ :

Sept (9%) enfants de génotype SC et Sβ+ sont décédés durant cette période d'étude. L'âge moyen au décès était de 5,3 ans (+/- 66,5 mois). La majorité est décédée de causes non liées à la drépanocytose n=5/7 (71,4%), (2 AVP, 1EP, 1 dengue, 1 VIH +AH)
2 enfants sont décédés de cause imputable à la drépanocytose par SSA. Leur génotype était Sβ+, ils ne présentaient aucune comorbidité ni complication de la maladie. L'hémoglobine de base était autour de 7,4 g/dl et 9,4g/dL respectivement. L'âge au décès était de 23 et 18 mois (moyenne 20,5).
Pour l'un, un tableau de vomissements et déshydratation persistait depuis 24h, et pour le second, un délai à la consultation long a pu être retrouvé dans un contexte d'enfant somnolent au domicile (la personne qui le gardait a attendu le retour de la mère, puis elles sont allées en bus jusqu'à l'hôpital).

Chapitre 1: Méthodologie:

L'objectif premier de cette étude était d'analyser la mortalité à l'âge pédiatrique des syndromes drépanocytaires majeurs à partit de 2000, année de la systématisation à tout le territoire du dépistage néonatal ciblé. En l'absence de registre national, tant pour les patients vivants que décédés, la méthodologie a consisté à s'appuyer sur la filière de soin qui coordonne les centres de références et de compétence répartis sur le territoire, afin de colliger les cas. L'ensemble des centres maillant la métropole ont été sollicités afin d'assurer une exhaustivité et de là une photographie exacte de la mortalité et des causes de décès. Après plusieurs relances téléphoniques ou numériques, une exhaustivité de réponse a été atteinte sur l'ensemble des centres.
Ce travail avait donc un premier biais, celui de la mémorisation par les médecins des cas de décès, avec un risque non négligeable d'oubli des cas les plus anciens. De fait, le nombre de décès annuel a augmenté sur la période d'étude, un résultat possiblement lié au défaut de mémoire des professionnels de santé avec un moins bon souvenir des décès anciens, biais aggravé par le renouvellement des équipes. Cependant, cette augmentation n'est pas statistiquement significative. En outre, s'agissant d'évènements dorénavant rares à l'âge pédiatrique (et donc marquants), il est peu probable qu'un nombre important de décès ait pu être négligé. Enfin, en comparant le nombre de patients déclarés sur le registre des décès (CEPIDC), établissant un nombre comparable de décès sur cette période, il est vraisemblable que notre recensement ait été au plus proche du nombre de cas réels.

Nous avons concentré notre étude sur les cas en métropole, en excluant de manière volontaire les décès survenus sur les territoires ou départements d'Outre mer. Ce choix s'est fondé sur plusieurs raisons: la différence de prévalence de la drépanocytose dans ces territoires, la différence de niveaux de prise en charge dans certains territoires comme la Guyane ou Mayotte, où le dépistage permet l'identification des nouveaux nés à risque mais où le suivi est très complexe du fait des conditions socio-économiques, et enfin pour des raisons pratiques et logistiques de recueil de données. Nos résultats ne concernent donc que la métropole et ne sont pas extrapolables aux départements/territoires d'outre mer. Ils ne reflètent donc pas une réalité nationale.

L'analyse des dossiers a également été une source de biais ou de difficultés d'analyse du fait de données manquantes. D'abord un petit nombre de dossiers n'a pas été retrouvé ou non mis à disposition (n=4) parce que les données étaient sensibles, notamment pour des raisons judiciaires. Concernant les causes de décès, celles ci n'étaient parfois pas clairement établies dans les dossiers médicaux et se bornaient à décrire une suite d'évènements. Différencier un lien de causalité entre la drépanocytose et le décès, d'une comorbidité associée pouvant avoir aggravé le pronostic a été parfois très complexe. La reconstruction a postériori des causes de décès, a été menée de façon la plus objective possible, en retenant comme élément d'imputabilité

toutes les situations médicales connues pour être secondaires à la drépanocytose : anémie aigue, infection sévère a fortiori à pneumocoque, syndrome thoracique aigu, accident vasculaire cérébral. Toutes les causes ont été analysées par deux personnes indépendamment et réconciliées le cas échéant. Pour autant, le choix d'imputabilité (ou non) de la maladie drépanocytaire demeure discutable. Par exemple, il n'a pas été retenu d'imputabilité à la drépanocytose d'un cas de décès de gastro entérite aigue à rotavirus. En effet, d'une part, les cas de décès à gastro entérite à rotavirus sont décrits dans la population pédiatrique non drépanocytaire et d'autre part, il n'a jamais été décrit de susceptibilité infectieuse au rotavirus ni de sur risque de déshydratation par gastro-entérite aiguë chez les patients drépanocytaires. Cependant, il est difficile d'affirmer l'absence de lien d'une condition morbide telle que la drépanocytose dans un tel décès. De même, un décès d'enfant drépanocytaire survenu au cours d'un voyage en Afrique est difficilement non imputable à la maladie. Cependant, en l'absence de données concernant le décès, nous avons fait le choix de le classer en cause inconnue. Ainsi, les décès imputables à la drépanocytose sont possiblement sous estimés dans notre analyse.

En l'absence de registre national disponible sur le nombre d'enfants ayant un SDM en France ou sur le nombre d'enfants décédés, les taux de létalité et de mortalité ont été calculés à partir de la cohorte des enfants nés et dépistés entre 2000 et 2015. Le numérateur et le dénominateur ne sont donc qu'estimés, en l'absence notamment de certitude sur le nombre d'enfants arrivés après la naissance ou issus d'une migration clandestine. Cependant on a pu estimer un nombre d'enfants de moins de 15 ans dépistés vivants avec un SDM en France métropolitaine en 2015 autour de 4623 (4682-59)[cvi] et, delà, calculer un taux de létalité et de mortalité sur cette période. Ce travail met ainsi en lumière la difficulté d'obtention de données exhaustives et souligne la nécessité d'un registre national, notamment dans un contexte d'augmentation continue de la prévalence de la maladie.

Chapitre 2: Taux de mortalité:

Le taux de mortalité avant le dépistage ciblé était estimé à 0.60/10^6 dans une étude menée par l'INVS publiée dans un rapport en 2008 (portant sur la période 1979-2004).[cvii] Une augmentation du taux de mortalité, tout âge confondu, était d'ailleurs observée après la mise en place du dépistage néonatal (0.35/10^6 en 2006-2010 versus 0.30/10^6 en 1991-1995) mais avec une diminution du taux chez les < 5 ans (1,68/10^6 en 1991-1995 à 0,89/10^6 en 2006–2010) et un recul de l'âge médian au décès de 21.5 à 35.1 ans. Cette augmentation du taux de mortalité brut pourrait s'expliquer par le décalage de l'âge au décès ainsi que l'augmentation de la prévalence de la drépanocytose.[cviii]
Dans notre étude, le taux de mortalité pédiatrique de la drépanocytose rapporté à la population française de moins de 19 ans a augmenté de 0,13 à 0,76 / 10^6 enfants entre 2000 et 2015, sans que cette augmentation ne soit significative (p=0,235). Cette augmentation peut également être expliquée par l'augmentation de la prévalence de la drépanocytose.

Par contraste, durant la période 2000-2015, le taux de mortalité rapporté à la population d'enfants diagnostiqués est de 0,167 pour 100 personnes-années (IC95%: 0,1273-0,2157) et stable avec les années. Le taux de mortalité liés à la drépanocytose est de 0,113 pour 100 personnes-années (IC95%: 0,0808-0,1539).
Ce taux est très comparable à ceux établis dans les cohortes néonatales de Telfer (1982-2005) et Quinn (2000-2007), dans lesquelles la mortalité s'élevait à 0.13 et 0.15 / 100 patients-années
Néanmoins, les moins de 5 ans restent une tranche d'âge à haut risque, le taux de mortalité chez ces patients est de 0,179 pour 100 personnes-années (IC95%: 0,1279-0,2438) et stable durant la période d'étude.

Chapitre 3: Principaux résultats:

Cette étude montre d'abord qu'aucun décès répertorié sur cette période ne retrouve d'enfant qui aurait échappé au dépistage néonatal en métropole.
Elle montre également que la première cause de mortalité (26.6%) n'est pas imputable à la drépanocytose. Ce résultat est comparable aux proportions observées dans différentes études, avec environ 29% (11% à 50%) de décès non attribuables à la drépanocytose.[cixcxcxicxii] Parmi les 23 décès non attribuables à la drépanocytose, 7 (30,4%) sont liés à une pathologie malformative majeure. Il est possible que des facteurs confondants tels que la consanguinité ou le refus culturel ou religieux d'interruption de grossesse puissent expliquer ces chiffres élevés mais ces hypothèses sont en l'état actuel de l'analyse largement spéculatives.
Parmi les décès attribuables à la drépanocytose, on retrouve très majoritairement et de manière attendue des enfants porteurs d'un génotype SS ou SB° (87.8%), par opposition aux autres génotypes. Cette distinction est importante et souligne la nécessité de différencier les génotypes dans les études sur la drépanocytose tant la physiopathologie, les manifestations cliniques et les risques sont différents.
De manière surprenante, la cause infectieuse reste la première cause de mortalité, malgré les mesures prophylactiques systématiques comprenant la vaccination, l'antibioprophylaxie et les protocoles d'antibiothérapie agressive parentérale en cas de fièvre chez l'enfant. Parmi ces causes infectieuses, le premier germe imputable demeure le Streptocoque pneumoniae.
Pendant les années 1990 en France, les infections aiguës à pneumocoque représentaient 20-30% de mortalité avant 10 ans et 6% de mortalité après 10 ans chez les enfants drépanocytaires. Après l'instauration du PCV7, l'incidence d'infections invasives à pneumocoque a diminué de 90.8% chez les moins de 2 ans (de 3630 à 335 cas pour 100,000 personnes-années; P<.001), et de 93.4% chez les enfants de moins de 5 ans (de 2044 à 134 cas pour 100,000 personnes-années; P<.001) selon une étude au Tennessee. [cxiii] Dans une étude au Texas sur la période 1994-2007, le taux d'hospitalisation pour infection invasive à pneumocoque suite à l'instauration du PCV7 a diminué de 65% (131.9 à 45.5 cas par an, p=0.001). [cxiv] De même, la baisse de la mortalité des 4-9 ans était de 24% (95% CI= -9% to 47%) suite à l'introduction du PCV7.[cxv] De fait, concernant la couverture vaccinale, aucun décès lié à un sérotype contenu dans le vaccin conjugué n'est à déplorer dans cette cohorte et sous réserve des données manquantes. Par contraste, 2 sérotypes contenus dans le Pneumo23 ont été documentés chez deux patients antérieurement vaccinés. Il n'a pas été possible toutefois de connaître la date du dernier rappel chez l'un et celle ci était d'environ 5 ans chez l'autre, posant ainsi la question de la date optimale de rappel du vaccin polyosidique puisqu'il a également été décrit une diminution de la réponse sérique avec des rappels trop fréquents. Des cas de septicémie à pneumocoque chez des patients adultes splénectomisés antérieurement vaccinés par PPSV23 ont été décrits chez 3,3% de ces patients.[cxvi] Chez un patient drépanocytaire hospitalisé pour méningite à pneumocoque précédemment vacciné par PPSV23, les taux sériques d'immunoglobulines étant élevés pour tous les sérotypes, notamment ceux contenus dans les vaccins.[cxvii]
Dans une revue Cochrane actualisée en 2017, le traitement prophylactique par pénicilline montrait une réduction de l'incidence d'infections invasives à Pneumocoque, estimée à 10 pour 100 patients-années chez les enfants âgés de moins de 3 ans. La

réduction de risque d'infection à pneumocoque était de 0.37 (95% CI 0.16 - 0.86), et le taux d'infections à Pneumocoque était relativement faible passé 5 ans.[cxviii] [cxix] Cependant, il était noté que l'observance à long terme de l'antibioprophylaxie était difficile, et le développement d'antibiorésistance pourrait poser problème (aucun cas d'infection multirésistante n'a été reporté mais jusqu'à 9% des enfants étaient à un moment porteur de *Streptococcus pneumoniae* intermédiaire ou résistant à la Pénicilline).[cxx] [cxxi]
Ainsi, malgré ces grandes réductions du risque d'infection invasive à pneumocoque, les résultats de notre étude montrent le poids persistant des infections pneumococciques dans les décès pédiatriques notamment des plus jeunes et l'importance majeure de la compliance à l'antibioprophylaxie pour réduire au mieux ce risque.

L'espérance de survie des patients drépanocytaires ayant presque doublé entre les années 1980 et 2010 en France (35,1 an en 2010) (INVS 2015), on remarque un phénomène de décalage de l'âge de décès avec des patients plus sévères et dont les causes de décès sont plutôt cardio-pulmonaires et neuro-vasculaires au fur et à mesure du temps. Avant 2007, aucun décès au delà de 10 ans n'était répertorié. De même, dans les études de Telfer, Quinn ou de l'INVS datant d'avant 2010 et reprenant des données portant sur 1990-2005, les décès de plus de 10 ans ou de cause neurologique ou cardio-pulmonaires n'étaient pas rapportées. Le recul de l'âge au décès souligne d'autant la grande fragilité que représente la période de transition à l'âge adulte, comme une étude récente aux USA a également pu le montrer, même si en France, l'accès aux soins ne constitue pas un facteur aggravant comme aux USA.[cxxii]

Chapitre 4: Décès évitables:

En excluant les décès non imputables à la drépanocytose, il apparait très clairement dans cette analyse un nombre élevé de décès évitables (n= 14/56) soit parce qu'ils

étaient secondaires à un grand retard de consultation (n=5/54; 9.3%), soit par le fait d'une inobservance (n=13/54; 24.1%)soit encore par défaut de prise en charge médicale adéquate (n=4/56; 7.4%). Cette proportion est très probablement sous-estimée du fait que n'ont été relevés que les cas avérés et notifiés dans les dossiers, notamment pour l'inobservance. Il est vraisemblable que pourraient être ajoutés à ces décès évitables, ceux survenus lors d'un voyage en Afrique, non comptabilisés du fait de l'absence de données fiables entourant les circonstances et les causes de décès. En effet, les voyages en Afrique sont très souvent non recommandés chez les jeunes enfants drépanocytaires notamment SS et SB°, du fait précisément des complications potentielles brutales pouvant mettre en jeu le pronostic vital (SSA, infection invasive sévère).

L'inobservance dans les maladies chroniques est fréquente et récurrente au cours de la vie.
Concernant la drépanocytose, l'observance est variable (12,5% à 96%, médiane: 69,25%) selon les études et a un impact sur la qualité de vie ainsi que les complications de la maladie.[cxxiii][cxxiv] Une augmentation du risque d'accès douloureux et d'infections aiguës a été démontrée chez les enfants ayant une mauvaise observance de l'antibioprophylaxie.[cxxv] Cependant, l'observance n'est pas souvent relevée: dans une méta-analyse, l'évaluation de l'observance n'était faite par le professionnel de santé que dans 14,3% des études analysées.[cxxvi] Les études portant sur les facteurs associés à l'inobservance ont pu générer parfois des résultats contradictoires concernant le statut socio-économique ou le statut relationnel familial. Les seuls facteurs significativement corrélés avec une moins bonne observance étaient l'augmentation de l'âge, des signes de gravité biologique, et des barrières d'observance (oubli, défaut d'implication de l'accompagnant, difficulté d'accessibilité médicamenteuse).[cxxvii] Les facteurs associés à un oubli de consultation étaient principalement les familles s'estimant peu religieuses (OR=1.83; 95% CI=[1.13, 2.94]), les faibles ressources, et l'âge jeune de l'enfant (OR = 0.94; 95% CI = [0.88,1.00]).[cxxviii]
La perception de la maladie ainsi que ses traitement peuvent également avoir un impact important sur l'observance et la qualité de vie. En effet, une faible observance (50%) était statistiquement corrélée avec une mauvaise acceptation du traitement par Hydroxyurée (doute sur une prescription inadaptée, effets indésirables) et un impact psychologique (anxiété, dépression).[cxxix]
L'observance peut cependant être améliorée par différentes mesures interventionnelles, notamment celles de travailleurs sociaux.[cxxx] Dans une étude menée dans un centre hospitalier de Tel Aviv, l'observance thérapeutique, estimée autour de 66%, augmentait jusqu'à 85% dans le groupe interventionnel qui consistait en une consultation médicale avec explication de la physiopathologie suivie d'appels hebdomadaires de suivi par un travailleur social).[cxxxi]

Chapitre 5: L’éducation au centre de la prise en charge:

Ces données plaident pour une place centrale de l’éducation des familles dans la prise en charge d’un enfant drépanocytaire, en prenant en compte les barrières linguistiques, culturelles et religieuses. Cette éducation familiale semble particulièrement importante dans les premières années de vie, période de grande susceptibilité pour les infections invasives sévères et les épisodes de séquestration splénique aiguë, qui nécessitent non seulement une observance parfaite aux mesures prophylactiques, une reconnaissance des signes d’alerte (fièvre, pâleur, asthénie) mais aussi une réactivité immédiate avec consultation urgente. De ce fait, en accord avec les recommandations nationales, un « circuit d’urgence » doit avoir été préalablement défini. Il apparaît clairement que le temps nécessaire à cette éducation thérapeutique est complexe à sanctuariser au cours d’une consultation médicale, même dans un contexte de niveau de soin hautement organisé comme c‘est le cas en France. Il sera souhaitable dans les années à venir d’appuyer le rôle des infirmières d’éducation thérapeutique et de coordination pour cette mission. Le rôle des associations de patients, lieu d’informations et d’échanges, serait aussi à renforcer.

Ces données plaident également pour une formation médicale continue, dans ce contexte d’augmentation du nombre d’enfants diagnostiqués (285 en 2006 versus 387 en 2015 soit une augmentation de 26% en 9 ans). Par ailleurs, la démographie de la drépanocytose en métropole s’est surtout concentrée sur l’Ile de France mais semble de plus en plus se décentraliser vers la province. Il apparait donc urgent de poursuivre la formation médicale des urgentistes, pédiatres, internistes, particulièrement dans les régions où la maladie étant plus rare, elle est obligatoirement moins connue.

Chapitre 6: Contexte psycho-social et culturel:

Si le coût de la prise en charge médicale de la maladie n'apparaît pas comme contributive à la mortalité pédiatrique, cette étude cependant ne permet pas d'y répondre précisément. Il est vraisemblable que la prise en charge à 100% par l'assurance maladie permette que le coût financier ne soit pas un frein à la prise en charge. Cependant, il est complexe d'interpréter, par exemple, le choix du transport en commun pour aller aux urgences, qui pourrait tout aussi bien être un choix d'ordre purement économique fait par la famille.
Les aspects culturels doivent aussi être l'objet d'attention, la drépanocytose atteignant, en France, le plus souvent des enfants de migrants de 1ère génération. Outre la barrière linguistique, source d'incompréhension, il est apparu nettement à l'analyse des dossiers des situations d'incompréhension globale. Il n'a pas été possible dans cette étude d'analyser plus en détail les barrières (ou différences) culturelles qui ont pu contribuer aux décès. Néanmoins, le nombre important de familles inobservantes là encore questionne profondément et plaident pour davantage de traducteurs, et, en cas d'absence d'alliance thérapeutique, de médiation voire de psychiatrie transculturelle.

Conclusion

En l'absence de registre national permettant de connaître précisément le nombre actuel de patients drépanocytaires vivants ou décédés en France métropolitaine, nous avons mené cette étude sur la mortalité pédiatrique grâce à la contribution des médecins des Centres de Compétences et Références des Maladies Constitutionnelles du Globule Rouge et de l'Erythropoïèse dont le maillage territorial est coordonné par la Filière de Soins. Cette étude a permis de répertorier entre 2000 et 2015, 77 décès d'enfants atteints de syndrome drépanocytaire majeur âgés de moins de18 ans, chiffre comparable au recensement du Centre d'Epidémiologie sur les Causes Médicales de Décès sur la même période. La grande majorité des décès (89,3 % des cas) concernait des enfants de génotype SS ou SB°-thalassémiques. Aucun décès répertorié sur cette période ne concernait d'enfant qui aurait échappé au dépistage néonatal en métropole. La première cause de mortalité (27,3%) n'était pas imputable à la drépanocytose.

Malgré une augmentation de la prévalence de la maladie sur cette période, le taux de mortalité de la drépanocytose estimé à 0,167 pour 100 personnes-années (IC95%: 0,1273-0,2157), est resté stable. Le taux de mortalité était plus élevé chez les moins de 5 ans, estimé à 0,179 pour 100 personnes-années (IC95%: 0,1279-0,2438) et stable durant la période d'étude, soulignant la fragilité des très jeunes enfants dans cette maladie. Le nombre de décès annuels était d'environ 5 par an, soit la moitié du taux calculé entre 1979 et 2004 dans une étude basée sur les registres de décès en France. La mortalité pédiatrique de la drépanocytose en France métropolitaine a ainsi diminué depuis la généralisation du dépistage néonatal ciblé et s'aligne sur les résultats publiés aux USA[cxxxii] ou au Royaume Uni [cxxxiii] qui retrouvaient respectivement des taux de mortalité à 0.15 et 0.13 / 100 patients-année. En excluant les décès non imputables à la drépanocytose, le taux de mortalité était estimé dans cette étude à 0,113 pour 100 personnes-années.

Les causes de décès étaient par ordre de fréquence d'abord infectieuses (40,7%), hématologiques, notamment par séquestration splénique aigue (27,8%), neuro-vasculaires (16,7%) puis cardio-pulmonaires (14,8%). L'âge médian au décès était plus précoce pour les décès par cause infectieuse (3 ans 4 mois) et hématologique (2 ans 9 mois), et plus tardif pour les causes neuro vasculaires (11 ans 9 mois) et cardio-pulmonaires (7 ans).
Parmi les causes infectieuses, première cause de mortalité malgré la vaccination, l'antibioprophylaxie et les protocoles d'antibiothérapie large en cas de fièvre, le premier germe en cause était le Streptocoque *pneumoniae*, responsable de 10,4% des décès toutes causes confondues.

Un fait saillant de cette étude est, parmi les décès imputables à la drépanocytose, le nombre très élevé de décès évitables, estimé à 25,9% (14/54), soit du fait d'une inobservance thérapeutique avérée, soit du fait d'un retard franc à la consultation médicale par la famille soit encore du fait d'un retard à la prise en charge par les

équipes soignantes. Dans la moitié des décès évitables, on retrouvait dans la fratrie d'autres enfants atteints de drépanocytose ou d'une autre pathologie sévère, dont deux familles ayant déjà perdu un enfant atteint de drépanocytose.
L'importance des cas de décès évitables, notamment associés à une inobservance malgré la mise en place d'une organisation médicale de prise en charge très performante, incite très fortement à renforcer l'accompagnement psycho-social et l'éducation thérapeutique des patients et de leur famille.

Résumé:

Au cours des 30 dernières années, la mortalité pédiatrique chez les enfants atteints de syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) a fortement diminué dans les pays à hauts revenus, passant de 1,1 à 0,13/ 100 patient-années entre 1980 et 2010 selon différentes études de cohortes.[cxxxiv][cxxxv][cxxxvi][cxxxvii][cxxxviii][cxxxix] . En France, on a pu observer de manière similaire une baisse de la mortalité chez l'enfant de moins de 5 ans passant de 1,68/10^6 habitant de moins de 5 ans sur la période 1991-1995 à 0,89/10^6 sur la période 2006- 2010.

Ces progrès notables sont secondaires à la mise en place successive de mesures préventives de soin et de diagnostic précoce parmi lesquelles le dépistage néonatal ciblé, généralisé en 2000, l'antibioprophylaxie par Pénicilline V et la vaccination anti pneumococcique , le dépistage des complications neuro vasculaires, l' intensification thérapeutique par hydroxycarbamide ou programmes transfusionnels et enfin les progrès de la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

L'objectif de cette étude observationnelle et rétrospective était de quantifier les décès d'enfants de moins de 18 ans atteints de SDM en France métropolitaine entre 2000 et 2015. L'objectif secondaire était d'analyser les causes ayant mené au décès, et leurs liens avec la maladie de fond.

Nous avons répertorié 77 décès d'enfants âgés de moins de18 ans atteints de SDM entre 2000 et 2015. Le taux de mortalité chez les patients nés et décédés durant cette période (nombre de décès dans la population à risque sur une période donnée exprimé en personnes-années est de 0,167 pour 100 personnes-années (IC95%: 0,1273-0,2157) et stable durant la période d'étude.
L'âge médian au décès est de 43,5 mois (1 jour- 215 mois, soit 17 ans et 10 mois) soit 3 ans et 9 mois. La médiane d'âge au décès était plus élevée chez les patients intensifiés (n=17 patients, médiane: 10 ans), en comparaison aux patients non intensifiés (3 ans et 3 mois). La première cause de mortalité (27,3%) n'est pas liée à la drépanocytose. Aucun décès répertorié sur cette période ne retrouve d'enfant qui aurait échappé au dépistage néonatal en métropole. Les patients étaient porteurs d'un génotype SS ou SB° dans 89,3 % des cas. Le nombre de décès annuels est d'environ 5 par an, soit la moitié du taux calculé entre 1979 et 2004 dans une étude calculant le taux de mortalité en reprenant les registres de décès en France.[cxl] Concernant les moins de 5 ans durant la période 2000-2015 (nombre d'enfants décédés de moins de 5 ans rapporté au nombre d'enfants de moins de 5 ans sur la période d'étude exprimé en personnes-années, le taux de mortalité est de 0,179 pour 100 personnes-années (IC95%: 0,1279-0,2438) et stable durant la période d'étude. Seuls trois enfants de moins de 5 ans (sur 40 décès) étaient de génotype SC ou SB+.

Concernant les décès attribuables à la drépanocytose, le taux de mortalité est de 0,113 pour 100 personnes-années Parmi les causes, viennent d'abord les causes infectieuses (40,7%), hématologiques (27,8%), neuro-vasculaires (16,7%) puis cardio-pulmonaires (14,8%).

L'âge médian au décès était plus précoce pour les décès par cause infectieuse (3 ans 4 mois) et hématologique (2 ans 9 mois), et plus tardif pour les causes neuro vasculaires (11 ans 9 mois) et cardio-pulmonaires (7 ans).
Parmi les causes infectieuses, première cause de mortalité malgré la vaccination, l'antibioprophylaxie et les protocoles d'antibiothérapie large en cas de fièvre, le premier germe retrouvé était le Streptocoque pneumoniae (10,4% des décès toutes causes confondues). Deux patients sont décédés de sérotypes vaccinaux contenus dans le Pneumo23 alors qu'ils étaient préalablement vaccinés.

Parmi les décès liés à la drépanocytose, on a pu estimer à 24,1% (13/54), le nombre de décès évitables, soit du fait d'une inobservance avérée, soit du fait d'un retard franc à la consultation médicale par la famille. Cinq patients décédés d'infection avaient une inobservance connue à l'antibioprophylaxie. L'inobservance clinique et thérapeutique ne concernait que des enfants de moins de 10 ans, et se rapporte donc à leurs parents. Dans la moitié des cas, on retrouvait dans la fratrie d'autres enfants atteints de SDM ou d'une autre pathologie sévère, dont deux familles ayant déjà perdu un enfant atteint de SDM.

En conclusion, la mortalité pédiatrique de la drépanocytose en France métropolitaine a diminué depuis la généralisation du dépistage néonatal ciblé en métropole et s'aligne sur les résultats publiés aux USA[cxli] ou au Royaume Uni[cxlii] qui retrouvaient respectivement des taux de mortalité à 0.15 et 0.13 / 100 patients-année. La première cause de décès est non liée à la drépanocytose. Les décès évitables et/ou par causes infectieuses demeurent encore élevés.
L'importance des cas d'inobservance retrouvée dans cette étude malgré la mise en place d'un réseau de prise en charge incite à renforcer d'ores et déjà l'accompagnement psycho-social et l'éducation thérapeutique des patients et de leur famille.

BIBLIOGRAPHIE

Documents électroniques

[i] Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Blood 1995 ; 86 : 776-83.

[ii] Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease : lessons from a cohort study. Br Med J 1995 ; 311 : 1600-2.

[iii] Thomas C, Lemerle S, Bernaudin F, et al. Drépanocytose : étude de la mortalité pédiatrique en Île-de-France de 1985 à 1992. Arch Pédiatr 1996 ; 3 : 445-51.

[iv] Hamideh D, Alvarez O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999–2009). Pediatr Blood Cancer, 2013

[v] Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. Telfer et al. Haematologica 2007; 92(7): 905-12

[vi] Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. Quinn et al. Blood. 2010 Apr 29;115(17):3447-52

[vii] *ALD 10 : janvier 2010* (« Haute Autorité de Santé - ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent » 2015, 10)

[viii] Savitt TL1, Goldberg MF. JAMA. Herrick's 1910 case report of sickle cell anemia. The rest of the story. 1989 Jan 13;261(2):266-71.

[ix] Emmel VE, A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with sickle shaped red blood corpuscles. Arch Intern Med 1917; 20: 586-98

[x] Neel JV, The inheritance of sickle celle anemia. Science 1949; 110: 64-6

[xi] Pauling I et al, Sickle cell anemia: a molecular disease. Science 1949; 110: 543-8

[xii] Ingram VM, Abnormal human hemoglobin II. The chemical difference between normal and sickle cell haemoglobins. Biochim Biophys Acta, 1959; 36: 402-11

[xiii] Labie D; Genetic history of sickle cell anemia, Rev Prat 1992; 42: 1879-84

[xiv] Edelstein SJ et al, Structure of fibers of sickle cell haemoglobin. Proc Nath Acad Sci USA 1973; 70: 1104-7

[xv] Wishner BC et al, Crystal structure of sickle cell deoxyhemoglobin at 5 A° resolution. J Mol Bio 1975; 98: 179-94

[xvi] http://www.supnumerique.gouv.fr/pid33288/moteur-des-ressources-pedagogiques.html?ressourceUrl=http%3A%2F%2Fwww.sup-numerique.gouv.fr%2Fressources-pedagogiques%2Fnotice%2Fview%2Foai%25253Acanal-u.fr%25253A1605?xtmc=drepanocytose_premiere_maladie_genetique&xtnp=1&xtcr=0

[xvii] Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypotheisis: *Frédéric B.Piel, Nature complications 2010*

[xviii] Malaria in patients with sickle cell anemia; burden, risk factors and outcome at the outpatient clinic and during hospitalisation, *Julie Makani, Blood 2010*

[xix] *ALD 10 : janvier 2010* (« Haute Autorité de Santé - ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent » 2015, 10)

[xx]*ALD 10 : janvier 2010* (« Haute Autorité de Santé - ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent » 2015, 10)

[xxi] Rothman SM et al, Sickle cell anemia and central nervous system infarction: a neuropathological study. Ann Neurol 1986; 20: 684-90

[xxii] Koshy M et al, Vascular lesions in the central nervous system in sickle cell disease (neuropathology); J Assoc Acad Minority Physicians 1990; 1: 71-8

[xxiii] Ohene-Frempong et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. Blood 1998; 91(1): 288-94

[xxiv] Wang WC et al. Multicenter comparison of magnetic resonance imaging and transcranial Doppler ultrasonography in the evaluation of the central nervous system in children with sickle cell disease. J Pédiatre Hematol Oncol 2000; 22(4): 335-9

[xxv]*ALD 10 : janvier 2010* (« Haute Autorité de Santé - ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent » 2015, 10)

[xxvi] Knight-Madden J1, Serjeant GR. Invasive pneumococcal disease in homozygous sickle cell disease: Jamaican experience 1973-1997. J Pediatr. 2001 Jan;138(1):65-70.

[xxvii] Rankine-Mullings AE1, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Oct 10;10:CD003427. doi: 10.1002/14651858.CD003427.pub4.

[xxviii] *ALD 10 : janvier 2010* (« Haute Autorité de Santé - ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent » 2015, 10)

[xxix] bilan_afdphe_2015.pdf

[xxx] bilan_afdphe_2015.pdf

xxxi Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease : effect on mortality. Pediatrics 1988 ; 81 : 749-55.

xxxii Bardakjian-Michau J, Guilloud-Bataille M, Ducrocq R, et al. Efficacité du dépistage néonatal (DNN) de la drépanocytose. Congrès de la Société française d'hématologie, Paris mars 2000.

[xxxiii] Gaston MH, Verter JI, Woods G, et al. Prophylaxis with oral peni- cillin in children with sickle cell anemia : a randomized trial. N Engl J Med 1986 ; 314 : 1593-9.

[xxxiv]*ALD 10 : janvier 2010* (« Haute Autorité de Santé - ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent » 2015, 10)

[xxxv]*ALD 10 : janvier 2010* (« Haute Autorité de Santé - ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent » 2015, 10)

[xxxvi]*ALD 10 : janvier 2010* (« Haute Autorité de Santé - ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent » 2015, 10)

[xxxvii]*ALD 10 : janvier 2010* (« Haute Autorité de Santé - ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent » 2015, 10)

[xxxviii]*ALD 10 : janvier 2010* (« Haute Autorité de Santé - ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent » 2015, 10)

[xxxix]*ALD 10 : janvier 2010* (« Haute Autorité de Santé - ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent » 2015, 10)

[xl] Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease : lessons from a cohort study. Br Med J 1995 ; 311 : 1600-2.

[xli]*ALD 10 : janvier 2010* (« Haute Autorité de Santé - ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent » 2015, 10)

[xlii] Adams RJ, McKie V, Nichols F, et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. N Engl J Med. 1992;326(9): 605-610.

[xliii] Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. N Engl J Med. 1998;339(1):5-11.

[xliv] Fullerton HJ, Adams RJ, Zhao S, Johnston SC. Declining stroke rates in Californian children with sickle cell disease. Blood. 2004;104(2):336-339.

[xlv] Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. 2011 Blood 117:1130–1140.

[xlvi] AdamsRJ, Brambilla D. Optimizing primary stroke prevention in sickle cell anemia (STOP 2). Trial investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent store in sickle cell disease. NEJMA 2005; 353(26): 2769-78

[xlvii] Ware et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia-TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2016 Feb 13;387(10019):661-70

[xlviii] Platt OS et al. Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. J Clin Invest, 1984; 134: 475-88

[xlix] Dover Gj et al. Hydroxyureq induction of hemoglobin F production in scale cell disease: relationship between cytotoxicity and F cell production. Blood 1986; 67: 735-8

[l] Garache S et al. Hydroxyurea-induced augmentation of fetal hemoglobin production in patients with sickle cell anemia. Blood; 1987: 69: 109-116

[li] Plat OS et al, Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. NEJM, 1991; 325: 11-6

[lii] Garache S et al. Effect of Hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. NEJM 1995; 332: 1317-22

[liii] Garache S et al. Hydroxyurea and sickle cell anemia: clinical utility of a myeloidppressive « switching » agent: the Multicenter Study of Hydroxyurea in sickle cell anemia. Medecine (Baltimore); 1996; 75: 300-26

[liv] From infancy to adolescence: fifteen years of continuous treatment with hydroxyurea in sickle cell anemia. Hankins et al. Medicine (Baltimore). 2014 Dec;93(28)

[lv] Hydroxyurea therapy in UK children with sickle cell anaemia: A single-centre experience. Phillips et al. Pediatr Blood Cancer. 2018 Feb;65(2).

[lvi] http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0302288.htm

[lvii] Ballas et al. Exposure to hydroxyurea and pregnancy outcomes in patients with sickle cell anemia. J Natl Med Assoc. 2009

[lviii] Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: a 17.5 year follow-up. Am J Hematol. 2010;85:403–408.

[lix] Voskaridou et al. 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;115:2354–2363.

[lx] Berthaut et al. Influence of sickle cell disease and treatment with hydroxyurea on sperm parameters and fertility of human males. Haematologica. 2008

[lxi] Lukusa AKVermylen C. Use of hydroxyurea from childhood to adult age in sickle cell disease: Semen analysis. Haematologica. 2008

[lxii] Goldberg MA et al, Treatment of sickle cell anemia with Hydroxyurea and Erythropoietin. NEJM, 1990; 323: 366-372

[lxiii] Epstein FH, Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. NEJM, 1997; 337: 762-769

[lxiv] Epstein FH, Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. NEJM, 1997; 337: 762-769

[lxv]*ALD 10 : janvier 2010* (« Haute Autorité de Santé - ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent » 2015, 10)

[lxvi]*ALD 10 : janvier 2010* (« Haute Autorité de Santé - ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent » 2015, 10)

[lxvii] Bernaudin et al.Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. Blood. 2007 Oct 1;110(7):2749-56

[lxviii] Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. Piel FB1, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. PLoS Med. 2013;10(7)

[lxix] Weatherall D, Akinyanju O, Fucharoen S et al. Inherited Disorders of Haemoglobin. Disease Control Priorities in Developing Countries (2nd Edition), 663- 680. New York: Oxford University Press. 2006 DO1: 10.1596/978-0-821-36179-5/Chpt-34. http://www.dcp2.org/pubs/DCP

[lxx] Christianson A, Howson CP, Modell B. 2006. The March of Dimes Global Report on Birth Defects. The Hidden Toll of Dying and Disabled Children. March of Dimes Birth Defects Foundation. White Plains, New York. [Online] [access 2006 September]. http://mod.hoggm-snpt.com/MOD-Report.pdf

[lxxi] World Health Organisation. 2006. Sickle-cell anaemia: Report by the secretariat. [Online] [access 2006 October]. http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_ files/WHA59/A59_9-en.pdf

[lxxii] Modell B, Darlison M (2008) Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ 86: 480–487.

[lxxiii] Modell B, Darlison M (2008) Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ 86: 480–487.

[lxxiv] Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease : lessons from a cohort study. Br Med J 1995 ; 311 : 1600-2.

[lxxv] Thomas AN, Pattison C, Serjeant GR. Causes of death in sickle cell disease in Jamaica. BMJ 1982; 285: 633-5

[lxxvi] Makani, Health policy for SCD in Africa: experience from Tanzania on interventions to reduce under-five mortality. Tropical Medcine International Health. 2015

[lxxvii] Makani, Health policy for SCD in Africa: experience from Tanzania on interventions to reduce under-five mortality. Tropical Medcine International Health. 2015

[lxxviii] Diggs LM. Anatomic lesions in sickle cell disease. In: Abramson et al eds. Sickle cell disease: diagnosis, management, education, and research. St. Louis: C.V. Mosby, 1973: 189-229

[lxxix] Overturf GD, Powars D, Baraff LJ. Bacterial meningitis and septicemia in sickle cell disease. Am J Dis Child. 1977 Jul;131(7):784-7.

[lxxx] Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Blood 1995 ; 86 : 776-83.

[lxxxi] Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, et al. Mortality in children with sickle cell disease. Pediatrics 1989 ; 84 : 500-8.

[lxxxii] Platt OS et al, Mortality in sickle cell disease, NEJM, 1994; 330: 23

[lxxxiii] Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Blood 1995 ; 86 : 776-83.

[lxxxiv] Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease : lessons from a cohort study. Br Med J 1995 ; 311 : 1600-2.

[lxxxv] Thomas C, Lemerle S, Bernaudin F, et al. Drépanocytose : étude de la mortalité pédiatrique en Île-de-France de 1985 à 1992. Arch Pédiatr 1996 ; 3 : 445-51.

[lxxxvi] Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, et al. Mortality in children with sickle cell disease. Pediatrics 1989 ; 84 : 500-8.

[lxxxvii] D.Bachir, P. Beauvais, Management of drepanocytic patients, Rev Prat 1992 Oct 1;42(15):1900-7.

[lxxxviii] 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. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1998 Mar 13;47(9):169-72

[lxxxix] Bachir D, Beauvais P, Management of drepanocytic patients, Rev Prat, 1992; 42: 1900-07

[xc] Hamideh D, Alvarez O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999–2009). Pediatr Blood Cancer, 2013

[xci] Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. Quinn et al. Blood. 2010 Apr 29;115(17):3447-52

[xcii] Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. Telfer et al. Haematologica 2007; 92(7): 905-12

[xciii] Evelyn M. van der Plas et al. Mortality and causes of death in children with sickle cell disease in the Netherlands, before the introduction of neonatal screening . 2011 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology, 155, 106–110

[xciv] Eugênia Gomes, Katia Castetbon, Véronique Goulet. Mortalité Liée À La Drépanocytose En France : Âge De Décès Et Causes Associées (1979-2010). BEH 2015 INVS.

[xcv] Eugênia Gomes, Katia Castetbon, Véronique Goulet. Mortalité Liée À La Drépanocytose En France : Âge De Décès Et Causes Associées (1979-2010). BEH 2015 INVS.

[xcvi] Mortalité liée à la drépanocytose en France de 0 à 18 ans. Kremp & al. Arch Pediatr. 2008

[xcvii] Gaston MH et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. N Engl J Med. 1986 Jun 19;314(25):1593-9.

[xcviii] Dépistage néonatal de la drépanocytose en France. Pertinence d'une généralisation du dépistage à l'ensemble des nouveau-nés. HAS, 18 décembre 2013

[xcix] Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. Clin Infect Dis 2007; 44: 1428–1433.

[c] Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with sickle cell disease in the first decade of life. Adamkiewicz et al. Pediatrics. 2008 Mar;121(3)

[ci] McCavit TL., Xuan L, Zhang S, et al. Hospitalization for invasive pneumococcal disease in a national sample of children with sickle cell disease before and after PCV7 licensure. Pediatr Blood Cancer; DOI: 10.1002/pbc.23259

[cii] Fullerton HJ, Adams RJ, Zhao S, Johnston SC. Declining stroke rates in Californian children with sickle cell disease. Blood. 2004

[ciii] Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. 2011 Blood 117:1130–1140.

[civ] https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892117?sommaire=1912926&q=demographie#titre-bloc-9

[cv] https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892117?sommaire=1912926&q=demographie#titre-bloc-9

[cvi] bilan_afdphe_2015.pdf

[cvii] Mortalité liée à la drépanocytose en France de 0 à 18 ans. Kremp & al. Arch Pediatr. 2008

[cviii] Eugênia Gomes, Katia Castetbon, Véronique Goulet. Mortalité Liée À La Drépanocytose En France : Âge De Décès Et Causes Associées (1979-2010). BEH 2015 INVS.

[cix] Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. Telfer et al. Haematologica 2007; 92(7): 905-12

[cx] Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease : lessons from a cohort study. Br Med J 1995 ; 311 : 1600-2.

[cxi] Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Blood 1995 ; 86 : 776-83.

[cxii] 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. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1998 Mar 13;47(9):169-72

[cxiii] Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. Clin Infect Dis 2007; 44: 1428–1433.

[cxiv] McCavit TL., Xuan L, Zhang S, et al. Hospitalization for invasive pneumococcal disease in a national sample of children with sickle cell disease before and after PCV7 licensure. Pediatr Blood Cancer; DOI: 10.1002/pbc.23259

[cxv] Yanni E1, Grosse SD, Yang Q, Olney RS. J Pediatr. 2009 Apr;154(4):541-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.09.052. Epub 2008 Nov 22. Trends in pediatric sickle cell disease-related mortality in the United States, 1983-2002.

[cxvi] Fosrtner, C., S. Plefka, S. Tobudic, H. M. Winkle, K. Burgmann, and H. Burgmann. 2012. Effectiveness and immunogenicity of pneumococcal vaccination in splenectomized and functional asplenic patients. Vaccine 30:5449–5452.

[cxvii] Immunogenicity of pneumococcal vaccination in a patient with sickle hemoglobinopathy: a case report. Leila Jerome et al. 2015 The Authors. Clinical Case Reports

[cxviii] Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease (Review) 2 Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

[cxix] Rankine-Mullings AE, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 10. Art. No.: CD003427.

[cxx] Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease (Review) 2 Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

[cxxi] Rankine-Mullings AE, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. Database of Systematic Reviews 2017, Issue 10. Art. No.: CD003427.

[cxxii] Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. Quinn et al. Blood. 2010 Apr 29;115(17):3447-52

[cxxiii] Walsh et al (2014). Medication adherence among pediatric patients with sickle cell disease: A systematic review. Pediatrics, 134, 1175– 1183

[cxxiv] Sandra Luzinete Felix de Freitas. Quality of life in adults with sickle cell disease: an integrative review of the literature. Rev Bras Enferm [Internet]. 2018;71(1):195-205.

[cxxv] Patel, A. B., & Athavale, A. M. (2004). Sickle cell disease in central India. Indian Journal of Pediatrics, 71, 789–793.

[cxxvi] Kristin Loiselle et al. Systematic and Meta-Analytic Review: Medication Adherence Among Pediatric Patients With Sickle Cell Disease. Journal of Pediatric Psychology, 41(4), 2016, 406–418

[cxxvii] Kristin Loiselle et al. Systematic and Meta-Analytic Review: Medication Adherence Among Pediatric Patients With Sickle Cell Disease. Journal of Pediatric Psychology, 41(4), 2016, 406–418

[cxxviii] Cronin et al. Modifying factors of the health belief model associated with missed clinic appointments among individuals with sickle cell disease. Hematology. 2018 Mar 29:1-9. doi: 10.1080/10245332.2018.1457200. [Epub ahead of print]

[cxxix]Badawy et al. Beliefs about hydroxyurea in youth with sickle cell disease. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2018 Jan 31. pii: S1658-3876(18)30002-5. doi: 10.1016/j.hemonc.2018.01.001. [Epub ahead of print]

[cxxx] Smaldone et al.HABIT, a Randomized Feasibility Trial to Increase Hydroxyurea Adherence, Suggests Improved Health-Related Quality of Life in Youths with Sickle Cell Disease.. J Pediatr. 2018 Mar 20. pii: S0022-3476(18)30132-X. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.054. [Epub ahead of print]

[cxxxi] Berkovitchn et al. Trying to improve compliance with prophylactic penicillin therapy in children with sickle cell disease. Br J Clin Pharmacol. 1998 Jun;45(6):605-7.

[cxxxii] Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. Quinn et al. Blood. 2010 Apr 29;115(17):3447-52

[cxxxiii] Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. Telfer et al. Haematologica 2007; 92(7): 905-12

[cxxxiv] Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Blood 1995 ; 86 : 776-83.

[cxxxv] Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease : lessons from a cohort study. Br Med J 1995 ; 311 : 1600-2.

[cxxxvi] Thomas C, Lemerle S, Bernaudin F, et al. Drépanocytose : étude de la mortalité pédiatrique en Île-de-France de 1985 à 1992. Arch Pédiatr 1996 ; 3 : 445-51.

[cxxxvii] Hamideh D, Alvarez O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999–2009). Pediatr Blood Cancer, 2013

[cxxxviii] Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. Telfer et al. Haematologica 2007; 92(7): 905-12

[cxxxix] Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. Quinn et al. Blood. 2010 Apr 29;115(17):3447-52

[cxl] Mortalité liée à la drépanocytose en France de 0 à 18 ans. Kremp & al. Arch Pediatr. 2008

[cxli] Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. Quinn et al. Blood. 2010 Apr 29;115(17):3447-52

[cxlii] Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. Telfer et al. Haematologica 2007; 92(7): 905-12

Annexes:

Tableau 1: Evolution de la prise en charge dans les pays du Nord

	Etats-Unis	Royaume-Uni	France
Dépistage Néonatal	around 1990	july 2006	2000
Pénicilline V	1986	1986	1986
Prévenar 7	2000	2002	2003
Prévenar 13	1983	-	2010
Vaccin H influenzae	1985	1993	1992
Vaccin Meningitis C	-	2000	2002
Pneumo 23	-	1993	1992
DTC préventif	1992	1991	2000
Hydroxyurée	1995	1999	2002
Centres de compétence	avant 1992	avant 1992	2006

Figure 1: Bilan AFDPHE 2015. Répartition de la prévalence sur le territoire.

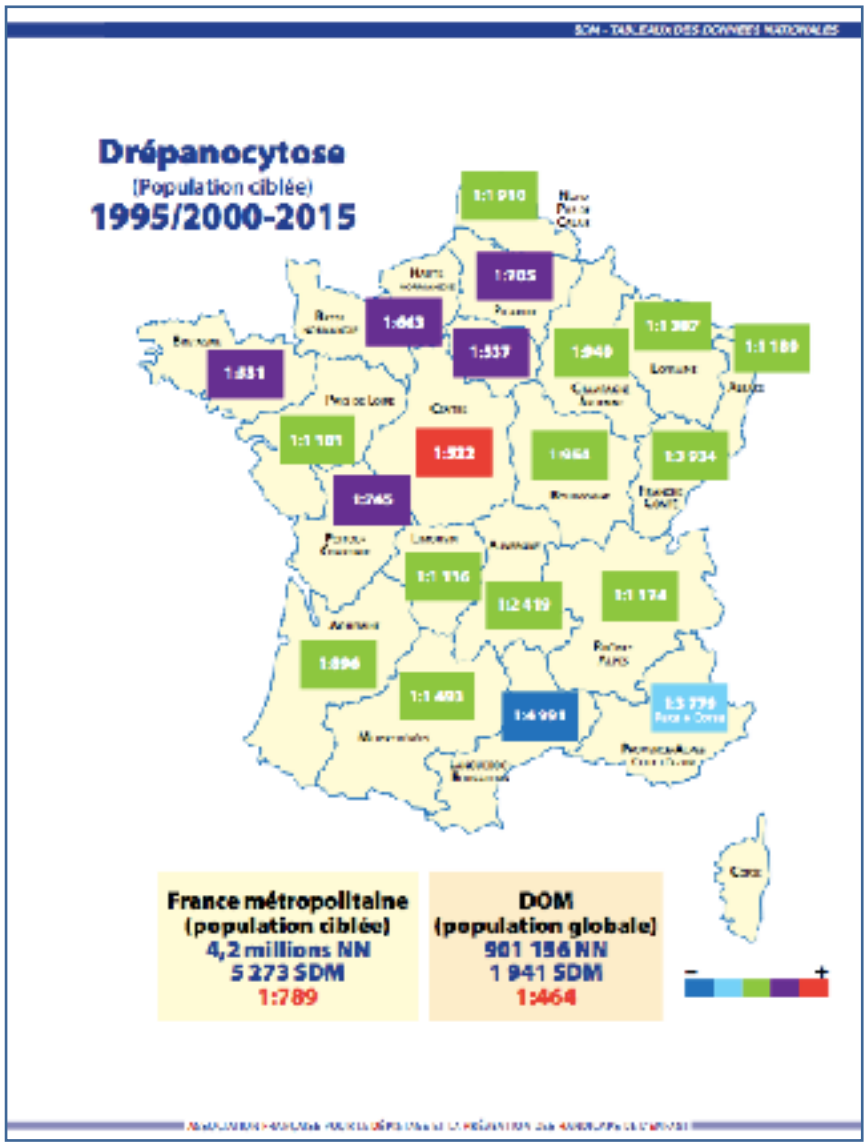


Figure 2: Bilan AFDPHE 2015. Répartition de la prévalence sur le territoire.

Tableau VI.4 → Drépanocytose – Bilan global au 31/12/2015 depuis l'origine du dépistage*

	Nombre de NN testés	SS	SC	Sβthal	Autre	Total(1)	Fréquence
Alsace	118 925	73	14	12	1	100	1/1 189
Aquitaine	68 125	53	18	5	0	76	1/896
Auvergne	36 288	12	3	0	0	15	1/2 419
Bourgogne	45 779	43	5	0	0	48	1/954
Bretagne	28 690	35	5	14	0	54	1/531
Centre	71 042	105	23	8	0	136	1/522
Champagne-Ardenne	53 164	41	9	6	0	56	1/949
Franche-Comté	39 342	7	0	2	1	10	1/3 934
Ile de France	1 947 883	2 552	793	268	14	3 627	1/537
Languedoc-Roussillon	159 714	29	2	1	0	32	1/4 991
Limousin	22 311	15	3	2	0	20	1/1 116
Lorraine	74 896	39	9	6	0	54	1/1 387
Midi-Pyrénées	126 898	66	17	2	0	85	1/1 493
Nord-Pas de Calais	217 752	86	19	9	0	114	1/1 910
Normandie	100 744	117	29	6	0	152	1/663
PACA + Corse	464 762	59	23	41	0	123	1/3 779
Pays de Loire + Poitou							
Angers	61 091	61	17	4	0	82	1/745
Nantes	71 587	44	14	7	0	65	1/1 101
Picardie	68 361	69	22	6	0	97	1/705
Rhône-Alpes	383 927	254	44	26	2	326	1/1 178
Sous Total	**4 161 281**	**3 760**	**1 069**	**425**	**18**	**5 272**	**1/789**
Guadeloupe	195 363	542	124	24	1	691	1/289
Guyane	128 649	340	209	13	0	562	1/229
Martinique	143 111	296	96	22	6	420	1/341
Mayotte	126 748	187	0	5	0	192	1/660
Réunion	302 883	66	2	6	1	75	1/4 038
St Pierre et Miquelon	2	0	0	0	0	0	1/-
Polynésie, Nouvelle Calédonie, Wallis et Futuna	400	1	0	0	0	1	1/-
Sous Total	**901 156**	**1 432**	**431**	**70**	**8**	**1 941**	**1/464**
TOTAL	**5 062 437**	**5 192**	**1 500**	**495**	**26**	**7 213**	**1/702**

(1) Les malades comptabilisés ne tiennent compte que des syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) : SS ; Sβthal ; SC ; SDPunjab ; SOArab ; SAntilles ; SOOman ; SE ; SLepore ; Eβ thal

** Bilan établi depuis le début de l'activité, à des dates différentes selon les régions à partir des rapports annuels non réactualisés.*

Tableau 2: Evolution de la mortalité selon différentes études.

ARTICLE	ANNEES DE SUIVI	LIEU	TAUX MORTALITE	CAUSES MORTALITE
Telfer, Hematologica, 2007	1983-2006	UK: East London	0,13/100 patient-années	STA et AVC
Gill, Blood, 1995	1978-1988	USA: cohorte CSSCD	1,1/100 patient-années	11 infections (SS), 1 AVC, 2 SSA, 6 décès inconnus.
Lee, BMJ, 1995	1979-1981	Jamaïque	Non estimé	Infection invasive, STA, AVC.
Quinn, Blood, 2004	1983-2002	USA: Dallas	0,59 / 100 patient-années	
MMWR 1998	1990-1994	USA: California, Illinois, NY	0.35 / 100 patient-années	Infection invasive, myocardite, cardiovasculaire, infection VIH.
Quinn, Blood, 2010	1983-2007	USA: Dallas	0,52 / 100 patient-années	STA, Infection Ivasive à Pneumocoque, Multifactoriel, Défaillance multi-viscérale.
Bernaudin, Blood, 2011		France	0.25/100 patient-années [0.07-0.63)	Infections invasive à Pneumocoque, AVC, STA, anaphylaxie, voyage
Hamideh, Pediatr Blood Cancer, 2013	1999-2009	USA	0.2/100,000 patient-années	Cardiovasculaire (31.6%), Respiratoire (28.1%), infection invasive (14.4%).
Makani, 2015, Trop Med and Int Health		Tanzania	1.9/100 patient-années	

Figure 3: Flow chart

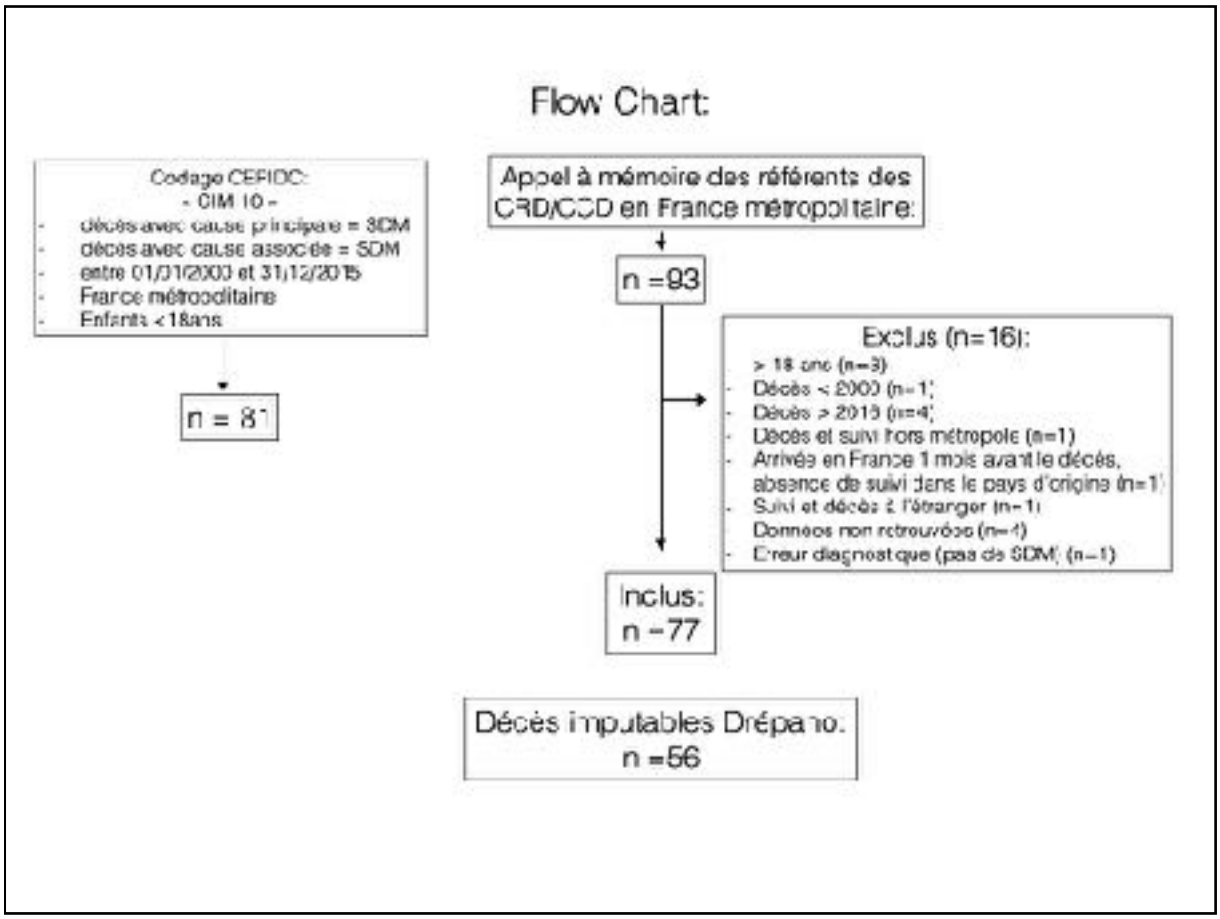


Figure 4: Causes et nombre de décès de 2000 à 2015:

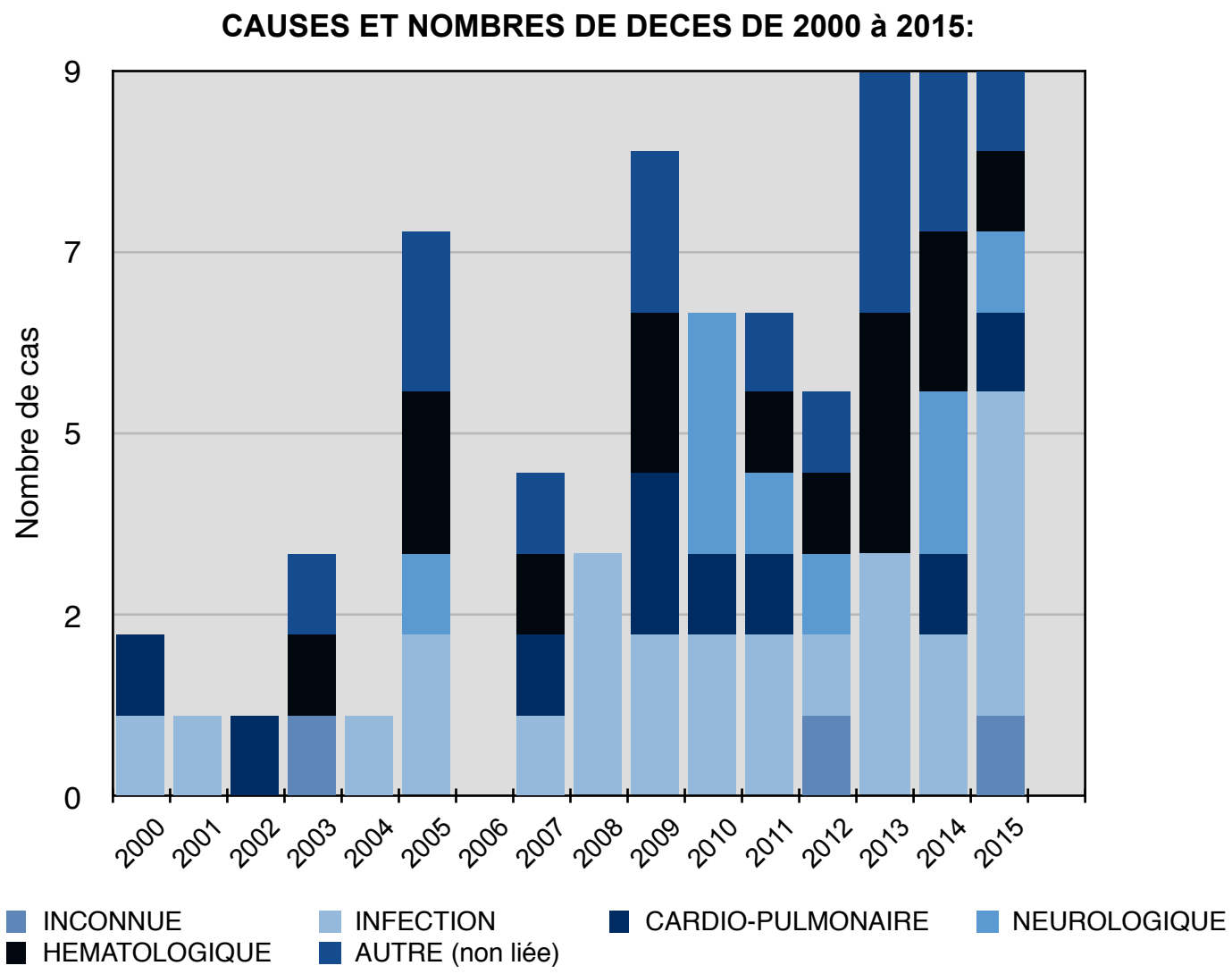
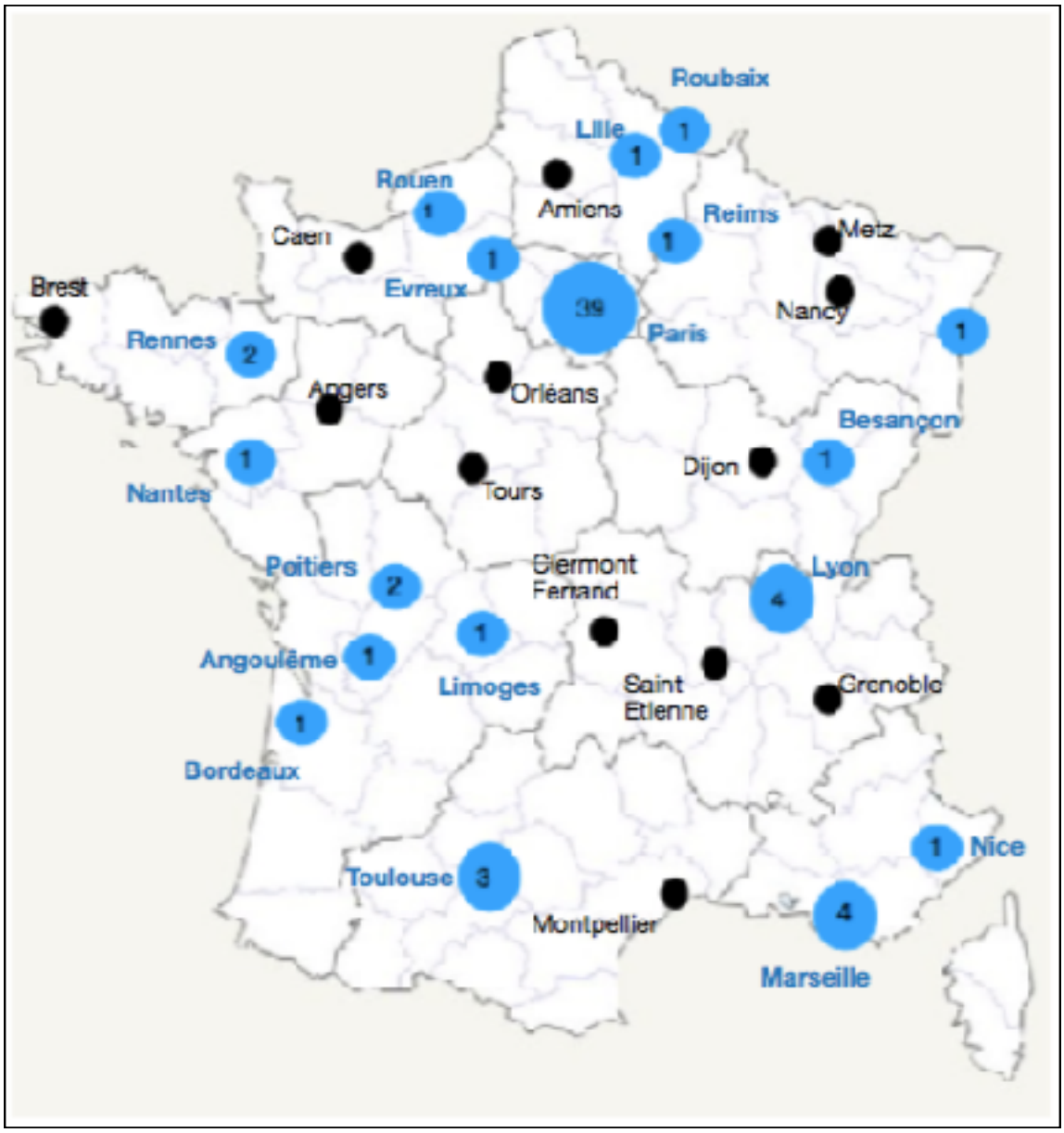


Tableau 3: Taux de mortalité par année parmi les moins de 19 ans en France métropolitaine.

Années	Nombre de décès	Nombre de personnes moins de 19 ans	Taux de mortalité < 19 ans
2000	2	15 047 287	0,1329
2001	4	15 067 857	0,2655
2002	1	15 091 374	0,0663
2003	2	15 116 574	0,1323
2004	1	15 183 494	0,0659
2005	4	15 242 403	0,2624
2006	0	15 280 401	0,0000
2007	3	15 315 094	0,1959
2008	5	15 337 575	0,3260
2009	8	15 368 840	0,5205
2010	10	15 406 592	0,6491
2011	5	15 440 408	0,3238
2012	7	15 457 656	0,4529
2013	7	15 513 096	0,4512
2014	6	15 588 708	0,3849
2015	12	15 651 778	0,7667

Figure 5: Répartition géographique des décès



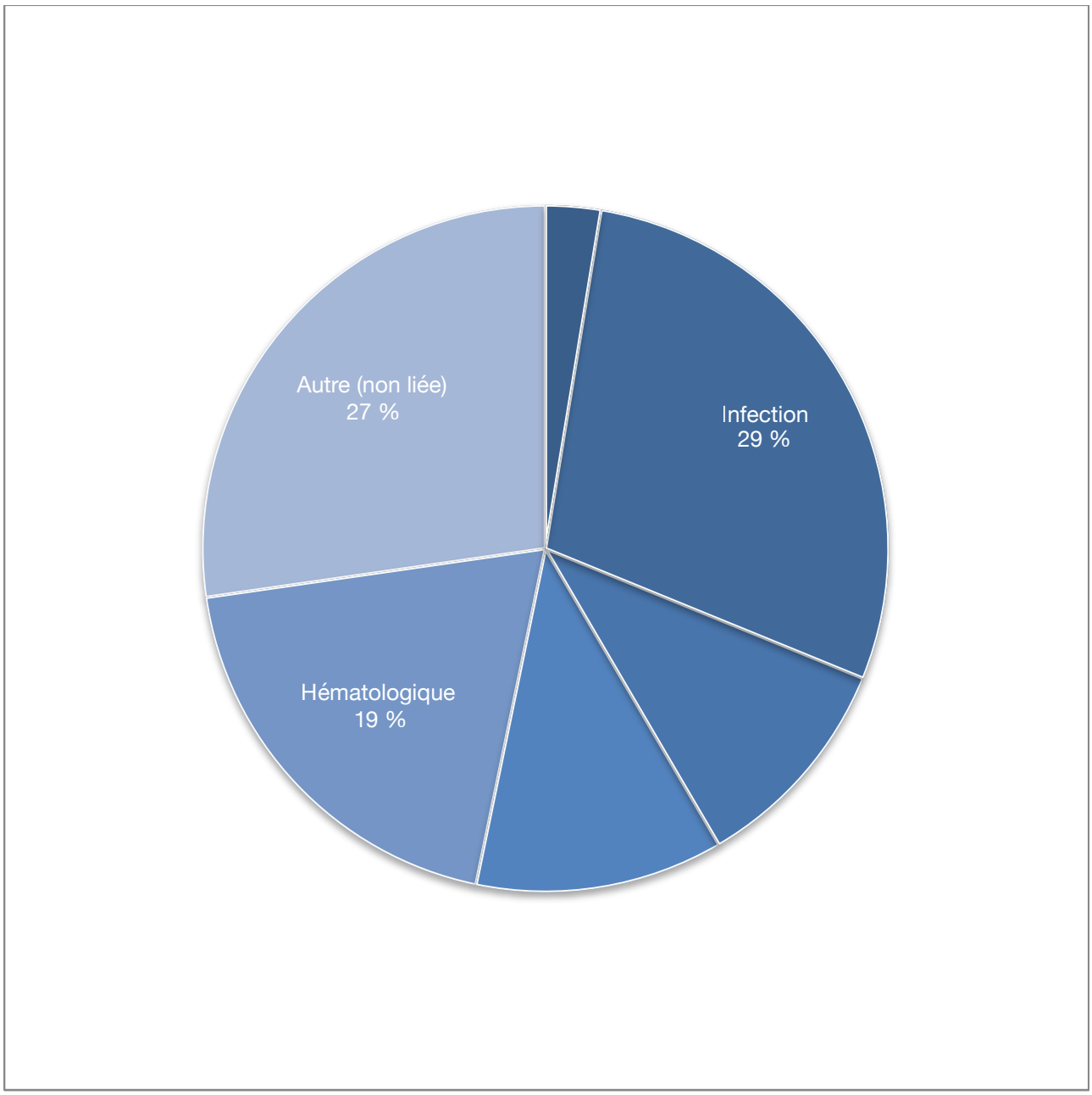


Figure 6: Causes de décès

Figure 7: Causes de décès liées à la drépanocytose selon l'âge

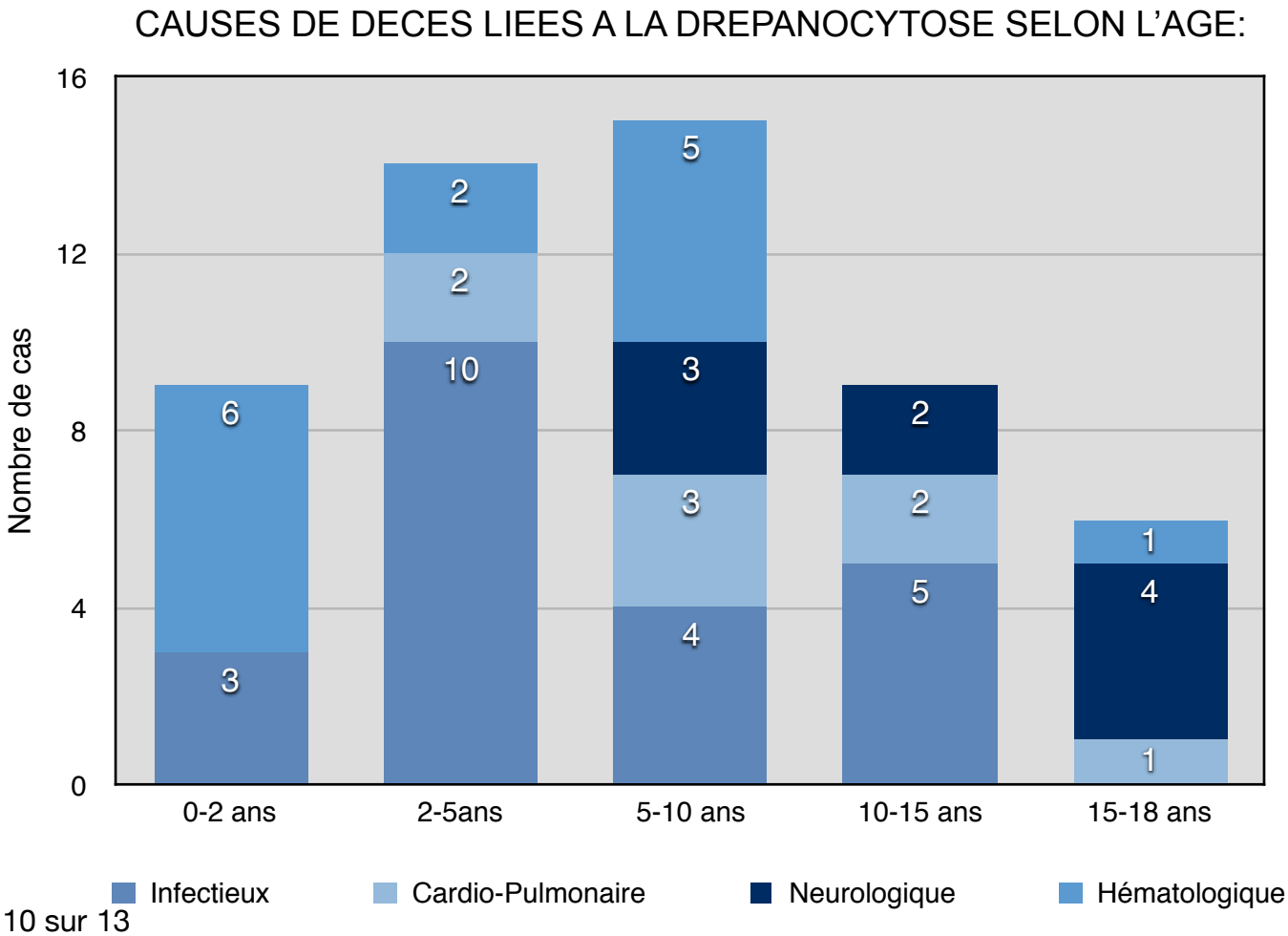


Tableau 4:

Répartition des données médico-sociales et psychologiques parmi les patients observants et ceux ayant une inobservance avérée:
A noter, 14 dossiers non analysés dont les données sont manquantes pour l'observance. Accès aux soins: nombre de patients pour lesquels un délai d'accès à l'hôpital est de plus de 2h.

	BONNE OBSERVANCE		INOBSERVANCE	
	Effectif	%	Effectif	%
Nombre	49	100 %	14	100 %
Monoparental	6	12 %	3	21 %
Nbe frères/soeurs	2	4 %	3	18 %
Fratrie SCD (nombre)				
0	19	39 %	8	57 %
1	14	29 %	3	21 %
2	5	10 %	2	14 %
Décès dans fratrie	0	0 %	2	14 %
Barrière de langue	0	0 %	4	29 %
Impact psychologique	2	4 %	2	14 %
Difficultés soc	0	0 %	3	21 %
Accès aux soins	4	8 %	4	29 %

Mortalité pédiatrique de la Drépanocytose en France métropolitaine depuis le dépistage néonatal ciblé national (2000) jusqu'à 2015.

Résumé:
La mortalité pédiatrique chez les enfants atteints de syndrome drépanocytaire majeur (SDM) a fortement diminué dans les pays à haut revenus, passant de 1,1 à 0,13/100 patient-années entre 1980 et 2010.
L'objectif de cette étude observationnelle rétrospective était d'estimer le nombre de décès et d'identifier leur causes chez les enfants de moins de 18 ans atteints de SDM en France métropolitaine depuis la mise en place du dépistage néonatal ciblé (2000-2015).
Au total 77 décès ont été répertoriés avec un âge médian de 43,5 mois. Le taux de mortalité est de 0,167 pour 100 personnes-années (IC95%: 0,1273-0,2157).
Le taux de mortalité des enfants de moins de 5 ans est de 0,179 pour 100 personnes-années (IC95%: 0,1279-0,2438), avec le nombre de décès annuels s'élevant à 5, soit une diminution par deux comparativement à la période 1979-2004 (Kremp et al, 2008).
Aucun patient n'a échappé au dépistage néonatal. La principale cause de mortalité (27,3%) n'est pas liée à la drépanocytose. Viennent ensuite les causes infectieuses (39,3%), hématologiques (26,8%), neuro-vasculaires (16,1%) puis cardio-pulmonaires (14,2%).
Les infections invasives à pneumocoque étaient responsables de 10,4% des décès.
Parmi les décès liés à la drépanocytose, on a pu estimer à 23.3% le nombre de décès évitables, soit du fait d'une inobservance avérée, soit du fait d'un retard franc à la consultation médicale par la famille.
En conclusion, la mortalité a baissé depuis la mise en place du dépistage néonatal ciblé national, mais reste stable sur la période d'étude. La première cause de décès n'est pas liée à la drépanocytose. Les décès évitables et par causes infectieuses demeurent encore élevés.

Mots clés:
Syndrome Drépanocytaire Majeur
Mortalité pédiatrique
Mortalité des moins de 5 ans
Dépistage néonatal ciblé
Infections invasives à pneumocoque
Inobservance
Décès évitables

Pediatric Sickle Cell Disease mortality since newborn screening in France from 2000 to 2015.

Abstract:
Mortality rate of Sickle cell disease (SCD) during childhood has dropped from 1.1 to 0.13/100 person-years between 1980 and 2010 in high income countries. This progress has been achieved thanks to different interventions such as: prevention of pneumococcal infections, newborn screening, development of reference centers, screening of neurovascular defects, and treatment intensification.
The main objective of this study was to analyse pediatric deaths in terms of number and causes in children suffering of SCD in metropolitan France since national newborn screening (2000) up to 2015.
Seventy-seven deaths have been reported, median age at death was 43.5 months. Mortality rate was 0.167/100 person-years (IC95%: 0,1273-0,2157).
Under five mortality rate under five was 0.179/100 person-years (IC95%: 0,1279-0,2438), hence around 5 deaths annually, which has decreased from half in comparison with the period 1979-2004 (Kremp et al. 2008).
Every patient analyzed had been screened at birth. The first cause of death was not related to SCD (27.3%). Then, causes of death were classified as infectious (39.3%), hematological (26.8%), neuro-vascular (16.1%) and cardio-thoracic (14.2%).
Pneumococcal invasive infection was responsible for 10.4% of all deaths.
Regarding deaths related to SCD, we estimated around 23.3% the amount of preventable deaths, due either to a lack of adherence to treatment, or to long delays of medical consultations.
In conclusion, peadiatric mortality rate has decreased since the implementation of neonatal bloodspot screening but remained stable during the study period. The first cause of death was not related to SCD. However, infectious diseases and preventable deaths remain still high.

Keywords:
Sickle Cell Disease
Paediatric mortality
Under five mortality
Newborn screening
Invasive Pneumococcal infection
Compliance
Preventable death

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06