

# Épidémiologie de la drépanocytose

Près de 120 millions de personnes dans le monde seraient porteuses d'une mutation drépanocytaire. En France métropolitaine, les sujets atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur seraient 6 000 à 7 000, avec 250 nouveaux cas diagnostiqués chaque année surtout en région parisienne. Des chiffres désormais supérieur à ceux des départements d'outre-mer.

Josiane Bardakdjian\*, Henri Wajcman\*\*

**S**elon les projections de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le nombre de porteurs d'anomalies de l'hémoglobine devrait au cours des prochaines décennies se stabiliser à environ 8 % de la population mondiale. Cette estimation tient compte à la fois d'une croissance sélective des populations atteintes et des progrès de la médecine. Les derniers chiffres de l'OMS, publiés en 1994, faisaient état de 2,9 % de la population mondiale, soit 150 millions de personnes, porteuses d'une mutation thalassémique et de 2,3 % (soit 120 millions) d'une mutation drépanocytaire.<sup>1-3</sup> La grande fréquence de ces deux types de mutations s'explique par la protection relative qu'elles apportent contre le paludisme à l'état hétérozygote.

Jusqu'à la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle, les anomalies de l'hémoglobine se limitaient pratiquement aux zones impaludées et aux pays qui ont connu, au cours des siècles derniers, un important afflux d'esclaves d'origine africaine. Dans ces pays, les sujets homozygotes mouraient dans la petite enfance, alors que les hétérozygotes survivaient tout en bénéficiant d'un avantage sélectif. Au cours des dernières décennies, la distribution de ces anomalies génétiques a été considérablement modifiée, à la fois par d'importants flux migratoires vers les pays industrialisés

et par les progrès de la médecine, et tout spécialement par l'amélioration de la prise en charge de ces maladies. Drépanocytose et thalassémies sont aujourd'hui des affections devenues fréquentes en Europe occidentale, et leur distribution à travers les divers pays européens témoigne de liens culturels de l'histoire coloniale.

La forme homozygote (HbS/HbS) n'est pas la seule à être responsable d'un syndrome drépanocytaire majeur. Des formes graves sont en effet également observées chez les hétérozygotes composites pour l'HbS et pour une mutation  $\beta$ -thalassémique, ou encore pour l'HbS et certaines hémoglobines anormales (essentiellement les HbC, HbD-Punjab et HbO-Arab). Il est donc indispensable de connaître la distribution de toutes ces anomalies de l'hémoglobine dans les populations à risque.

## LA DRÉPANOCYTOSE EN FRANCE

Les premiers cas de thalassémie majeure et de drépanocytose ont été rapportés en France dans les années 1940.<sup>4</sup> Aujourd'hui, la drépanocytose est devenue, par son incidence, la première maladie génétique en Île-de-France avec environ 200 nouveaux cas par an.<sup>5</sup>

\* Service de biochimie, et \*\* Inserm U 468, CHU Henri Mondor, 94010 Créteil Cedex. Courriel : josiane.michau@hmn.ap-hop-paris.fr

## CE QUI EST NOUVEAU

→ La drépanocytose est aujourd'hui la plus fréquente des maladies génétiques en France et ne peut être ignorée du praticien. À l'heure actuelle, on peut estimer entre 6 000 et 7 000 le nombre de sujets atteints de syndrome drépanocytaire majeur, avec en France métropolitaine, un nombre supérieur à celui de l'outre-mer. Chaque année on dépiste plus de 250 cas de ces syndromes. L'accès effectif au conseil génétique suppose la recherche des anomalies de l'hémoglobine chez toute personne en âge d'avoir des enfants.

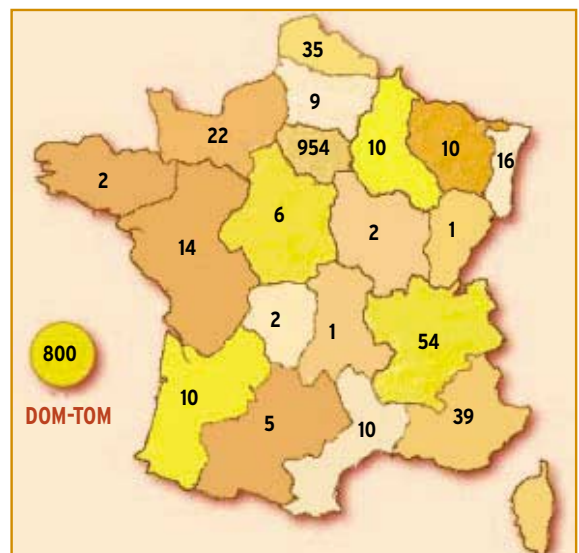
Le problème de l'incidence de la drépanocytose en France métropolitaine est totalement différent de celui de la France d'outre-mer, où le pourcentage de porteurs de la mutation drépanocytaire est bien connu, les transmetteurs se répartissant de façon homogène dans une population où les unions permettent d'approcher la distribution théoriquement attendue par l'équilibre d'Hardy Weinberg (équilibre entre les fréquences génotypiques observées et les fréquences attendues dans une population panmictique).<sup>6</sup> Depuis 1985, un dépistage systématique est effectué aux Antilles (Guadeloupe et Martinique) : il a porté sur près de 200 000 nouveau-nés et a conduit au diagnostic de 624 syndromes drépanocytaires majeurs (soit une fréquence de 1/320). En revanche, la fréquence est beaucoup plus faible dans l'île de la Réunion où elle n'est que de 1/4 127. Au total, il y a environ 120 nouveaux cas de syndromes drépanocytaires majeurs annuellement aux Antilles.<sup>7</sup>

Le problème est beaucoup plus complexe en France métropolitaine où, jusqu'aux années 1950, les cas de drépanocytose observés concernaient presque uniquement la population d'origine antillaise. Dans les années suivantes, des vagues successives d'immigration en provenance d'Afrique subsaharienne, survenues pour des raisons économiques ou politiques, ont été à l'origine d'un nombre croissant de cas diagnostiqués. Le statut juridique des différents porteurs fait qu'il est impossible de recenser spécifiquement la population à risque. Un abord indirect, sans doute imprécis, peut cependant être obtenu à travers le dépistage néonatal ciblé aux naissances considérées « à risque » par les maternités. On peut estimer, en région parisienne, qu'il y a au total environ 170 000 naissances par an parmi lesquelles 80 000 sont considérées comme provenant de couples à risque et qui ont donc bénéficié d'un dépistage néonatal. Dans ce nombre, 3 000 nouveau-nés ont été trouvés porteurs d'une HbS. Le trait drépanocytaire se retrouve donc chez près de 1,8 % de l'ensemble des nouveau-nés. Ces chiffres ne peuvent cependant pas être traités selon l'équilibre d'Hardy Weinberg car les mariages ne s'effectuent pas au hasard dans la population, mais sont souvent soumis à des contraintes culturelles ou religieuses, dans des communautés où le taux de fertilité est supérieur à celui de l'ensemble de la population

métropolitaine. Dans le nord-est parisien, dans les populations « à risque » les fréquences des anomalies de l'hémoglobine sont évidemment voisines de celles observées dans les départements d'outre-mer ou en Afrique subsaharienne ; inversement, les cas sont bien plus rares dans les quartiers résidentiels. Au total, en Île-de-France, 200 nouveaux cas de syndromes drépanocytaires majeurs ont été enregistrés en 2003 alors que dans l'hypothèse d'une dilution de la population « à risque » dans la population globale, ce nombre devrait être 3 à 4 fois plus faible.

En France métropolitaine, c'est au total quelque 250 nouveaux cas de syndromes drépanocytaires majeurs qui sont diagnostiqués par an, la grande majorité en Île-de-France ; la figure montre la répartition du nombre de cas trouvés dans chaque région depuis l'instauration du diagnostic néonatal ciblé. Avec les progrès de la prise en charge de ces patients qui leur donnent une espérance de vie, en constatant l'accroissement, proche de 50 ans à l'heure actuelle, on peut logiquement penser qu'à ce rythme leur nombre total se situera aux environs de 15 000 dans les prochaines décennies. Une meilleure intégration de la population à risque, de son accès au conseil génétique et de son acceptation pourraient sans doute infléchir ces prévisions.

À l'heure actuelle, en ajoutant aux chiffres de l'OMS de 1987 la contribution à la prévalence des naissances enregistrées depuis cette date, c'est au total 6 à 7 000 malades drépanocytaires qui vivent en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer. La fraction des drépanocytaires adultes est en forte expansion.



**Figure** Répartition des syndromes drépanocytaires majeurs dépistés en période néonatale en France. Les régions ont intégré le programme national à des dates différentes. Le dépistage, débuté en 1994 en Île-de-France, couvre tout le pays depuis 2000. Les chiffres de la Corse sont intégrés dans ceux de la région Provence-Alpes-Côte d'azur.

## POUR LA PRATIQUE

Les syndromes drépanocytaires majeurs comportent essentiellement les formes homozygotes HbS/HbS mais aussi les hétérozygotes composites HbS/HbC, HbS/Hb D-Punjab, HbS/HbO-Arab et Hb S/β-thal. Avec 6 000 à 7 000 patients atteints de ces syndromes, et en France métropolitaine un nombre supérieur à celui de l'outre-mer, il n'est plus exceptionnel pour un praticien de se trouver confronté à cette maladie. Elle est encore essentiellement limitée aux grandes villes, mais cette situation devrait évoluer.

Les HbC, D-Punjab et O-Arab conduisent à des syndromes drépanocytaires majeurs lorsqu'elles sont associées à l'HbS, alors que chez les hétérozygotes elles sont sans conséquences cliniques. La plus fréquente est l'HbC dont l'incidence est environ un quart de celle de l'HbS. Rappelons que l'association de l'HbS avec une β-thalassémie est également cause de syndrome drépanocytaire majeur.

### LA DISTRIBUTION DES SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES MAJEURS EN FRANCE ET DANS LES AUTRES PAYS EUROPÉENS

Les spécificités historiques des flux migratoires dans les divers pays de la CEE sont à l'origine d'une fréquence différente de la drépanocytose d'un pays à l'autre.

*Au Royaume-Uni*, une étude de 1999 portant sur l'Angleterre montre, par an, 3 000 nouveaux porteurs du trait drépanocytaire (0,47 %) et 2 800 (0,44 %) porteurs d'un trait β-thalassémique ; il y aurait 140 à 175 naissances d'enfants atteints de syndromes drépanocytaires majeurs et 10 à 25 enfants thalassémiques majeurs ou intermédiaires.<sup>8</sup> L'incidence des thalassémies en Grande-Bretagne est largement supérieure à celle observée en France.

*En Allemagne*, on ne compte au total que 300 patients atteints de syndromes drépanocytaires majeurs répartis dans une centaine d'hôpitaux.<sup>9</sup>

*En Belgique*, la population migrante s'élève à 30 % dans l'agglomération bruxelloise et un dépistage néonatal systématique a été mis en place. Sur 23 136 tests pratiqués de 1994 à 1998, 11 syndromes drépanocytaires majeurs et un cas de thalassémie majeure ont été détectés. Tous les porteurs d'HbS (au total 277) avaient au moins un parent originaire d'Afrique subsaharienne.<sup>10</sup>

*Aux Pays-Bas*, les études épidémiologiques sont encore partielles et une première projection ferait état d'environ 800 cas de syndromes drépanocytaires majeurs répartis sur tout le pays (P. Giordano, communication personnelle).

*Dans la péninsule ibérique*, la situation est différente. En Espagne les cas de syndromes drépanocytaires majeurs sont encore rares mais tendent à se multiplier avec l'accroissement récent de la population immigrée. Une étude d'un centre hospitalier de Barcelone rapporte 22 patients

diagnostiqués entre 1985 et 2001. Les patients sont de différentes origines ethniques : subsaharienne mais également nord-africaine et afro-américaine.<sup>11</sup> L'histoire coloniale du Portugal est plus ancienne et la mutation drépanocytaire y a été introduite à partir du bassin méditerranéen entre les VIII<sup>e</sup> et XIII<sup>e</sup> siècles, puis de l'Afrique et s'est diluée dans l'ensemble de la population.<sup>12</sup>

*La drépanocytose indigène* est fréquente dans le sud de l'Italie (800 cas connus), la Grèce, et l'Albanie.

## CONCLUSION

À l'heure actuelle on peut donc estimer entre 6 000 et 7 000 le nombre de sujets atteints de syndromes drépanocytaires majeurs, avec en France métropolitaine un nombre supérieur à celui de l'outre-mer. La progression du nombre des patients au cours de prochaines années dépend de plusieurs facteurs : les progrès de la prise en charge contribueront à l'augmenter mais, en revanche, une meilleure assimilation des communautés à risque et un accès effectif au conseil génétique devraient la ralentir. ■

### SUMMARY Epidemiology of sickle cell anemia

In France, 6 000-7 000 patients are suffering from sickle cell anemia in 2004. The number of patients in continental France exceeds the one found in the overseas regions. The highest frequency is found in the Parisian region where 185-200 new cases are annually diagnosed.

Rev Prat 2004 ; 54 : 1531-33

### RESUMÉ Épidémiologie de la drépanocytose

En 2004, on peut estimer entre 6 000 et 7 000 le nombre de sujets atteints de syndromes drépanocytaires majeurs vivant en France. Le nombre de malades recensés en France métropolitaine dépasse celui de l'outre-mer. La fréquence la plus élevée se situe en région parisienne où 185 à 200 nouveaux cas sont diagnostiqués par an.

## RÉFÉRENCES

- NIH Cooley's anemia. Progress in Biology and Medicine. Division of blood diseases and disorders, 1995.
- World Health Organization. Guidelines For The Control of Haemoglobin Disorders. Geneva: World Health Organization. Hereditary Diseases Programme, 1994.
- Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bulletin of the WHO 2001; 79 : 704-12.
- Lena-Russo D, North ML, Girot R. Épidémiologie des maladies génétiques de l'hémoglobine en France Métropolitaine. Rev Prat 1992 ; 42 : 1867-72.
- Benkerrou M. AFDPHE. Le dépistage néonatal ciblé de la drépanocytose en France métropolitaine : raisons et résultats. Mt pédiatrie 2002 ; 3 : 159-63.
- Zohoun IS, Merault G, Reinette P, Rosa J. Politiques de santé et drépanocytose. Rev Prat 1992 ; 42 : 1873-7.
- Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Bilan d'activité 2002.
- Hickman M, Modell B, Greengross P et al. Mapping the prevalence of sickle cell and beta thalassaemia in England: estimating and validating ethnic-specific rates. Br J Haematol 1999 ; 104 : 860-7.
- Dickerhoff R, von Ruecker A. Manifestations of sickle cell disease in adolescents and young adults. Clinical aspects and therapy references. Klin Padiatr 1998 ; 210 : 10-6.
- Gulbis B, Tshilolo L, Cotton F, Lin C, Vertongen F. Newborn screening for haemoglobinopathies: the Brussels experience. J Med Screen 1999 ; 6 : 11-5.
- Gomez-Chiari M, Tusell Puigbert J, Ortega Aramburu J. Drepanocitosis: experiencia de un centro. An Pediatr (Barc) 2003 ; 58 : 95-9.
- Lavinha J, Goncalves J, Faustino P et al. Importation route of the sickle cell trait into Portugal: contribution of molecular epidemiology. Hum Biol 1992 ; 64 : 891-901.