

Bilan de 10 ans de dépistage des anomalies de l'hémoglobine au Québec

- Yves Pastore, MD
- Nancy Robitaille, MD, FRCPC
- PQDNSU - 55 ans au service des nouveau-nés et de leurs familles
- 25 octobre 2024



**CHU
Sainte-Justine**

Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant

Université 
de Montréal

Conflits d'intérêts

- Dr Yves Pastore
 - Participation à des essais cliniques: Agios, Novo Nordisk, Novartis, Principia
 - Participation à comités aviseurs pour Vortex, Novo Nordisk.
- Dr Nancy Robitaille
 - Participation à des essais cliniques : Agios, Novo Nordisk
 - Employée: Héma-Québec

Utilisation non approuvée de Rx:

Aucun médicament n'est actuellement approuvé pour le traitement de l'anémie falciforme par Santé Canada

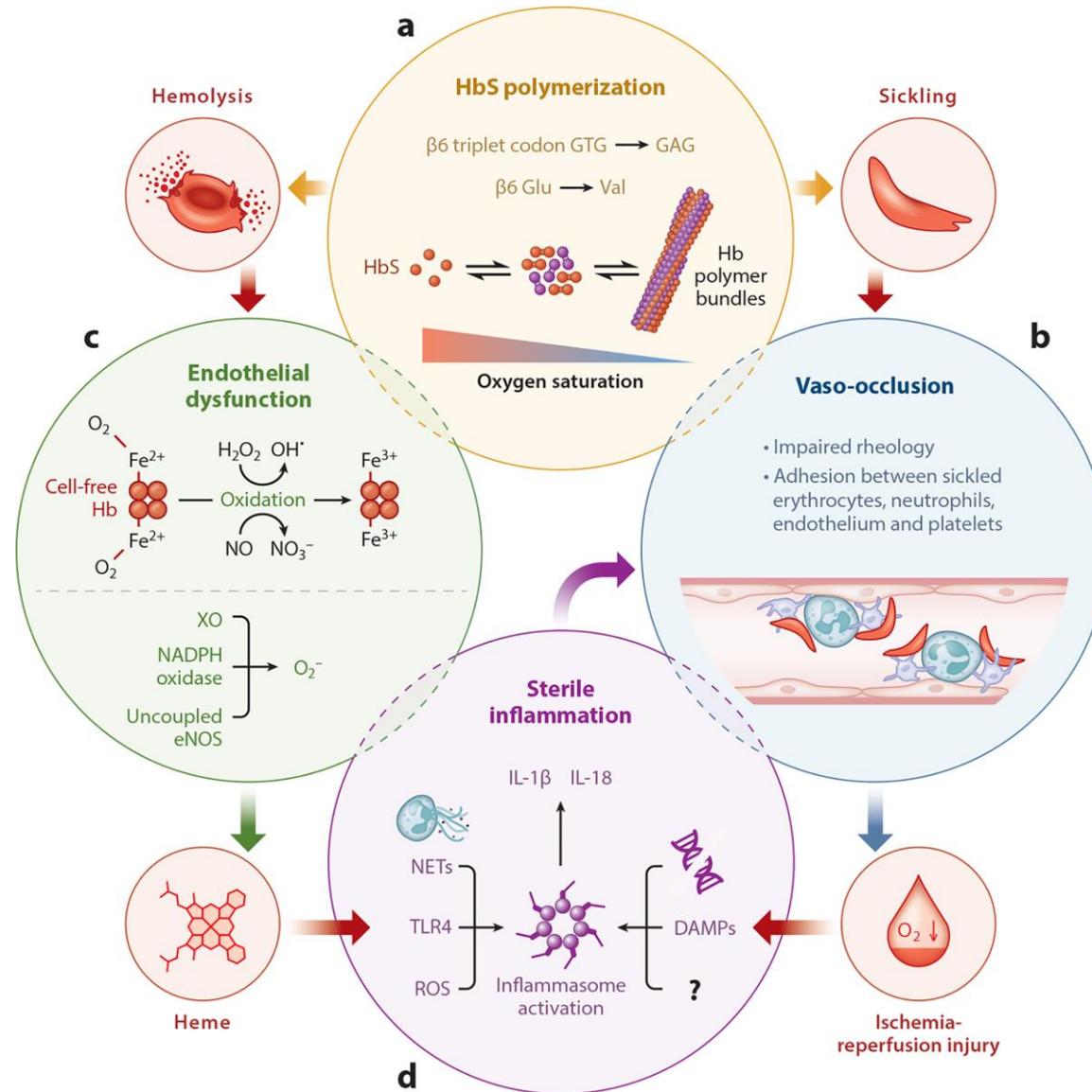


Objectifs

- Expliquer ce qui a conduit à l'ajout des anomalies de l'hémoglobine tel que l'anémie falciforme au PQDNS
- Reconnaître l'impact que le dépistage néonatal de l'anémie falciforme a eu sur le parcours des patients.

Physiopathologie

Rappel...



Transmission
autosomale
récessive

Génotypes:
 Hb SS, S β° thal,
 Hb SC, S β^+ thal,
 autres

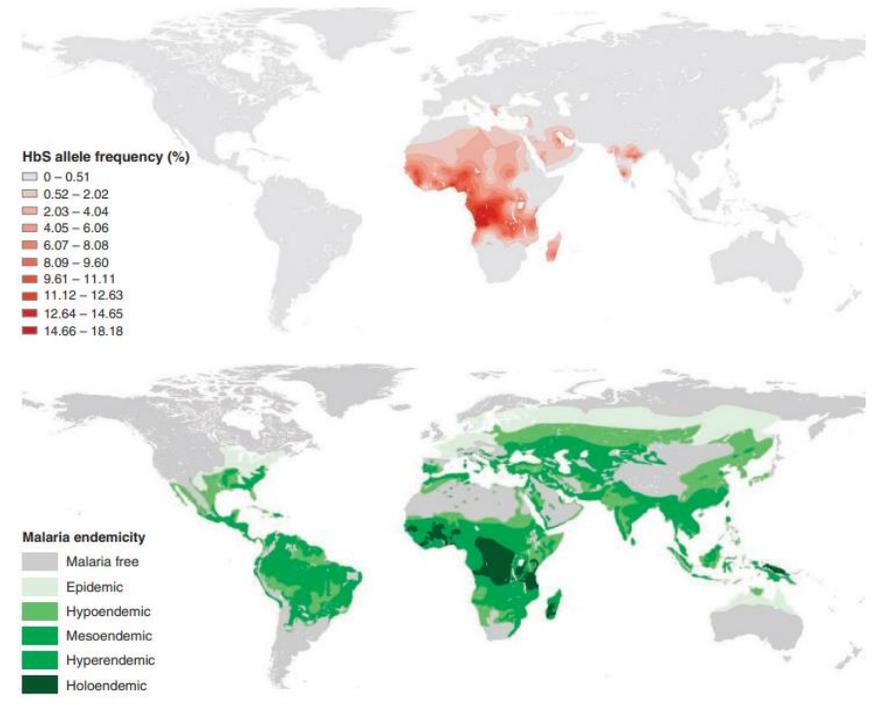
Prévalence des hémoglobinopathies

- 5% population mondiale est porteur de gènes responsables d'hémoglobinopathies
 - Surtout anémie falciforme et thalassémies
- 300 000 nouveau-nés/an naissent avec un désordre *majeur* de l'hémoglobine
 - Dont 200 000 nouveau-nés AF en Afrique
- Aux États-Unis: environ 100 000 personnes atteintes AF
- *Au Québec: plus de 2100 personnes atteintes AF (sondage interne octobre 2023)*
- *En Ontario: environ 3 500 personnes atteintes AF*

Populations à risque

- Afrique (sub-saharienne)
- Bassin de la Méditerranée
- Inde et Moyen-Orient
- Antilles, Caraïbes
- Amérique du Sud

Distribution du gène HbS



Distribution de la malaria

Survie

- Dans les pays développés, > 99% des enfants survivent à l'âge adulte
- Étude américaine dans un centre spécialisé en 2014¹ :
 - Survie de 58 ans Hb SS et Hb Sβ^othal
 - Survie de 66 ans Hb SC et Hb S β+thal
- Étude britannique dans un centre spécialisé en 2016² :
 - Survie de 67 ans Hb SS et Hb Sβ^othal
- Population américaine AF : 43 ans³

¹ Am J Hematol. 2014
May;89(5):530-5

² Blood. 2016;128(10):1436

³ Ann Emerg Med. 2020;76(3S):S28.

Anémie hémolytique chronique

Dactilyte

Douleur aigüe et chronique

Séquestration splénique

Sepsis fulminant

Syndrome thoracique aigu
Hyperréactivité bronchique et asthme

Cardiomégalie
Cardiomyopathie

Hypertension pulmonaire
Insuffisance cardiaque

À la naissance:
Asymptomatique!

AVC

AVC ischémique

Priapisme

Ostéonécrose

Cholélithiases

Retard de croissance – nutrition inadéquate

Ulcères MI

Hyposthénurie - Énurésie

Néphropathie

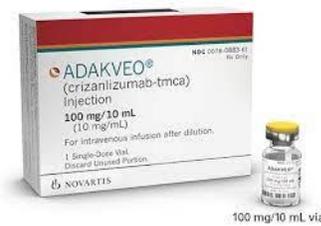
Rétinopathie

Modalités thérapeutiques

Actuellement utilisées au Québec



Nouveaux agents thérapeutiques



(Crizanlizumab)

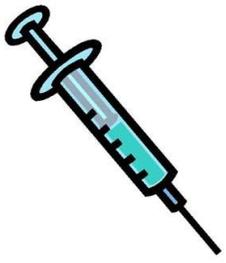


Endari (Glutamine)



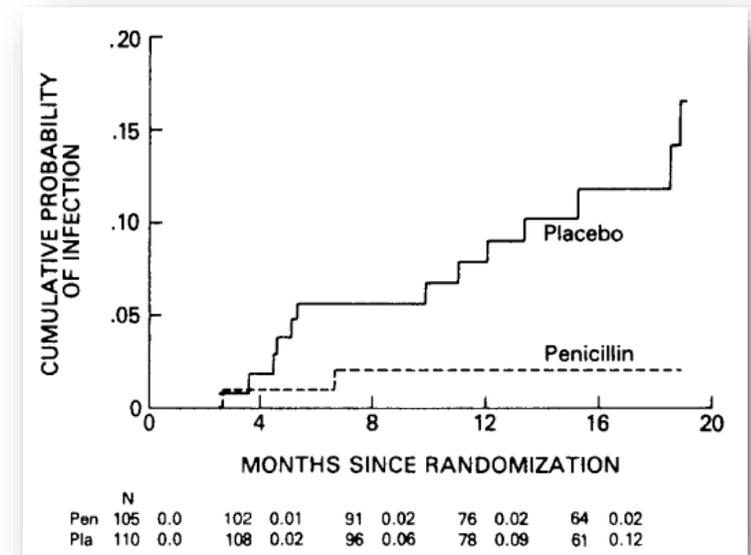
Retiré du marché 09/2024

- Approuvés par la FDA et disponibles aux États-Unis
- Non disponibles au Canada (non homologués par Santé Canada)



Étude PROPS: un tournant pour le dépistage néonatal

- Étude PROPS :
 - Prophylaxie à la pénicilline : ↓ 84% des sepsis
 - 13/110 pts vs 2/105 pts; $p = 0,0025$
 - Décès de septicémies à pneumocoques :
 - 3 décès groupe placebo vs 0 groupe pénicilline
 - Recommandation : nouveau-nés devraient être dépistés pour l'anémie falciforme et recevoir une antibioprofylaxie < 4 mois
- Prévention des infections et prise en charge des épisodes fébriles :
 - Antibioprofylaxie ad âge de 5 ans
 - Couverture vaccinale élargie pour les bactéries encapsulées
 - Administration d'antibiothérapie IV pour tout épisode fébrile en raison du risque de sepsis fulminant, PEU IMPORTE L'ÂGE!!



Historique du dépistage néonatal des anomalies de l'hémoglobine



Dre Heather Hume



Légende:

PDNU: Programme de dépistage néonatal universel

PDNC: Programme de dépistage néonatal ciblé

SDM: Syndromes drépanocytaires majeurs

Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS)

- Ajout du dépistage des syndromes drépanocytaires majeurs
 - 4 novembre 2013: Montréal et Laval
 - 1^{er} avril 2016: ensemble du Québec
- Dépistage ciblé aux formes sévères et courantes pour lesquelles le bénéfice du dépistage est démontré :
 - HbSS, SC, S β° thal, S β^{+} thal, SD^{Punjab}, SO^{Arab}
 - 2024: Ajout HbE β thal
- Autres hémoglobinopathies sévères seront référées si suspectées
 - β -thalassémie majeure, Hb H



Dépistage des hémoglobinopathies

- Tests diagnostiques utilisés :
 - Chromatographie liquide de haute performance
 - Électrophorèse capillaire Hb
 - Référence aux centres de référence pour les cas de variantes non-identifiées et pour lesquelles une forme sévère est soupçonnée (biologie moléculaire)
- Les enfants identifiés seront dirigés vers un centre de référence et devront être évalués avant 2 mois d'âge



Avec vous, pour la Vie



**L'Hôpital de Montréal pour enfants
The Montreal Children's Hospital**

**Centre universitaire de santé McGill
McGill University Health Centre**

Situations nécessitant une reprise de prélèvement



Transfusion

- Faux-négatif si transfusion pré-prélèvement
- Dépistage répété 3 mois après la transfusion

Prématurité

- Faux-négatif chez les grands prématurés
- Dépistage répété à terme

Santé et Services sociaux Québec SN X 55001 Hôpital

PROGRAMME QUÉBÉCOIS DE DÉPISTAGE NÉONATAL SANGUIN

ENFANT
NOM DE LA MÈRE _____
ADRESSE _____
TÉLÉPHONE _____
MÉDECIN _____

SI BÉBÉ TRANSFÉRÉ D'HÔPITAL
DE _____ À _____

État de l'enfant: Normal Pathologique
Prématuré Âge gestationnel (en semaines) _____

Transfusion (s'il y a lieu): Prélèvement réalisé pré ou post

Parent informé du dépistage:
Décision du parent: accepte refuse
Si refus, signature du parent _____
Initiales du/de la professionnel(le) _____

SEXE M F

POIDS AU PRÉLÈVEMENT _____ GRAMMES

DATE DE NAISSANCE ANNÉE MOIS JOUR HR.

DATE DU PRÉLÈVEMENT ANNÉE MOIS JOUR HR.

Alimentation: sein lait maternisé
mixte (sein + lait maternisé) parentérale

X55001 10 - RPF-10

IVD REF 10534751 Rev.AD YYY-MM-YY GE Healthcare Bio-Sciences Corp. 14 Walkup Drive Westborough, MA 01581-1019, USA

Porteurs d'anémie falciforme (trait)

- Objectif du programme : Identifier les bébés à risque de maladies graves pour intervenir avec un traitement avant l'apparition des symptômes, il ne s'agit pas d'identifier les porteurs.
- Dévoilement sur demande seulement :
 1. Aux parents
 2. Au médecin traitant de l'enfant ou du parent
 3. À l'enfant âgé de 14 ans et plus
- Formulaire disponible: <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-001621/>
- Toutefois, plusieurs professionnels de la santé aimeraient que cette information soit disponible dans le Dossier Santé Québec.

Programme Québécois de dépistage néonatal 1969-2020

Conditions dépistées	Nouveau-nés testés	Cas confirmés	Incidence (cas/10 000 naissances)
Hypothyroïdie congénitale (HC)	3 910 509	1 396	3.57
 Syndromes drépanocytaires majeurs (SDM)	576 117	342	5.94
Fibrose kystique (FKP)	201 070	64	3.18
Phénylcétonurie (PCU)	4 221 049	165	0.39
Hyperphénylalaninémie (HYPERPHÉ)	4 221 049	186	0.44
Tyrosinémie type 1 (TYR1)	4 176 069	204	0.49
Acidémie argininosuccinique (ASA)	201 070	1	0.05
Acidémie glutarique type 1 (GA1)	201 070	3	0.15
Déficit en MCAD (MCADD)	783 813	59	0.75
Déficit en VLCAD (VLCADD)	201 070	4	0.2
Déficit en LCHAD/TFP	201 070	1	0.05



DOI: 10.1002/jha2.926

RESEARCH ARTICLE

eJHaem



Positive impacts of universal newborn screening on the outcome of children with sickle cell disease in the province of Quebec: A retrospective cohort study

Costa Kazadi^{1,2} | Thierry Ducruet³ | Stéphanie Forté^{1,2,4} | Nancy Robitaille^{1,5,6} | Yves Pastore^{1,5} 

EJHaem. 2024 May 20;5(3):447-454.



Constant KAZADI



La cohorte d'anémie falciforme du CHUSJ a presque doublé en 10 ans...

- 2008-2013: 250-275 patients
- 2015: 305 patients
- Mars 2018: 352 patients
- **Février 2019: 385 patients**
- **Juin 2022: 445 patients**
- **Juin 2023: 475 patients**
- **Juillet 2024: 496 patients**

- # patients vus depuis 2012: >700 patients

Méthodologie

Étude rétrospective d'enfants (0-18ans) suivis au CHUSJ
(Montréal, Canada)

Inclus:

- Première visite entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2019
- Suivi minimum de 2 ans

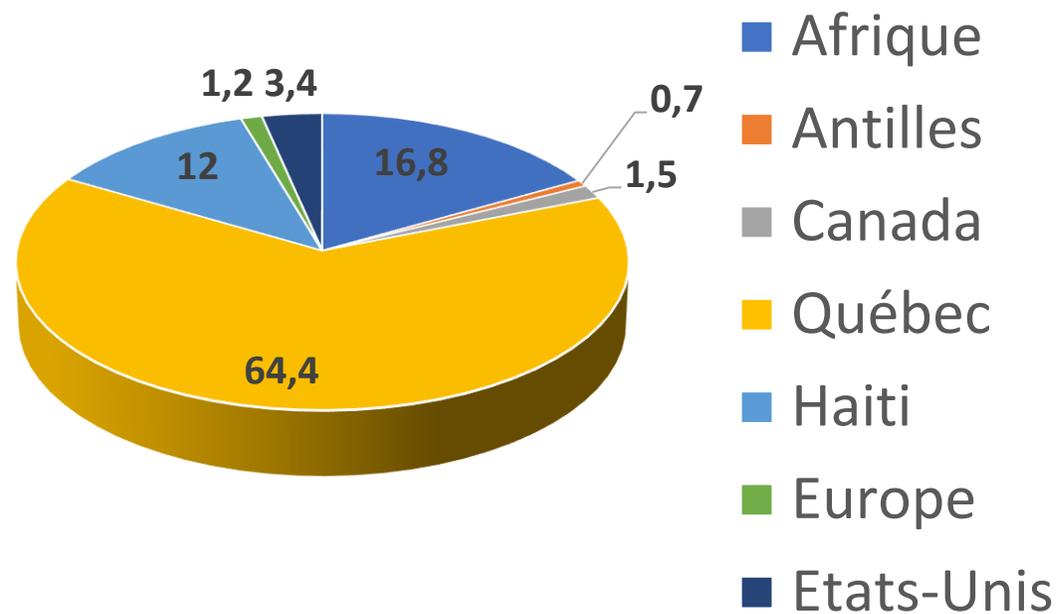
Deux cohortes définies:

- Pré-QcNSP 1ère visite entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 octobre 2013
- Post-QcNSP: 1ère visite entre le 1^{er} novembre 2013 et le 31 décembre 2019

Statistique:

- Courbe de survie (survie sans évènement pour hospitalisations)
- Régression de Poisson pour visites non programmées (urgences)
- Régression logistique pour les évènements cliniques, ajustés pour l'âge à la première visite, le genre, la lieu de naissance, la période de suivi et le type de diagnostic (QcNSP)
- Software R version 4.2.1 utilisé
- Étude approuvée par le CER du CHUSJ

Résultats: Lieu de naissance



Résultats: caractéristiques des patients

	n(%)	Pre-QcNSP	Post-QcNSP	P value
# patients	410	253	157	
Gender				
Male	204(49.8)	122 (48.2)	82 (52.2)	0.47
Female	206(50.2)	131 (51.8)	75 (47.8)	
Place of Birth				
Quebec	264(64.4)	162(64)	102(65)	0.58
Outside-Qc	146(35.6)	91 (36)	55 (35)	
Genotype				
SS/S β^0	255 (62.2)	151(59.7)	104(66.2)	0.15
SC/S β^+	145 (35.4)	96(37.9)	49(31.2)	
Others forms	10(2.4)	4(2.5)	6(2.4)	

**Post-QcNSP: 102 patient nés au Qc (16 patients/an)
Moyenne nouveaux patients/an (2014-2019): 26**

Résultats: caractéristiques des patients

	n(%)	Pre-QcNSP	Post-QcNSP	P value	
QcNS	Yes	192(46.8)	90(35.6)	102(64.3)	< 0.007
Referral of reason					
	QcNS*	173(42.2)	79(31.2)	94(59.9)	< 0.001
	DRC*	119(29)	94(37.2)	25(15.9)	
	FUp*	118(28.8)	80(31.6)	38(24.2)	
Age at first visit					
	<3month	176(42.9)	82(32.4)	94(59.9)	<0.001
	3-6month	15(3.7)	14(5.5)	1(0.6)	
	>6month	219(53.4)	157(62.1)	62(39.5)	

* QcNS: Qc Néonatal Screen

* DRC: patients non diagnostiqués par dépistage, se présentant avec complication(s) de la maladie

* FUp: patients connu et référé d'un autre centre

Âge médian 1ère visite: 1.2 [IQR: 0.2-6.0] pre-QcNSP vs 0.2 ans [IQR:0.1-4.8] post-QcNSP (p<0.001)

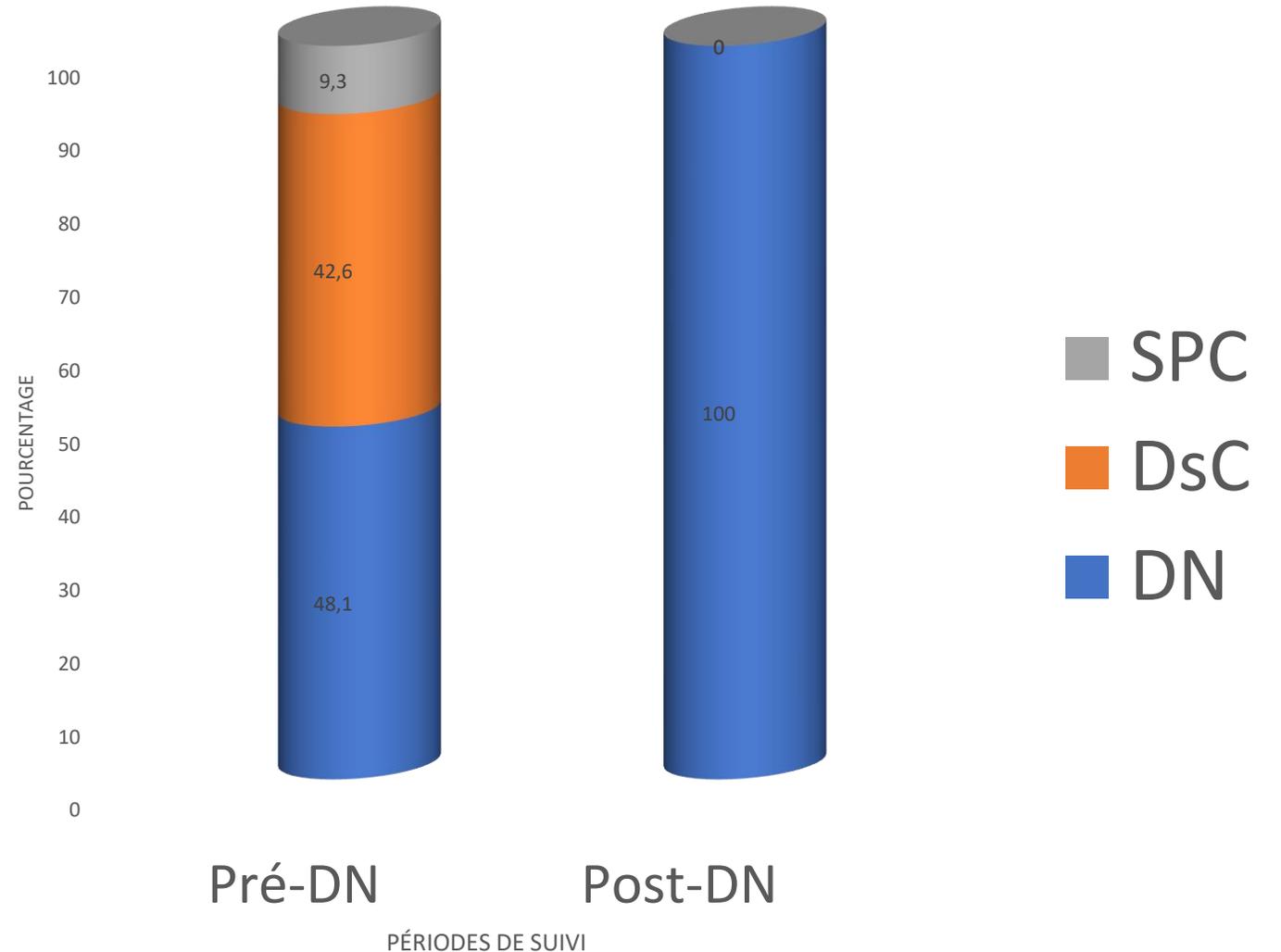
Moment de référence suite au PQDNS – Patients nés au QC

Depuis novembre 2013 (Post-PQDNS), **tous** les patients nés au Qc ont été référés avant l'âge de 6 mois (> 95% avant l'âge de 3 mois).

Pre-PQDNS, plus de 40% des patients nés au Qc ont été référés tardivement suite à une présentation de la maladie ou lors d'un épisode fébrile (DsC).

En conséquence: 24.7% des enfants nés au Qc avant nov 2013 n'ont pas reçu de prophylaxie antibiotique ni de vaccinations appropriées pour des enfants aspléniques.

Tous les patients nés au Québec référés dans notre programme depuis nov 2013 ont bénéficié d'une telle prophylaxie ($p < 0.001$).

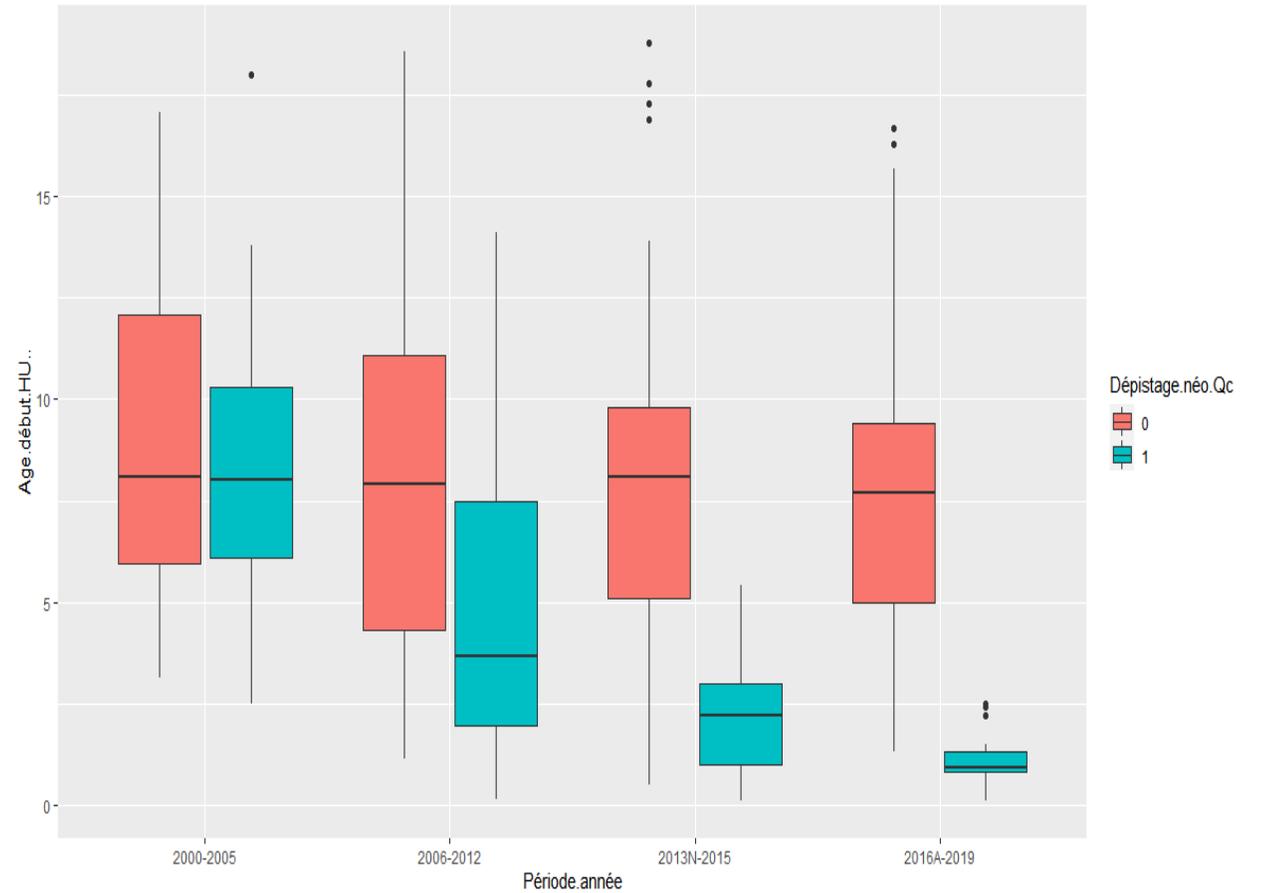
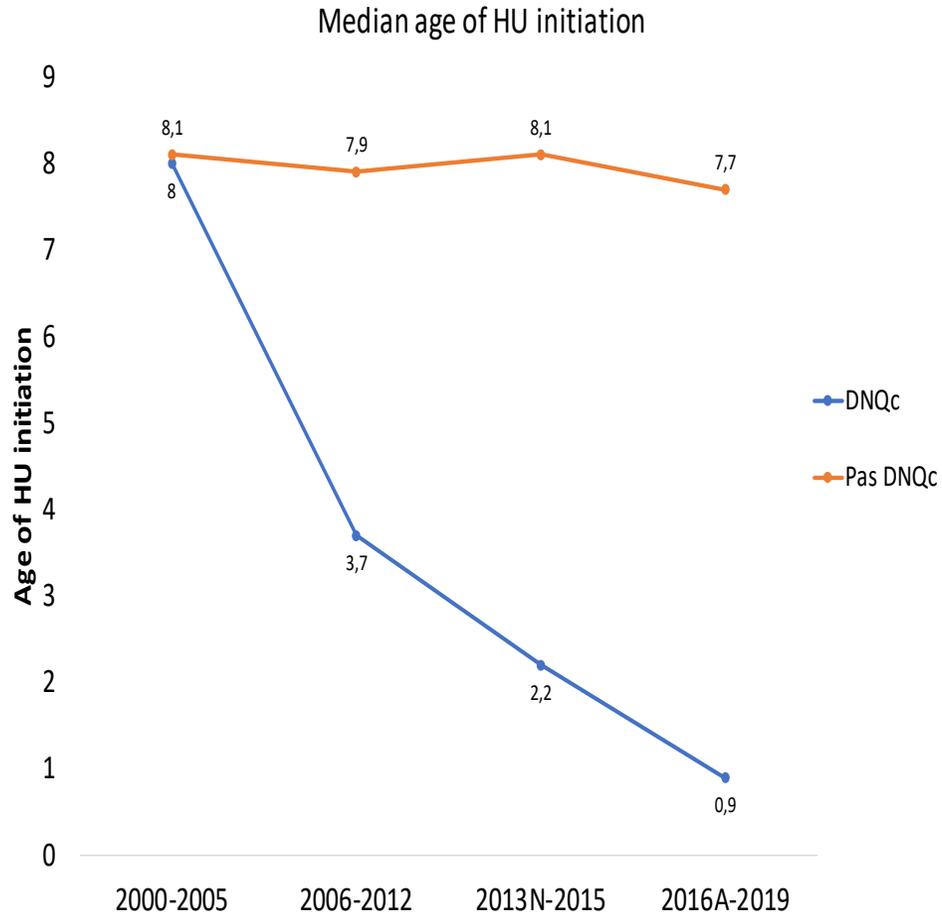


SPC: Suite de prise en charge

DsC: Diagnostic suite à une complication chez patients non dépisté

DN: Diagnostic néonatal

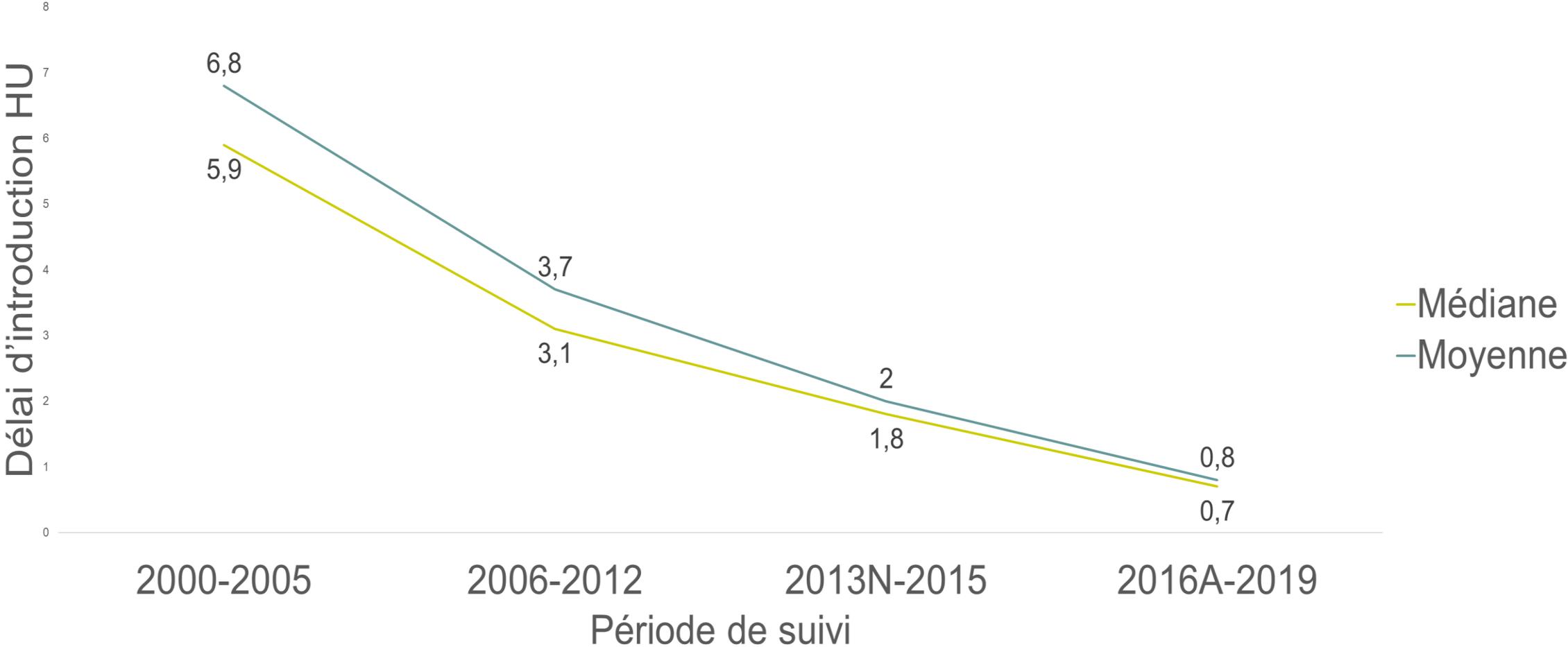
Réduction de l'âge à l'introduction de l'hydroxyurée



Âge médian d'introduction de l'hydroxyurée a passé de 6,7 ans à 2,6 ans en post-DN ($p < 0.0005$)

La durée entre la 1^{ère} visite et l'introduction HU s'est réduit au cours du temps

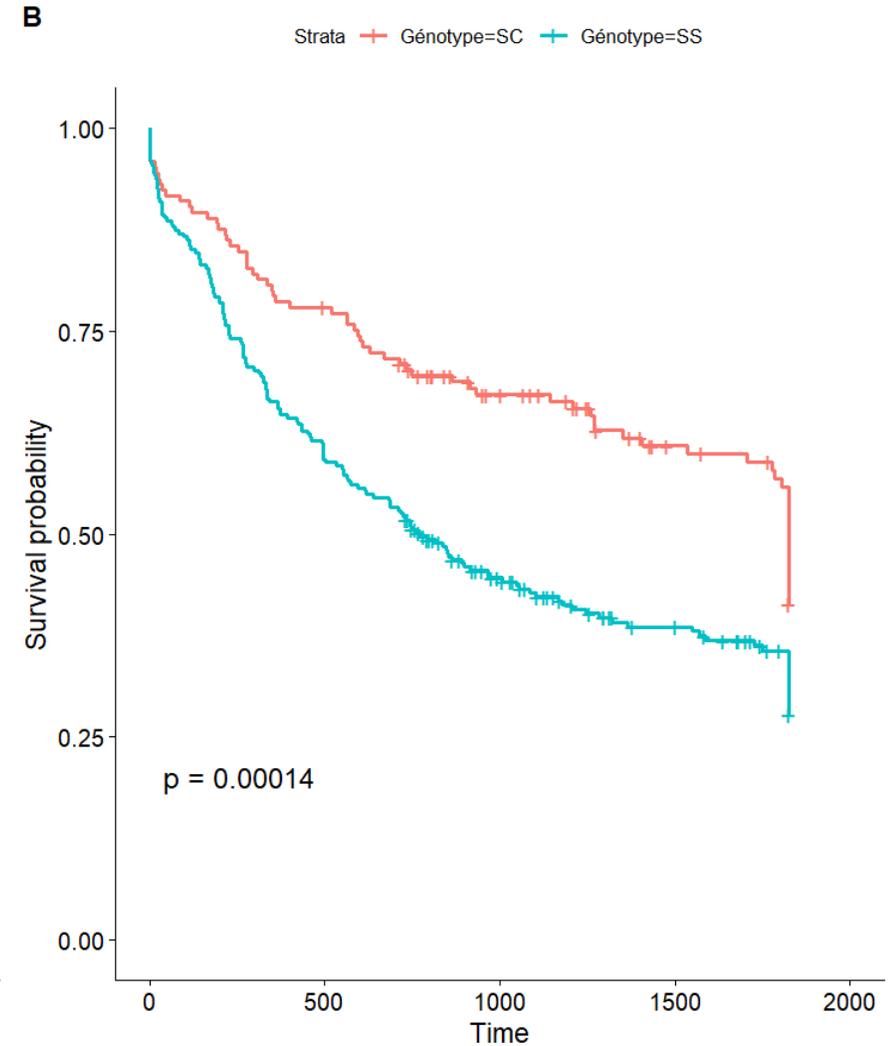
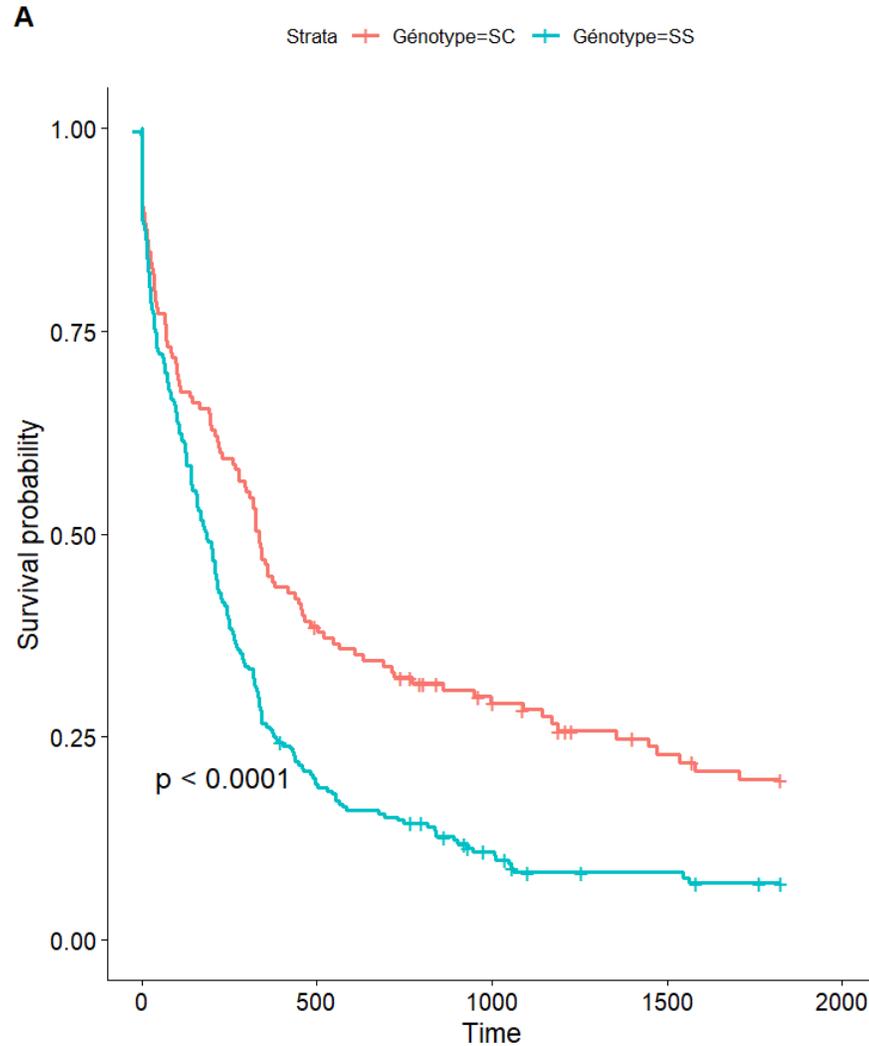
Délai d'introduction HU par rapport à la 1^{ère} consultation



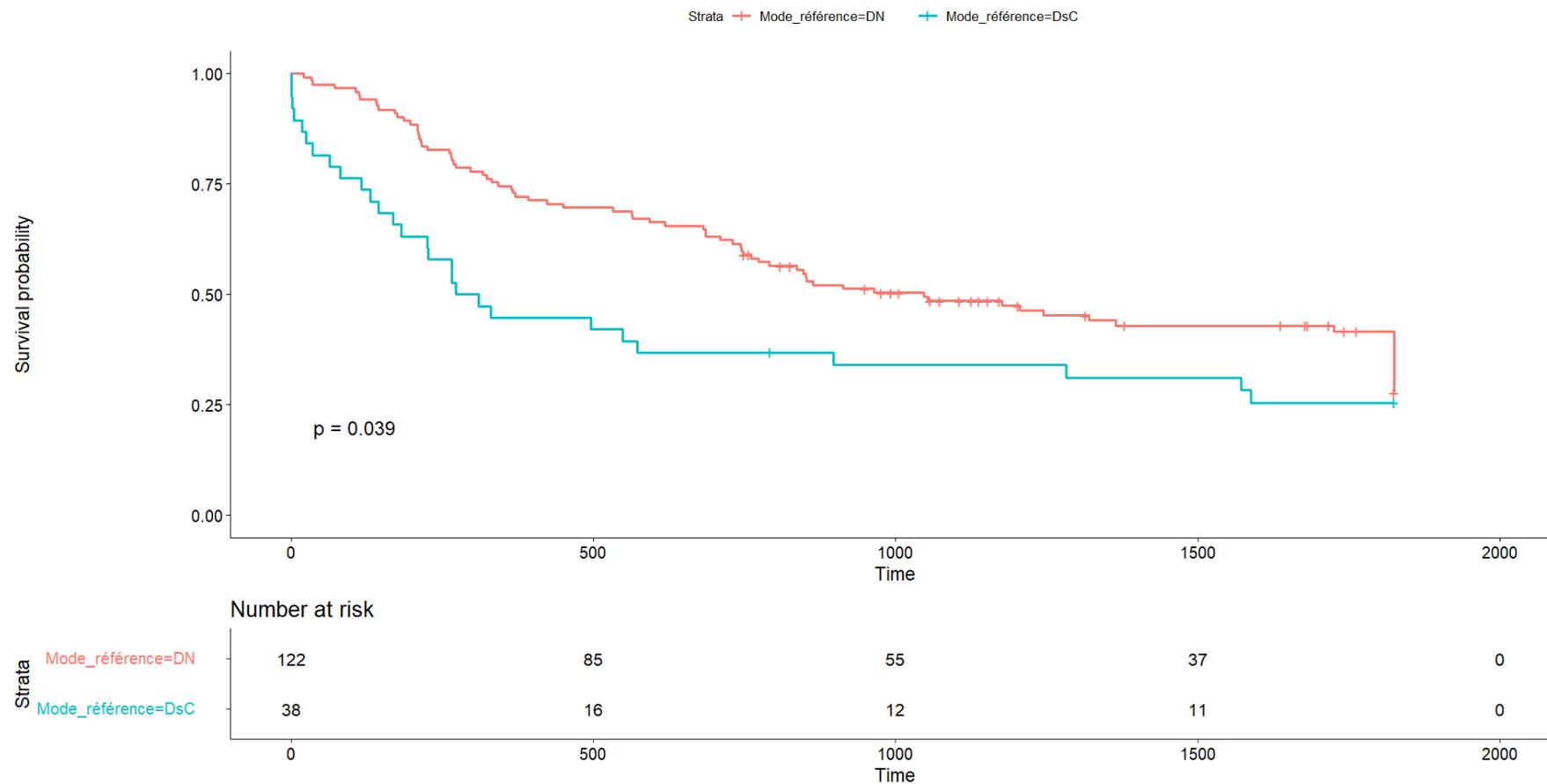
Survie sans hospitalisation (EFS) HbSS vs SC

A: EFS pour hospitalisations (toute cause)

B: EFS pour hospitalisations liés à CVO (douleur)

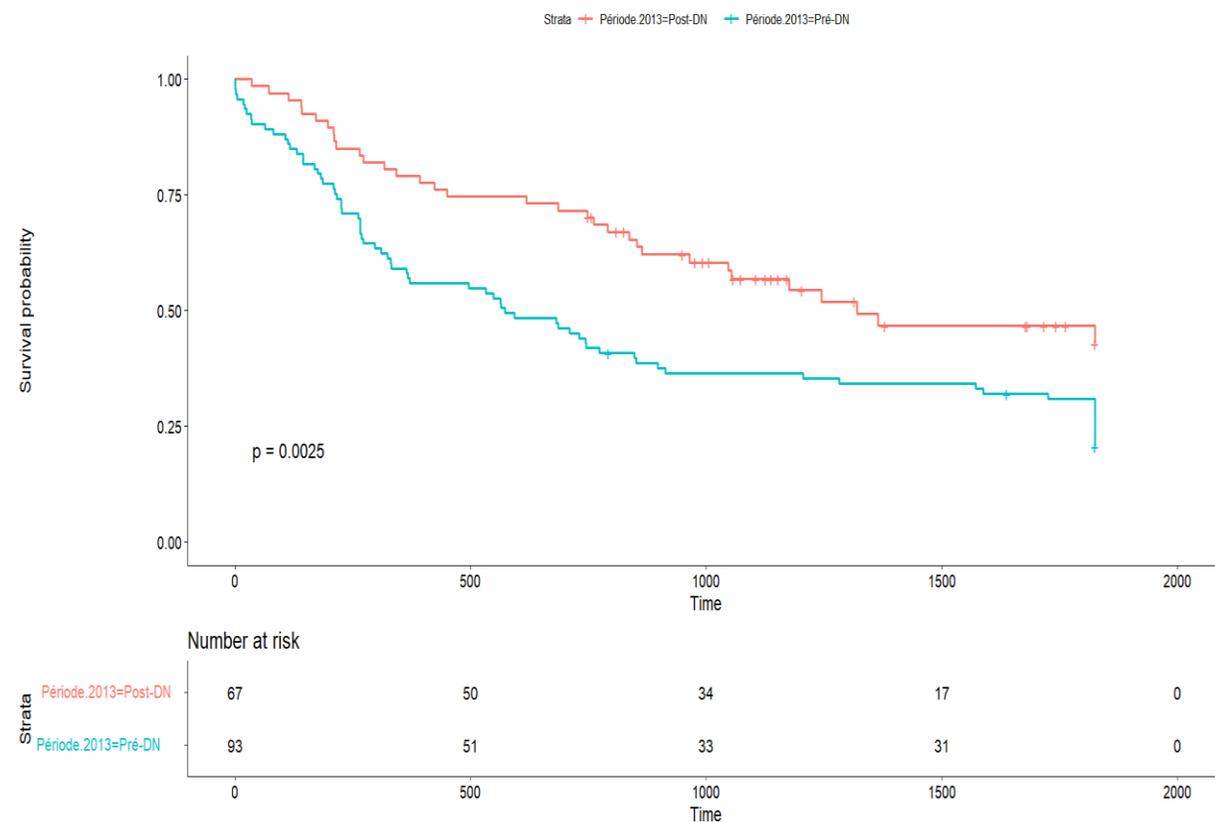
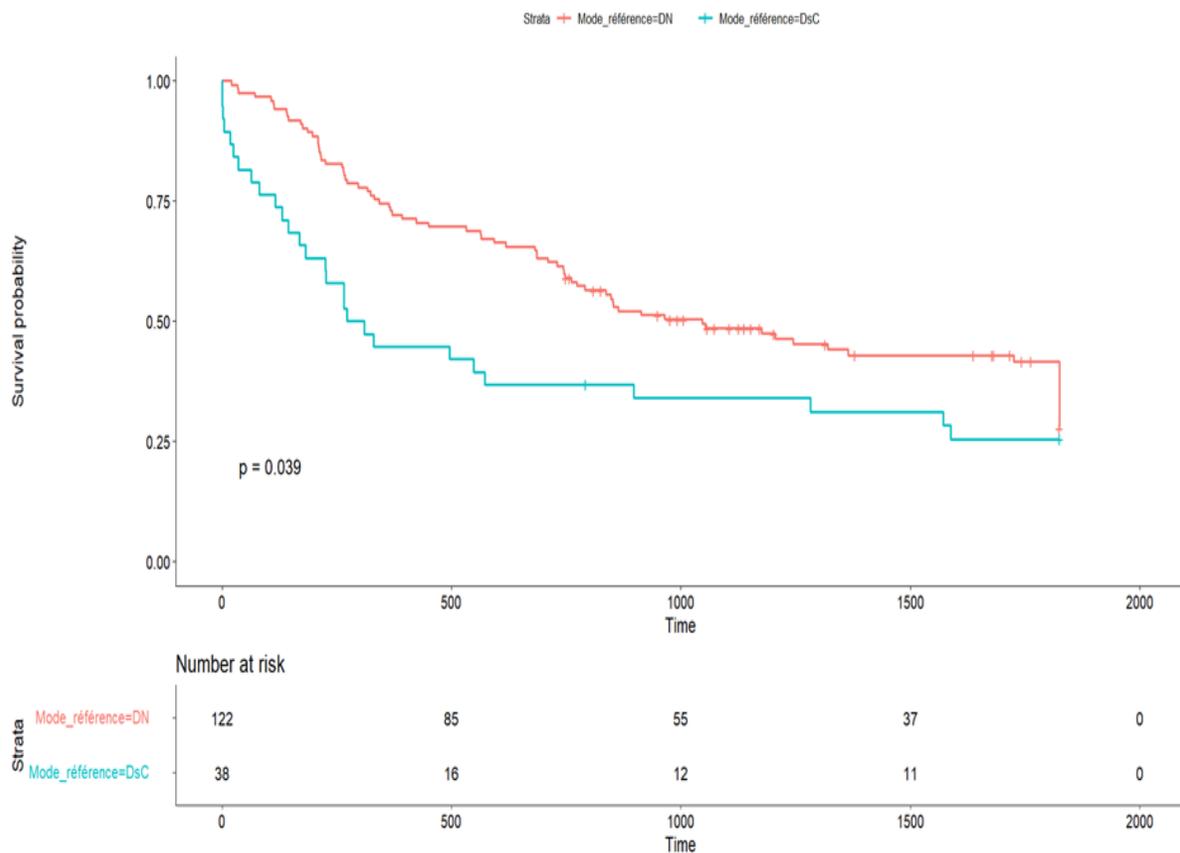


Amélioration Survie Sans Hospitalisation (SS/S β^0)



EFS: 257 days post-QcNSP vs. 140 days pre-QcNSP, $p < 0.001$

Hospitalisation pour crises douloureuses: Amélioration de l'EFS pour les patients dépistés



HFS for VOC : post-QcNSP 1320 days vs. 573 days

Visites aux urgences pour CVO

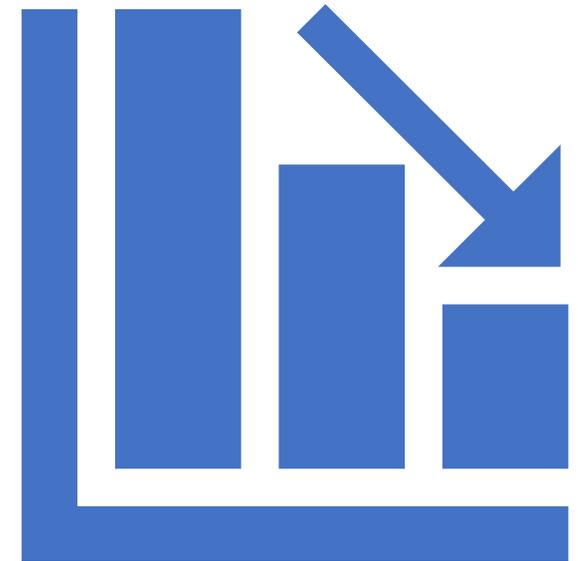
Variable		N	Estimate		p
Agevisit	[0,0.6]	125	■	Reference	
	(0.6,5]	33	■	-0.31 (-0.54, -0.07)	0.01
Gender	F	81	■	Reference	
	M	77	■	0.38 (0.23, 0.54)	<0.001
period	Post-NSP	67	■	Reference	
	Pre-NSP	91	■	1.44 (1.22, 1.67)	<0.001
Referral_mode	DRC	38	■	Reference	
	QcNS	120	■	-0.25 (-0.48, -0.02)	0.03

Discussion

- Introduction du dépistage néonatal universel (PQDNS):
 - L'anémie falciforme est la maladie la plus fréquemment dépistée (plus haute incidence) de toutes les maladies dépistées par le PQDNS.
 - Tout comme dans d'autres pays fortement industrialisés, la maladie falciforme est **la maladie orpheline la plus fréquente**
 - Large augmentation des patients dépistés et de la cohorte de patients suivis au Québec
 - PQDNS favorise l'amélioration de la qualité de vie des patients:
 - Prise en charge précoce favorisant l'utilisation de mesures préventives
 - Introduction plus précoce de l'utilisation d'HU en prévention primaire chez les patients de type SS/S β^0 thalassémie

Discussion

- Le PQDNS a été associé à une diminution de la sévérité de la maladie:
 - Réduction du nombre d'hospitalisations/an de moitié (2 preNSP [IQR 1.0-3.0] à 1.0 postNSP [IQR: 0.6-1.4] ($p < 0,001$))
 - Amélioration EFS sans hospitalisation (toutes causes et pour CVO)
 - Réduction des visites en urgence
- Analyse limitée chez les patients de type SC
- Études futures sont nécessaires pour connaître l'impact à plus long terme, et reproduire ces données à l'échelle de la province.



Conclusion

- Au Québec, l'universalisation du dépistage néonatal a permis une référence précoce des enfants ayant une anomalie de l'hémoglobine, en particulier, les enfants atteints d'anémie falciforme.
- Un accès précoce et une prise en charge par des spécialistes assurent que les enfants bénéficient d'interventions et mesures préventives tel que l'antibio-prophylaxie, une vaccination complète et l'introduction d'un traitement d'hydroxyurée en prévention primaire.
- Ces interventions combinées peuvent expliquer l'amélioration du devenir clinique (diminution des hospitalisations et visites aux urgences).
- Cette étude démontre que le dépistage néonatal pour l'anémie falciforme est une mesure de santé publique essentielle



Un merci tout spécial!



Association d'Anémie
Falciforme du Québec

• Wilson Sanon