

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

République du Mali

Un Peuple- Un But - Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES  
TECHNOLOGIES DE BAMAKO (U.S.T.T.B)



FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE UNIVERSITAIRE 2023-2024

N° : ..... /2024

-----O-----  
**THEME**

**Etude comparative de deux tests de diagnostic rapide  
(Hemo Type SC <sup>TM</sup> et Sickle SCAN®) dans le dépistage  
néonatal de la drépanocytose au Mali.**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement le 31/ 07/ 2024 devant le jury de la Faculté de pharmacie par :

**Mlle. Fanta Togola**

Pour obtenir le grade de docteur en pharmacie (diplôme d'état)

**Jury**

**Président : Pr Yeya dit Sadio SARRO**

**Membres : Pr Djibril M COULIBALY**

**Dr Sékou KENE**

**Co-directeur : Dr Boubacari Ali TOURE**

**Directeur : Pr Aldiouma GUINDO**



# DEDICACES

## **DEDICACES**

Je dédie ce présent travail :

### **A ALLAH :**

Le tout Miséricordieux, le très Miséricordieux, qui a fait que je sois de ce monde. Qui par sa grâce, sa bonté, nous a permis de mener à bien ce modeste travail.

Nous prions Dieu à ce que ce travail soit un moyen d'atteindre encore plus le but de notre création qui est son adoration. Paix et salut sur son prophète Mohamed, sa famille, ses compagnons, tous ceux qui l'ont suivi et le suivront jusqu'au jugement dernier.

Merci pour le vécu et pour le futur, ALHAMDOU LILLAH

### **A MON PERE BOUBACAR TOGOLA**

Le courage que j'ai reçu de vous ont fortement contribué à ce travail. Vos sacrifices, votre sens élevé de l'organisation, de l'honneur, de la responsabilité, de la qualité du travail bien fait sont autant de sources d'inspirations. Vous avez déployé énormément d'efforts pour que nous ne manquions de rien. Vous avez toujours souhaité pour vos enfants les meilleurs enseignements et les meilleures conditions de vie.

Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

### **A MA MERE SAYON SANGARE**

Vous êtes une mère formidable. Merci Maman, je vous aime et je prie DIEU qu'il vous accorde longue vie dans la bonne santé et le bonheur, pour que je puisse essuyer vos larmes de souffrances avec douceur et tendresse. Maman, simple et compréhensive, c'est de toi que j'ai appris la patience et la persévérance. L'amour et l'affection que vous me portez sont inimaginables. Les mots me manquent pour vous exprimer toute ma gratitude.

Que DIEU puisse toujours veiller sur vous. Je t'aime maman.

### **A Mon Tonton Dr Ousmane Sy :**

Tonton ce travail est le tien. Tu m'as appris le sens du travail, de la responsabilité, de la morale, de la dignité et de l'humilité. Tu es un exemple pour toute la famille car tu es un travailleur acharné, rigoureux et exigeant envers toi-même et envers les autres.

Merci, pour ton soutien inconditionnel aussi bien moral, affectif, matériel ou financier.

A travers ce travail, j'espère te rendre aussi fier de moi que je le suis de toi.

Tu es ma source de motivation. Que le Seigneur t'accorde longue vie et te garde en santé pour qu'un jour je puisse te faire bénéficier du fruit de tes efforts.



### **A MA TANTE SOYATA TOURE**

Je ne pensais pas avoir le courage nécessaire pour faire la faculté de pharmacie mais tu as su me motiver. Votre soutien ne m'a jamais fait défaut. Les mots ne suffisent pas pour t'exprimer ma gratitude pour tous les sacrifices que tu fais chaque jour pour moi afin que nous ne manquions de rien. Soit rassurée que tes leçons me suivront toujours. Ce travail est également le fruit de ton labeur. Que l'Éternel le tout puissant te bénisse et te garde longuement auprès de nous.

### **A ma tante KADIATOU SAMAKE**

Vos soutiens m'ont servi pendant mon parcours, je vous aime.

## REMERCIEMENTS

A tout le corps professoral de la Faculté de pharmacie (FAPH).

Je vous dis tous merci avec le cœur plein de reconnaissance pour votre encadrement et votre amour de transmission du savoir.

### ❖ **Au Professeur Aldiouma GUINDO**

Tout ce travail est votre œuvre.

Je suis parvenu à cette étape parce que vous avez su guider mes pas. Mon cher maître cela ne surprend guère ceux qui ont eu le privilège de vous côtoyer. Votre rigueur scientifique, votre amour du travail bien fait, votre humanisme, et votre modestie illustrent vos qualités d'homme de science.

Nous garderons de vous l'image d'un homme de science et d'un enseignant soucieux de la formation de ses étudiants

C'est l'occasion, mon cher maître de vous exprimer à mon nom propre et à celui de ma famille nos sincères remerciements.

Puisse Allah le TOUT PUISSANT me permet de vous imiter

### ❖ **Aux Docteurs Sékou KENE et Pierre GUINDO**

Merci pour votre soutien moral, matériel et votre disponibilité.

Je souhaite beaucoup de succès et bonheur à vous et à votre famille.

Que le Tout Puissant vous accorde une longue et brillante carrière.

### ❖ **Au Docteur Diakalia Siaka BERTHE**

Merci pour votre soutien inconditionnel et votre bonne collaboration et disponibilité pour moi. Trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Que le Tout Puissant vous donne longue vie.

### ❖ **Au Docteur Boubacari Ali TOURE**

Votre gentillesse, votre disponibilité, votre esprit de partage et vos grandes qualités humaines font de vous une personne admirable. Soyez rassuré de notre profonde gratitude de m'avoir accepté à vos côtés pour la réalisation de ce travail. Que dieu vous bénisse.

### ❖ **Au Pr Yéya dit Sadio SARRO**

Votre dévouement au service des drépanocytaires et l'intérêt que vous portez à vos étudiants sont des qualités que nous apprécions hautement. Nous vous remercions pour tous vos enseignements.

A tout le personnel du CRLD, merci pour l'accueil, la courtoisie et les conseils.

A mon cousin Sékou Oumar Sangare et ma référence en matière d'étude : la reconnaissance étant la mémoire du cœur, je te dis merci pour le soutien sans faille.

A mes frère et sœurs : Moussa Togola, Safiatou Togola, Badra Aliou Togola, Amadou Sy, Haby Sy, Marietou Traore.

On ne choisit pas sa famille c'est un réel plaisir pour moi d'être votre sœur. Merci pour votre soutien. Sachons toujours vivre selon les principes que papa et maman nous ont inculqués. Que Dieu veille sur chacun de nous et garde notre famille soudée.

A mes oncles et tantes : je ne citerai pas de nom au risque d'en omettre certains. Merci pour le soutien multiforme

A ma cousine Ami DIARRA

A mon cousin et sa femme Mohamed Sangare et Masaran Singare.

A mes neveux et nièces Boubacar Diarra, Minata Diarra, Fatoumata Kamissoko, Kadiatou Kamissoko, Fatoumata Camara

A mes amis : Kadiatou Kanté, Adama Cissé, Ramata Ouattara, Aichata Maiga, Mamadou Traore

Merci pour les bons moments que nous avons eu à partager. Je vous souhaite tout ce qu'il y a de meilleure pour vous.

A mes promotionnaires (14eme promotion du Numerus Clausus).

Aux familles KANTE, CISSE, OUATTARA, SY, KONE, SIDIBE, DIARRA

Merci pour votre soutien.

A toutes ces personnes dont j'ai omis les noms qui de près ou de loin n'ont ménagé aucun effort pour mon développement psychosocial depuis mon enfance jusqu'à la réalisation de ce travail, merci.

# HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

## **Hommages Aux Membres du Jury**

### **A Notre Maître et Président du Jury**

#### **Docteur Yéya dit Sadio SARRO**

- ✓ **Directeur Adjoint général du CRLD par intérim.**
- ✓ **Epidémiologiste au CRLD (Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose).**
- ✓ **Maître de Conférences en épidémiologie à la FAPH (Faculté de PHARMACIE).**

Cher Maître, Vous avez l'amour du prochain, vous êtes la réincarnation de toutes les valeurs humaines, vous avez le plaisir de partager vos connaissances, ce qui fait de vous un homme admiré, respectueux et respectable.

Le temps que nous ayons partagé sur ce travail restera à jamais gravé dans mon cœur.

Veillez recevoir à travers cette humble dédicace, l'expression de ma plus haute considération.

### **A Notre Maître et Membre du Jury Docteur Sékou KENE**

- ✓ **Médecin Hématologue praticien au CRLD.**
- ✓ **Responsable de l'écho doppler transcrânien et transfusion sanguine au CRLD.**
- ✓ **Membre de GRAD6 (Groupe des Référents Médicaux Ouest Africains et Malgache de Lutte contre la Drépanocytose)**

Cher maître, C'est un privilège et un grand honneur pour nous de vous avoir dans notre jury de thèse. Vos conseils, votre disponibilité et votre amabilité ont été sans défaut. Par la grâce d'Allah nous espérons encore plus profiter de vos enseignements. Vous avez notre profonde gratitude pour votre contribution à la réalisation de ce document.

### **A notre Maître et juge Pr Djibril M. COULIBALY.**

- ✓ **Maître de conférences en biochimie clinique à la faculté de pharmacie.**
- ✓ **Titulaire d'un DES en Biologie clinique, et d'un Master en Biochimie génie génétique.**
- ✓ **Titulaire d'un master en pédagogie en science de la santé.**
- ✓ **Chef du département labo-pharmacie du CHU Mère-Enfants le Luxembourg.**

Cher Maître, Votre sens élevé de la gestion, votre collaboration, votre honnêteté et la manière dont vous traitez vos collaborateurs font de vous un maître admirable. Recevez ici l'expression de ma plus haute considération

**A notre Maître et co-Directeur**

**Docteur Boubacari Ali TOURE**

- ✓ **Médecin hématologiste.**
- ✓ **Assistant en hématologie à la FMOS.**
- ✓ **Responsable unité consultation hospitalisation au CRLD.**
- ✓ **Membre de la SAFHEMA (Société Africaine Francophone d'Hématologie).**
- ✓ **Membre de la SFH.**
- ✓ **Membre de la SO.MA.HO (Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie)**

Cher Maître, C'est un grand plaisir que vous nous faites en acceptant d'être le co-directeur de ce travail

Votre rigueur scientifique et la clarté de vos enseignements nous ont toujours émerveillés.

Trouvez ici l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

**A Notre Maître et Directeur de thèse**

**Professeur Aldiouma GUINDO**

- ✓ **Maître de conférences Agrégé en Hématologie biologique à la FAPH (Faculté de Pharmacie).**
- ✓ **Titulaire d'un PhD d'hématologie-Immunologie de l'université de Londres ;**
- ✓ **Directeur général du CRLD ;**
- ✓ **Chef de laboratoire du CRLD ;**
- ✓ **Secrétaire général de la SO.MA.HO (société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie) ;**

Chevalier de l'ordre du mérite de la santé du Mali. Cher Maître, Nous sommes très touchés par l'intérêt que vous avez porté à ce travail et aussi par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de le diriger. Nous avons admiré vos qualités scientifiques et votre sens du devoir tout au long de notre formation. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

## **LES ABREVIATIONS**

**AMLUD** : Association Malienne de Lutte contre la Drépanocytose

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**CRLD** : Centre de Recherche et Lutte contre la Drépanocytose

**CS Réf** : Centre de Santé de Référence

**EDTA** : Éthylène diamine tétra acétique

**FPF** : Fondation Pierre Fabre

**Hb** : Hémoglobine

**HbS** : Hémoglobine S

**IFP** : focalisation Isoélectrique

**GE** : Goutte Epaisse

**CVO** : Crise Vaso- Occlusive

**CRP** : Case Raport From

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**STA** : Syndrome Thoracique Aigue

**PMI** : protection maternelle infantile

**Km** : Kilomètre

**Km<sup>2</sup>** : Kilomètre carré

**M** : Mètre

**MI** : Millilitre

**Mn** : Minute

**N** : Nombre

**N°** : Numéro

**OMS** : Organisation Mondiale de Santé

**PTF** : Partenaire Technique et Financier

**SDM** : Syndrome Drépanocytose Majeur

**TDR** : Test de Diagnostic Rapide

**PH** : Potentiel Hydrogène

**%** : Pourcentage

**VPN** : Valeur Prédictive Négative

**VPP** : Valeur Prédictive Positive

# LISTES DES TABLEAUX

<b>Tableau I : Répartition de la population d'étude selon le site .....</b>	<b>30</b>
<b>Tableau II: Répartition de la population d'étude selon le genre.....</b>	<b>30</b>
<b>Tableau III : Répartition des participants selon la qualité des résultats du Sickle SCAN®.....</b>	<b>31</b>
<b>Tableau IV : Répartition des participants selon la qualité des résultats de test Hemo Type SC TM .....</b>	<b>31</b>
<b>Tableau V : Répartition des participants selon la qualité des résultats de HPLC .....</b>	<b>32</b>
<b>Tableau VI: Répartition de la population selon les résultats de Sickle SCAN®.....</b>	<b>32</b>
<b>Tableau VII : Répartition de la population selon les résultats de de Hemo Type SC<sup>TM</sup> .....</b>	<b>33</b>
<b>Tableau VIII : répartition du types hémoglobine selon HPLC .....</b>	<b>33</b>
<b>Tableau IX : Performance de diagnostic de Sickle SCAN® .....</b>	<b>34</b>
<b>Tableau X : Performances diagnostiques de Hemo Type SC<sup>TM</sup>.....</b>	<b>34</b>
<b>Tableau XI : Sensibilité, spécificité, VPP et VPN du TDR Sickle SCAN® pour chaque phénotype obtenu avec la technique de référence (HPLC). (N=3646).....</b>	<b>35</b>
<b>Tableau XII: Sensibilité, spécificité, VPP et VPN du TDR Hemo type SC<sup>TM</sup> pour chaque phénotype obtenu avec la technique de référence (HPLC). (.....</b>	<b>36</b>
<b>Tableau XIII: Synthèse des performances .....</b>	<b>37</b>
<b>Tableau X IV: Prévalence des phénotypes obtenus par la technique de référence et les deux TDR Sickle SCAN® et Hemo type SC<sup>TM</sup>.....</b>	<b>38</b>

# LISTES DES FUGURES

Figure 1 : Structure quaternaire de l'hémoglobine A .	10
Figure 2: Drépanocytes observés sur un frottis sanguin .	12
Figure 3 : Mode de transmission de la drépanocytose	15
Figure 4 : Affichage des résultats/valeurs prévues.	24
Figure 5 : Procédure d'exécution du test Hemo Type SC™.	25
Figure 6 : Phénotypes d'hémoglobine détectée par test rapide Hemo types™.	26

# Table des matières

DEDICACES.....	II
REMERCIEMENTS .....	IV
INTRODUCTION.....	1
I. INTRODUCTION.....	2
OBJECTIFS.....	4
II. OBJECTIFS.....	5
Objectifs spécifiques : .....	5
GENERALITES .....	7
1. La drépanocytose :.....	7
2. Historique de la drépanocytose.....	7
3. Epidémiologie.....	8
4. Mutation drépanocytaire.....	11
5. Propriétés physicochimiques de l'hémoglobine S.....	11
6. Examens biologiques.....	11
7. Diagnostic.....	14
8. Mode de transmission de la drépanocytose .....	14
9. Prise en charge de la drépanocytose .....	15
III. METHODOLOGIE .....	18
1. Lieux de l'étude.....	18
2. Type et Période d'étude :.....	20
3. Population d'étude :.....	20
4. Taille de l'échantillon.....	20
5. Critères d'inclusion : .....	21
6. Critères de non inclusion .....	21
7. Techniques d'étude de l'hémoglobine et des tests de diagnostic rapide : .....	21
8. tests utilisés.....	22
9. Validité et limites détections des deux tests .....	26
10. Paramètres étudiés .....	26
11. Collecte des données .....	27
12. Qualité des données .....	27
13. Plan d'analyse statistique.....	27
14. Aspect éthique et l'égal .....	28
IV. Résultats : .....	30
V. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	40
1. Population d'étude et échantillon .....	40

2.	Données globales .....	40
3.	Données épidémiologiques sociodémographiques .....	41
4.	Qualité des résultats des TDR. ....	41
5.	Comparaison des résultats de Sickle SCAN® et Hemo Type sc™ .....	41
6.	Synthèse des performances.....	41
I.	Conclusions .....	44
II.	. Résumé .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
III.	REFERENCES .....	47
IV.	Annexe.....	53



# INTRODUCTION

## I. INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, caractérisée par la mutation d'un gène de la chaîne bêta de l'hémoglobine. Cette mutation induit la synthèse d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S (HbS). (1)

L'HbS est sujette à la polymérisation, perturbant la forme, la fonction et la durée de vie des globules rouges.

Les personnes hétérozygotes pour l'HbS (trait drépanocytaire) sont généralement asymptomatiques tandis que celles qui sont homozygotes expriment l'anomalie génétique S.

L'hémoglobinopathie S peut également se produire lorsqu'elle est cohéritée avec la bêta-thalassémie et d'autres variantes de l'hémoglobine telles que l'HbC.

C'est la maladie héréditaire la plus répandue à travers le monde. En 2019 d'après les estimations de l'OMS, elle touchait environ 120 millions de personnes soit 2,3% de la population mondiale.

En Afrique, elle sévit particulièrement dans la partie subsaharienne où la prévalence des porteurs du gène dépasse parfois les 30% de la population avec 150.000 à 300.000 naissances d'homozygotes par an. C'est un véritable problème de santé publique. C'est pour cela le 19 juin de chaque année a été dédié journée mondiale de lutte contre la drépanocytose.(3)

Au Mali environ 12% de la population sont porteurs du trait drépanocytaire et 5000 à 6000 enfants naissent avec un phénotype drépanocytaire majeur par an. (1)

La prise en charge de la maladie repose sur un dépistage précoce associé à des mesures de prévention des complications aiguës et chroniques. Cependant, le dépistage de la drépanocytose se trouve confronté à beaucoup d'obstacles tels que : le coût des méthodes de diagnostic, le manque d'infrastructures de laboratoire correctement réparties, le manque de financement durable et le manque de personnel qualifié.

Le diagnostic biologique de la maladie repose sur un certain nombre des méthodes et des techniques qui vont de la recherche de la présence de l'hémoglobine S (Test D'Emmel) à l'étude de l'hémoglobine [électrophorèse sur gel ou capillaire, la focalisation isoélectrique (IEF) et la chromatographie liquide à haute performance (HPLC)].

Depuis une dizaine d'années des tests de diagnostic rapide de la drépanocytose ont été mis au point basés sur des méthodes immuno enzymatique. Les plus utilisés dans le contexte africain sont : Hemo Type SC™.et le **Sickle SCAN**® Ces deux tests ont été largement utilisés dans le cadre du dépistage néo natal en Afrique subsaharienne (45). il s'agit de tests d'utilisation facile ne nécessitant pas une grande

technicité, de conservation facile et moins coûteuses par rapport aux techniques d'identification de l'hémoglobine.

Au Mali, le test de diagnostic rapide **Sickle SCAN**<sup>®</sup> a été utilisé dans le cadre de sa validation pour le dépistage chez les sujets adultes (45).

Peu d'études ont comparées ces tests de diagnostic avec le test de référence (HPLC) dans le diagnostic de la drépanocytose en particulier en période néo natale. C'est pourquoi à travers cette étude, nous proposons de comparer deux tests de diagnostic rapide de la drépanocytose au test de référence en période néo natal.

# OBJECTIFS

## II. OBJECTIFS

➤ **Objectif général** : comparer les résultats des deux tests de diagnostic rapide de la drépanocytose par rapport à un test de référence dans le cadre d'un dépistage néo natal.

➤ **Objectifs spécifiques** :

- Déterminer le profil hémoglobinique des nouveaux nés en fonction du test.
- Comparer les résultats des deux tests à ceux de L'HPLC.
- Décrire la sensibilité et la spécificité des deux tests de diagnostic rapide.

# GENERALITES

# GENERALITES

## 1. La drépanocytose :

Également appelée anémie falciforme est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, caractérisée par la présence de l'hémoglobine S dans les hématies, responsable de leur déformation en faucille en cas d'hypoxie. On distingue cliniquement la forme hétérozygote ou trait drépanocytaire AS et les syndromes drépanocytaires majeurs qui regroupent la forme homozygote SS et les hétérozygoties composites (SC, S $\beta$  thalassémie, etc....). (5)

## 2. Historique de la drépanocytose

La mutation génétique à l'origine de la drépanocytose existe sans doute depuis très longtemps en Afrique.

Cependant, ce n'est qu'au XX<sup>ème</sup> siècle qu'elle a été étudiée. En effet le premier cas de drépanocytose identifié par James HERRICK médecin à Chicago, a été en 1910, chez un jeune étudiant noir de 20 ans originaire de l'île de Grenade. Le patient présentait une anémie sévère avec présence sur le frottis sanguin d'hématies d'aspect inhabituel en faucille (8). Le caractère familial de la maladie a été évoqué par Emmel en 1917, devant la découverte de la déformation des globules rouges chez un parent d'un malade. Ce même auteur a démontré parallèlement la falciformation in vitro ainsi que sa réversibilité à partir d'un test, qui porte actuellement son nom (Test d'EMMEL) (10)

Dix ans après, HAHN et GUILLEPSIE font une découverte intéressante concernant la falciformation. Ils démontrent le lien entre celle-ci et la désoxygénation de l'hémoglobine en 1927 (10).

D'une part, Irving SHERMAN, étudiant à l'université Johns Hopkins, propose l'hypothèse d'une hémoglobine anormale en 1940. Il distingue ainsi le trait falciforme de l'anémie falciforme (12). D'autre part, le terme de « maladie moléculaire » émerge grâce à PAULING, ITANO, WELLS et SINGER en 1949. En effectuant l'électrophorèse de l'hémoglobine d'un patient possédant des hématies falciformes, ils mettent en évidence une différence électrophorétique entre l'hémoglobine A (HbA) normale et l'hémoglobine S (Hb S) anormale. (13)

Ainsi entre 1956 et 1959, INGRAM démontre que l'hémoglobine S est caractérisée par une substitution de l'acide glutamique de la chaîne beta par une valine. En effet, les gènes déterminent la nature de chaque acide aminé dans une protéine (14)

. GUTHRIE R. publie une méthode permettant d'envisager un dépistage néonatal systématique des maladies métaboliques en 1963. Ainsi le dépistage de la drépanocytose à la naissance s'aidera plus tard de cette méthode (15)

. En 1970, grâce au test de dépistage lancé aux états unis, il est constaté que la population américaine d'origine africaine est la plus touchée (16). A la suite de cela KAN et COLL envisagent le diagnostic prénatal de la drépanocytose en 1972 (17) (18)

Ainsi En 1980, Yuet WAI KAN a mis au point un test génétique prénatal de la drépanocytose (19)  
. Ce n'est qu'en 1985 que la méthode d'amplification sélective d'un fragment d'ADN ou PCR a été utilisé (19)

. En 1995, l'hydroxy-urée devient le premier et seul médicament permettant de prévenir les complications dues à la maladie (11). Le premier succès de la transplantation de moelle osseuse dans la drépanocytose fut décrit en décembre 1998, aux USA. Il s'agissait d'un garçon âgé de 12 ans (11)

Depuis 2008, la drépanocytose est reconnue par l'ONU comme une priorité de santé publique et le 19 juin est dorénavant la journée internationale qui lui est dédiée (16)

. Au cours des dernières années, les progrès de la biologie moléculaire ont permis de démontrer la variabilité génétique de la drépanocytose, notamment avec l'identification des haplotypes.

Les méthodes utilisées ont évolué en cinq étapes depuis 1978 (19)

- Dans les années 1981-1982, le diagnostic de certitude direct de la mutation  $\beta$  est obtenu grâce aux enzymes de restriction Ddel puis Mst II, qui coupent le brin d'ADN du chromosome 11 au niveau du 6ème codon lorsqu'il est normal (GAG) mais pas lorsqu'il est muté (GTG).

- En 1985, la méthode d'amplification sélective d'un fragment d'ADN ou PCR (polymerase chain reaction) est utilisée.

- Depuis 1987, la méthode de l'électrophorèse en gel dénaturant ou DGGE est appliquée et permet de mettre en évidence une seule substitution. La survenue de substitution modifie les conditions critiques de dissociation des brins d'une longue séquence d'ADN lors d'une électrophorèse.

À partir de l'électrophorèse, KOEPKE a pu mettre au point la technique de l'IEF. L'ensemble de cet historique met en évidence une diversité technique, qui tiennent compte de l'existence d'une diversité d'haplotypes. Cette diversité permet d'expliquer la répartition géographique de la drépanocytose d'où l'intérêt de son épidémiologie.

### **3. Epidémiologie**

La drépanocytose occupe le 4ième rang des maladies constituant une priorité de santé publique mondial après cancer, VIH et paludisme (20)(21)

. La drépanocytose est ubiquitaire et irrégulièrement répartie dans le monde avec une nette distribution raciale. Elle prédomine chez les sujets de race noire et particulièrement en Afrique dans la zone délimitant une « ceinture sicklémique » selon Lehmann

(22)

. Cette ceinture géographique comprend une partie de l'Afrique Occidentale, toute l'Afrique équatoriale et Madagascar.

**- Dans le monde**

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente. Elle constitue l'hémoglobinopathie la plus répandue dans le monde, du fait des migrations. L'OMS estime à plus de 50 millions d'individus dans le monde, porteurs du trait drépanocytaire (23)

En effet sa prévalence est de 9% aux Etats-Unis et elle affecte un enfant américain sur 400 naissances (24)

Elle est également fréquente aux Antilles et on la retrouve autour du bassin méditerranéen et en Asie. Mais sa distribution reste majoritairement africaine.

#### - En Afrique

Lehmann fut le premier à parler de la « ceinture sicklémiqye ». Elle s'étend du Sud du Sahara jusqu'au Zambèze selon une aire comprise entre le 15ème parallèle de latitude Nord et le 20ème parallèle de latitude Sud. Cette zone se superpose avec les zones d'infestations par le plasmodium falciparum suggérant le rôle du paludisme dans l'épidémiologie de la drépanocytose

En Afrique Sub-saharienne 10-40% des individus sont hétérozygotes pour la mutation  $\beta_s$  et moins de 1% naissent avec la drépanocytose homozygote selon les régions. Il est estimé que chaque année plus de 230000 enfants drépanocytaires naissent en Afrique contre 2600 en Amérique du Nord et 1300 en Europe (25) (26).

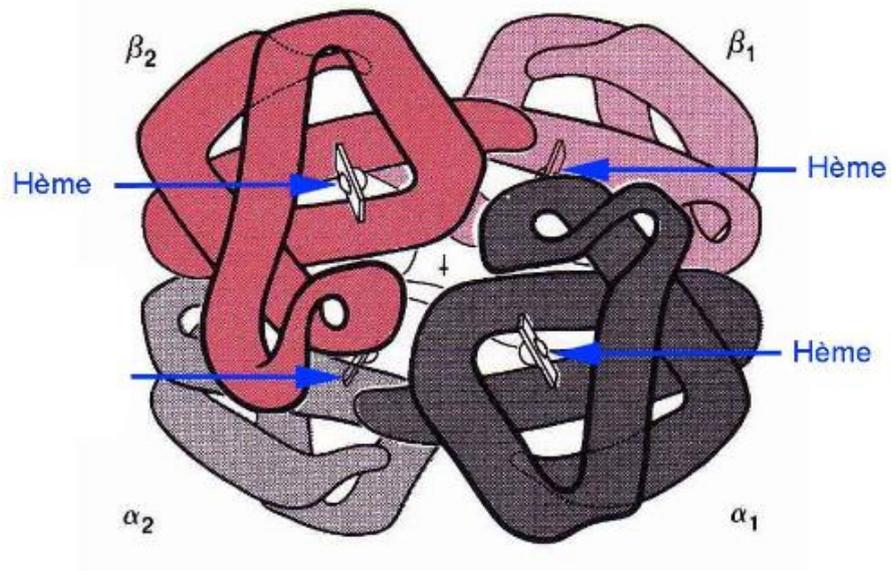
La prévalence des porteurs de l'hémoglobine S est de 10 à 40% en Afrique Equatoriale qu'elle n'est que de 1 à 2% sur la Cote d'Afrique du Nord et de 1% dans l'Afrique Australe. La drépanocytose à une fréquence très élevée en Afrique Subsaharienne, où il y'a des transmetteurs (26)

Dans les pays comme le Nigéria, le Ghana, le Cameroun et le Gabon, les taux de prévalence varient entre 20 à 30% tandis que dans certaines régions tel que l'Ouganda, ils atteignent 45%.

#### 4-Structure de l'hémoglobine normale :

L'hémoglobine est une protéine contenue dans les hématies qui assure le transport de l'oxygène au sein des tissus. Sur le plan moléculaire, il s'agit d'une macromolécule qui présente une structure tétramérique. Il est constitué chez l'adulte de 2 paires de chaîne.

14 polypeptidiques  $\alpha$  et  $\beta$  appariées entre elles et liées chacune à une molécule d'hème qui contient un atome de fer, capable de s'associer à l'oxygène (Figure 3). Il existe trois (03) types d'hémoglobines normales (Figure 4) : - l'hémoglobine A1 : Soit 95% de l'hémoglobine totale chez l'adulte. Elle apparait après la naissance et son taux est maximal vers le huitième mois. Elle est composée de 2 chaînes  $\alpha$  et de 2 chaînes  $\beta$ . - l'hémoglobine A2 : composée de 2 chaînes  $\alpha$  et de 2 chaînes  $\delta$ . Elle est présente chez l'adulte en quantité faible inférieure à 5%.



**Figure 1** : Structure quaternaire de l'hémoglobine A .(27)

## 5- Mutation drépanocytaire:

L'anomalie moléculaire qui caractérise la drépanocytose est l'inversion d'une paire de base ( $A=T \rightarrow T=A$ ), qui modifie le codon correspondant : le sixième codon [GAA] devient donc [GTA]. En conséquence, le sixième acide aminé de la chaîne (acide glutamique, chargé négativement) est remplacé par une valine, hydrophobe. Un site hydrophobe est donc présent sur l'extérieur de la chaîne de l'hémoglobine S. La polymérisation de la désoxyhémoglobine S et la déformation des globules rouges avec altération de leur membrane sont responsables de l'anémie hémolytique et des crises vaso-occlusives rencontrées dans cette pathologie (28).

## 6- Propriétés physicochimiques de l'hémoglobine S :

Les molécules d'hémoglobine drépanocytaire (hémoglobine S) ont la propriété, sous leur forme désoxygénée, de polymériser pour former des fibres intracellulaires qui déforment le globule rouge en lui donnant sa forme caractéristique « en faucille ou feuille de houx », le drépanocyte. La polymérisation des molécules d'hémoglobine S déforme la cellule, la fragilise et la rigidifie. Le globule rouge ainsi déformé a deux particularités

Le drépanocyte perd ses propriétés de déformabilité et d'élasticité nécessaires pour passer à travers les petits vaisseaux de l'organisme et il est ainsi plus rapidement détruit qu'un globule rouge normal, ce qui rend compte de l'anémie hémolytique ;

Le drépanocyte augmente la viscosité du sang qui s'écoule mal dans certains organes, expliquant les complications vaso-occlusives de la maladie, d'autant que les hématies drépanocytaires ont la propriété d'adhérer à l'endothélium vasculaire (29)

.Sur le plan physiopathologique trois éléments expliquent les manifestations observées au cours de la drépanocytose (polymérisation ; déshydratation du globule rouge et adhésion des drépanocytes à l'endothélium).

## 7- Examens biologiques (30)(31)

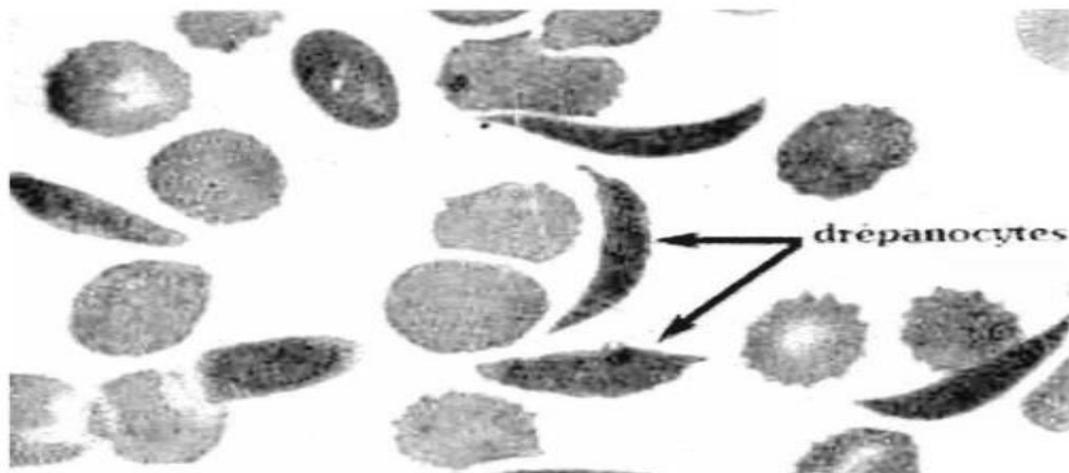
Le diagnostic de la drépanocytose est biologique et repose sur des examens d'orientation et de confirmation.

- **Techniques Hématologiques:**

- **Hémogramme et Frottis sanguin:** L'hémogramme montre une anémie de sévérité variable. Le taux d'hémoglobine varie en moyenne de 6 à 10 g/dl. Ce taux d'hémoglobine est habituellement plus bas chez les homozygotes SS que chez les hétérozygotes composites SC et S $\beta$  thalassémie (32). L'anémie est typiquement normochrome normocytaire et régénérative, avec un taux de réticulocytes élevé souvent supérieur à 250 000 éléments/mm<sup>3</sup>. Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une thrombocytose sont fréquentes en dehors de toute infection (32)

L'examen du frottis sanguin révèle la présence d'hématies en forme de "faucille" ou drépanocytes (figure 2), caractéristiques de la maladie. Les hématies ont une forme allongée aux deux extrémités pointues.

Ces drépanocytes sont souvent associés à de multiples anomalies érythrocytaires : une anisocytose, une poïkilocytose, une polychromatophilie ; de même que des corps de Howell-jolly qui sont témoins de l'asplénie fonctionnelle



**Figure 2:** Drépanocytes observés sur un frottis sanguin .(32)

- **Test d'EMMEL** ou **test de falciformation:** Le TE ou test de falciformation est le 1er test d'orientation à réaliser en cas de suspicion de la drépanocytose. Il repose sur la mise en évidence au laboratoire de la falciformation des hématies en hypoxie, témoin de la présence d'hémoglobine S. La désoxygénation est accélérée soit en rajoutant du métabisulfite de sodium à 2% au sang du malade, soit en créant artificiellement une atmosphère pauvre en oxygène en accolant les bords de la lamelle à la lame à l'aide de vernis. On observe alors à l'état frais, entre lame et lamelle, les hématies qui prennent progressivement la forme typique en "faucille". Ce test est peu sensible et n'est pas indiqué avant l'âge de 6 mois.

- **Test d'ITANO** ou **test de solubilité :** Le test d'ITANO ou test de solubilité recherche la précipitation de l'hémoglobine S en mélangeant les hématies à une solution désoxygénant (l'hydrosulfite de sodium) en milieu salin concentré. La turbidité du mélange signe la positivité du test et est proportionnelle à la quantité d'Hb S. Il s'agit comme le test d'Emmel, d'un test de dépistage de l'HbS.

- **Techniques électrophorétiques et chromatographiques :**

- **Electrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin:** C'est la technique standard la plus simple à mettre en œuvre. Elle sépare les différentes hémoglobines en fonction de leur charge et de la position de l'acide aminé muté dans la molécule. Elle permet une bonne séparation des différentes fractions hémoglobiniques normales : A, F, A2 et le dépistage des syndromes thalassémiques.

- **Electrophorèse sur agar à pH acide :** Cette technique complète l'électrophorèse à pH alcalin. La migration d'une hémoglobine anormale en agar dépend d'abord de la localisation de la mutation et secondairement du changement de charge.

D'autres facteurs interviennent aussi dans cette migration telle que l'électroendosmose, la liaison des protéines à l'agaropectine et l'effet de l'ion citrate du tampon. Cette technique permet de séparer les variants ayant la même mobilité que les hémoglobines A, S ou C sur acétate de cellulose. Elle permet aussi une très bonne résolution des hémoglobines A et F, ce qui n'est pas le cas dans l'électrophorèse à pH alcalin.

L'électrophorèse classique ne permet pas de mettre en évidence la présence d'HbA1 à la naissance du fait de la prédominance de l'HbF, d'où la nécessité de l'IEF qui est une variante électrophorétique hautement résolutive qui sépare les hémoglobines à la fois par leur pH et par leur point isoélectrique. Elle est plus sensible et permet de séparer l'HbF des Hémoglobines. (33,34,35,36)

- **Focalisation isoélectrique ou Iso électrofocalisation (IEF):** L'IEF est une technique d'électrophorèse sur gel de polyacrylamide en gradient de pH, sous voltage élevé. Les hémoglobines sont séparées grâce à leur point isoélectrique. La visualisation définitive des fractions hémoglobiniques est réalisée par une brève fixation par l'acide trichloracétique. Le pouvoir de résolution de cette technique est proche de celui des meilleures techniques chromatographiques. L'identification des hémoglobines anormales chez l'adulte se fait par comparaison de la position isoélectrique du mutant inconnu avec celle d'un mutant de référence. Cette méthode est une des techniques utilisées en première intention dans le dépistage néonatal des hémoglobinopathies. Ainsi elle constitue la technique de référence dans notre étude.

- **Chromatographie liquide à haute performance (CLHP):**

La CLHP sur colonnes échangeuses de cations (CE-HPLC en anglais) est aujourd'hui la méthode de référence pour doser le pourcentage des diverses hémoglobines normales (HbA, HbA2, HbF) et des principales hémoglobines anormales. Cette technique est par ailleurs utilisée depuis de nombreuses années pour la mesure de l'hémoglobine glyquée dans le suivi du diabète. Plusieurs appareils sont utilisés pour permettre l'étude de grandes séries d'échantillons.

Le Mini Cap Flexing Percing de Sébia en est un exemple.

- **Exploration génomique:** L'approche moléculaire est complémentaire de l'analyse biochimique. Elle est basée sur l'extraction de l'ADN et son analyse en vue de déterminer la nature et la localisation de

la mutation responsable de l'anomalie. Les deux techniques les plus utilisées dans le diagnostic moléculaire sont la RFLP et le séquençage, toutes deux basées sur l'analyse des produits de PCR de l'ADN à étudier.

- **PCR-RFLP:**

C'est la technique de biologie moléculaire utilisée pour le diagnostic anténatal de la drépanocytose. Elle consiste à faire le diagnostic de la mutation ponctuelle au niveau du gène de la drépanocytose. Ce n'est pas un examen de routine, mais il est proposé dans les pays développés lorsque les parents sont porteurs de la mutation. Il est effectué entre la 8<sup>ème</sup> et la 20<sup>ème</sup> semaines d'aménorrhée (SA) par biopsie trophoblastique ou amniocentèse. Il existe dans le génome de nombreuses substitutions ou insertions nucléotidiques détectables par les enzymes de restriction. Ces enzymes clivent l'ADN quand elles rencontrent une séquence de bases spécifique (site de restriction). La mutation peut aussi abolir le site de clivage de l'enzyme. Le résultat dans les deux cas donne lieu à des différences (« polymorphismes ») dans la longueur des fragments de l'ADN générés par rapport au témoin de référence d'où le terme RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphisme).

En pratique, la technique consiste à amplifier par PCR un fragment d'ADN supposé contenir la mutation (sur la base de l'analyse biochimique), puis à le digérer par une enzyme de restriction spécifique de la zone mutée. Les fragments obtenus sont alors analysés par électrophorèse sur gel de polyacrylamide.

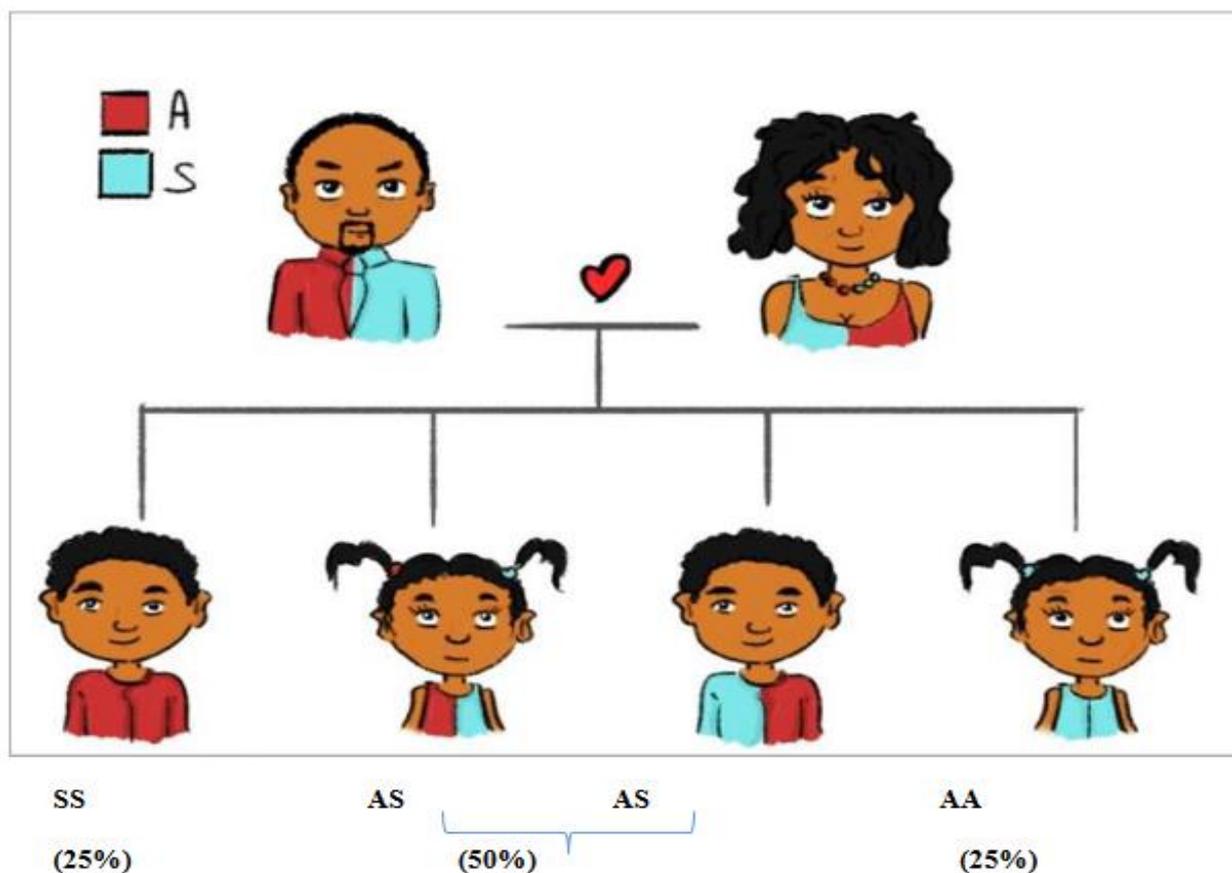
## **8-Diagnostic**

- **Diagnostic positif :**

Le diagnostic de la drépanocytose est évoqué à la clinique devant un syndrome d'hémolyse chronique (anémie clinique, ictère, splénomégalie), les CVO osseuses, abdominales. La présence, spontanée ou provoquée de drépanocytes sur frottis sanguins est caractéristique de la maladie, mais c'est l'étude de l'hémoglobine qui permet d'affirmer le diagnostic. En dehors de l'électrophorèse de l'hémoglobine il est de plus en plus développé des techniques de diagnostic positif notamment la PCR qui par ailleurs est de plus en plus utilisé dans le diagnostic anténatal. Il est possible, lorsque les deux parents sont porteurs de la mutation de la drépanocytose de proposer un diagnostic anténatal par la technique de PCR soit par biopsie de trophoblaste à partir de la 11<sup>ème</sup> semaine de grossesse ou par amniocentèse à partir de la 17<sup>ème</sup> semaine.

- **Diagnostic différentiel:** Le diagnostic différentiel de la drépanocytose se fait avec les autres hémoglobinopathies et maladies hémolytiques

## **9-Mode de transmission de la drépanocytose:**



:

Figure 3 : Mode de transmission de la drépanocytose (37)

### 10-Prise en charge de la drépanocytose:

La drépanocytose est une pathologie chronique qui nécessite une prise en charge rigoureuse, à vie.

- **Buts:**

Les buts du traitement de la drépanocytose sont de :

- Prévenir et traiter les complications aiguës
- Dépister et traiter précocement les complications chroniques
- Améliorer la qualité et l'espérance de vie du patient

- **Principes:**

Diagnostic précoce Il est idéalement réalisé au cours de la période néonatale surtout chez les nouveaux nés de mère porteuse d'Hb anormale. Cela permet une prise en charge précoce et l'instauration de mesures préventives efficaces.

- **Mesures préventives:**

. Prévention des crises douloureuses Elle repose sur des conseils prodigués aux parents pour éviter la survenue des crises douloureuses. Il faut :

Eviter les situations d'hypoxie : effort physique intense, port de vêtements trop serrés, les longs voyages en avion, l'altitude ;

Eviter la déshydratation lors de vomissements, diarrhées ;  
Proscrire les bains froids et l'exposition à la chaleur ;  
Préconiser une hydratation abondante qui sera majorée en cas d'effort ou de fièvre ;  
Maintenir une bonne hygiène de vie : bonne qualité de sommeil, éviter le surmenage scolaire.

- **Conseil génétique et diagnostic prénatal:**

Le conseil prénatal consiste à informer les patients à risque d'avoir les syndromes drépanocytaires majeurs sur la nature et les modalités évolutives de la maladie en vue de les aider à évaluer ce risque dans le cadre de leur union actuelle ou future afin de prendre elle-même leur décision. Il doit être idéalement mené avant le mariage.

Chez les couples à risque d'avoir d'enfant atteints de forme homozygote ou de type S $\beta^0$ thalassémie, le diagnostic prénatal peut être proposé. La biologie moléculaire permet de faire le diagnostic de la drépanocytose homozygote sans ambiguïté entre 8 et 12 semaines d'aménorrhée à partir d'une biopsie de trophoblastes ou par amniocentèse précoce entre 15 et 20 semaines d'aménorrhée.

autres traitements et perspectives thérapeutiques

L'hydroxyurée (38,39,40) C'est une molécule qui a prouvé son efficacité dans l'amélioration des complications de la drépanocytose. Elle agit en entraînant une augmentation de la proportion d'Hb F. Les indications sont justifiées devant :

- des CVO répétées soit plus de 3 hospitalisations/an ;
- un STA grave ou récidivant à raison de plus de 2 épisodes/an ;
- en cas d'anémie sévère ;
- en cas d'AVC sans possibilité d'échanges transfusionnels. Elle permet une baisse de la fréquence et de la sévérité des CVO et du STA. Elle réduit le nombre d'hospitalisations et de transfusions. Il existe une toxicité hématologique, dermatologique et un risque oncogène à priori faible.

**Greffe de cellules souches hématopoïétiques:** (38)(39)

La greffe médullaire reste actuellement la seule thérapeutique curative de la drépanocytose. Les chances de réussite augmentent lorsqu'elle est réalisée durant l'enfance, à partir d'un donneur HLA identique de la fratrie ou à partir de donneur du fichier. Elle est réservée aux formes les plus sévères de la maladie notamment en cas de vasculopathie cérébrale chez l'enfant. Dans 95 % des cas, les patients greffés ont une qualité de vie radicalement transformée, mais des échecs sont possibles avec le rejet du greffon ou réaction de celui-ci contre l'hôte.

- **La thérapie génique:** (38) Les espoirs de guérison se fondent aujourd'hui sur la thérapie génique. Le but de cette technique prometteuse est de greffer un gène sain de la bêta globine dans les cellules souches hématopoïétiques du sujet malade.

# METHODOLOGIE

### III. METHODOLOGIE

#### 1. Lieux de l'étude :

Notre étude s'est déroulée au Mali dans deux villes sur trois centres :

- Bamako : Centre de Santé de référence des Commune IV et V, et le Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD)
- Kayes : Hôpital Fousseyni Daou.

- **Le Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose :**

Est un établissement public à caractère scientifique et technologique (EPST). Il est bâti sur une superficie de 2300 m<sup>2</sup> en commune III du district de Bamako à environ 400 m du CHU du Point G.

C'est le premier Centre de référence en matière de prise en charge de la drépanocytose au Mali. Il a été créé en 2008 grâce à l'engagement du gouvernement Malien et des partenaires techniques et financiers (PTF) dont la Fondation Pierre Fabre et la Coopération Internationale de la Principauté de Monaco. Inauguré le 21 janvier 2010, le CRLD a commencé ses activités le 15 mars 2010.

Le CRLD enregistre un taux de fréquentations élevé et l'origine géographique des patients du CRLD est variée dont 99% provenant du Mali et le reste réparties entre : le Niger, le Sénégal, la Guinée, la Côte d'Ivoire, le Congo, la Mauritanie, le Burkina Faso et la France.

Ses missions sont :

- offrir un parcours médicalisé adapté à chaque patient drépanocytaire (consultation, dépistage, traitement, hospitalisation, suivi)
- faire un diagnostic précoce de la maladie
- mettre en œuvre des campagnes de sensibilisation et de conseil génétique
- poursuivre la recherche sur la maladie
- former sur la drépanocytose

Le Centre compte quatre départements :

- Département administratif
- Département formation et recherche
- Département communication
- Département médical avec quatre (4) unités : Unité pharmacie, Unité consultation, Unité hospitalisations, Unité laboratoire.

Unité laboratoire est comprend :

- Une(1) salle d'ententes
- Une (1)salle de prélèvements

- Cinq (5) salles d'analyse des échantillons
- Une (1) salle pour les personnels
- Une (1) chambre froide pour la conservation des échantillons
- **Hôpital Fousseyni Daou de Kayes**

Kayes est le chef-lieu de la première région administrative. La région porte son nom. La ville se situe à cheval sur les deux rives du fleuve Sénégal. Sa population est estimée à 665 865 habitants avec une superficie de 22 190 km<sup>2</sup>. Kayes est situé à 640 km de Bamako la capitale.

L'Hôpital Fousseyni Daou est l'une des structures sanitaires les plus anciennes du Mali ; créé en 1883 par les militaires français en mission en Afrique de l'ouest. En 1991, il a été baptisé hôpital Fousseyni Daou. Il est situé au Sud - Est de la ville de Kayes au quartier Plateau au voisinage de la gare ferroviaire.

\* Le service de gynécologie et d'obstétrique est un bâtiment construit en 2015. Il reçoit toutes les urgences obstétricales et gynécologiques provenant des structures de santé situées dans un rayon de 250 km et prend en charge les évacuations des CS Réf de la région de Kayes, et des localités frontalières du Sénégal, de la Mauritanie et de la Guinée Conakry.

Le service enregistre environ 3000 naissances par an.

- Le service de gynécologie
- obstétrique du CS Réf de Kayes Dans le cadre de la décentralisation, suivant le décret n° 314, le Centre de santé de référence du cercle de Kayes est sous la direction d'un gynécologue obstétricien et est géré par un conseil de gestion dont le président est celui du Conseil de cercle.

- **Le Centre de Santé de Référence de la commune IV du district de Bamako :**

- Il représente le premier niveau de référence et est situé en plein cœur de la commune à Lafiabougou il a d'abord été Protection Maternelle et Infantile (PMI) à sa création en 1981 puis érigé en CSRéf en juin 2002 pour répondre aux besoins des populations de la commune en matière de santé. Dans le cadre de la rénovation du CSRéf CIV les services de gynécologie obstétrique et de chirurgie sont délocalisés à la maternité Renée Cissé d'Hamdallaye.

Les infrastructures disponibles pour l'accueil et la prise en charge des urgences obstétricales au niveau de la maternité Renée Cissé se composent de :

La maternité constituée d'une salle d'accouchement avec trois (3) tables, une salle de suites de couche avec sept (7) lits et une (1) salle de garde pour les sage-femmes ;

Un bloc opératoire avec deux (2) tables, une (1) salle de réveil et une (1) salle de stérilisation

Un laboratoire géré par la structure mère (CSRef CIV) avec une mini banque de sang

Un service d'échographie ;

Deux salles d'hospitalisation avec dix (10) lits.

Le centre de santé de référence de la commune V a été créé en 1993. Il est situé sur la rive droite du fleuve Niger. Elle est limitée au Nord-ouest par le fleuve à l'Est par la commune VI et au sud-ouest par le quartier Kalaban-Koro (cercle de Kati).

La commune V couvre une superficie de 41 km<sup>2</sup> pour 252797 habitants.

Organisation du centre.

- **Le Centre de Santé de Référence de la CV :**

Il compte plusieurs services à savoir :

- Service de gynéco obstétrique
- Service de médecine interne
- Service d'odontologie
- Service d'ophtalmologie
- Service de pédiatrie
- Service de néonatalogie
- Service d'imagerie
- Unité recherche et formation-
- Unité laboratoire d'analyse
- Unité soins et injections
- Service de soins d'accompagnement et de conseils
- La morgue
- L'administration

Il comprend cinq bâtiments dont une maternité. Le service enregistre environ 2000 naissances par an.

## **2. Type et Période d'étude :**

Il s'est agi d'une étude comparative avec recueil prospectif des données sur une période de 4 mois allant du 17 Avril au 17 Aout 2021.

## **3. Population d'étude :**

Tous les nouveaux nés à terme vivants dans les trois centres durant la période de l'étude

## **4. Taille de l'échantillon:**

Le calcul de la taille d'échantillon a été réalisé pour chacun des paramètres supposés de sensibilité et de spécificité, via le logiciel PASS version 14.0 employant un test bilatéral selon la loi binomiale en posant les hypothèses suivantes :

$H_0 : Se = Se_0$  contre  $H_1 : Se \neq Se_0$

Et  $H_0 : Sp = Sp_0$  contre  $H_1 : Sp \neq Sp_0$

Avec :

$Se$ , la sensibilité présumée du nouveau test,

Se0, la sensibilité de la technique de référence retrouvée dans la littérature,

Sp, la spécificité présumée du nouveau test,

Sp0, la spécificité de la technique de référence retrouvée dans la littérature (Obuchowski NA et al. 2002).

Dans une stratégie de dépistage de masse, on propose le test à tous les sujets alors qu'ils ne consultent pas et ne sont pas symptomatiques. Il s'agit ici d'évaluer les performances extrinsèques de chaque test dans une population représentative non biaisée, où la prévalence de la maladie est faible, de 0,02.

Ici les enfants seront dépistés puis auront une confirmation diagnostique si le test est positif avant de poser le diagnostic. L'objectif est d'éviter particulièrement les faux négatifs lors du dépistage initial avec un test qui a une bonne spécificité de 98% et une valeur prédictive négative de l'ordre de 99%. Une taille d'échantillon totale de 4000 nouveau-nés (qui donnera environ 40 sujets homozygote SS et/ou SC atteints de la maladie) atteint une puissance de 45% pour détecter un changement de sensibilité de 0,98 à 0,92 en utilisant un test binomial bilatéral et une puissance de 90% pour détecter un changement de spécificité de 0,97 à 0,98 en utilisant un test binomial unilatéral. Le niveau de signification est de 0,05. Le niveau de signification réel atteint par le test de sensibilité est 0,01 et atteint par le test de spécificité est de 0,05.

#### **5. Critères d'inclusion :**

Ont été inclus, tous les nouveau-nés vivants dans les maternités des Communes IV et V de Bamako et de celle de Kayes, dont un au moins des représentants légaux a pris connaissance avec la notice d'information (NI) et signé et paraphé ou a apposé ses empreintes digitales sur le formulaire du consentement éclairé.

#### **6. Critères de non inclusion**

N'ont pas été inclus les mort-nés, les nouveau-nés âgés de plus de 7 jours et les sujets dont le représentant légal est dans l'incapacité de signer un consentement éclairé et/ou de parapher (apposer les initiales du nom et du prénom) ou d'apposer ses empreintes sur la Notice d'Information (NI)

#### **7. Techniques d'étude de l'hémoglobine et des tests de diagnostic rapide :**

##### **a- Matériels:**

- \* Local bien aéré
- \* tabouret

- \* garrots
- \* tubes contenant un anticoagulant (EDTA)
- \* aiguilles
- \* portoirs pour tube
- \* coton
- \* alcool 90 ° C.
- \* eau de javel
- \* paillasse -
- \* crayon de papier ou un marqueur à encre indélébile
- \* gants en polyvinyle
- \* papier hygiénique
- \* registres de collecte des données
- \* source d'énergie
- \* compteur manuel
- \* poubelle.
- \* imprimante.
- \* Eau potable (pas de solutions salines),
- \* Minuterie,
- \* Lancettes,
- \* Support pour contenir les flacons de test.

## 8. Tests utilisés

Le dépistage était réalisé au moyen du test de diagnostic rapide Sickle SCAN<sup>®</sup>, Hemo TypeSC<sup>™</sup> et la confirmation de ces résultats était faite par HPLC réalisée au laboratoire de CRLD. : La quantité de sang prélevé environ était 5ml servais à la réalisation des deux tests rapides et à HPLC une partie de l'échantillon était envoyé au laboratoire du CRLD pour HPLC.

Les tests Sickle SCAN<sup>®</sup> et Hemo Type SC <sup>™</sup> ont été réalisées au chevet du nouveau-né à la maternité conformément aux protocoles

Le statut drépanocytaire, dans cette étude, englobe le port du trait (AS ou AC) et la forme majeure (SS ou SC). Les sujets normaux sont ceux avec profil électrophorétique AA de l'hémoglobine

- **Principe de HPLC** : Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du

système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme.

Le D10 est l'appareil qui était utilisé pour le typage de l'hémoglobine.

**\* Mode opératoire :**

Aller sur le D10 appuyer sur la touche start Prenez le rack de D10, placer les cryotubes sur le rack Mettez 1500 microlitres de Wash diluent dans chaque cryotube Ajouter 5 microlitres de sang dans les cryotubes correspondant et bien mélanger Introduire le rack dans la machine Identifier les échantillons à l'aide de la touche Appuyer sur démarrer et la machine lance l'analyse A chaque résultat la machine imprime instantanément les résultats

- **Test Sickle SCAN®.**

Est un dosage immunologique qualitatif et rapide en flux latéral des hémoglobines A, S et C pour l'identification des troubles associés aux cellules falciformes.

Une petite quantité de sang, cinq microlitres, est prélevée par piqûre au bout du doigt ou ponction veineuse en utilisant le système de prélèvement capillaire fourni.

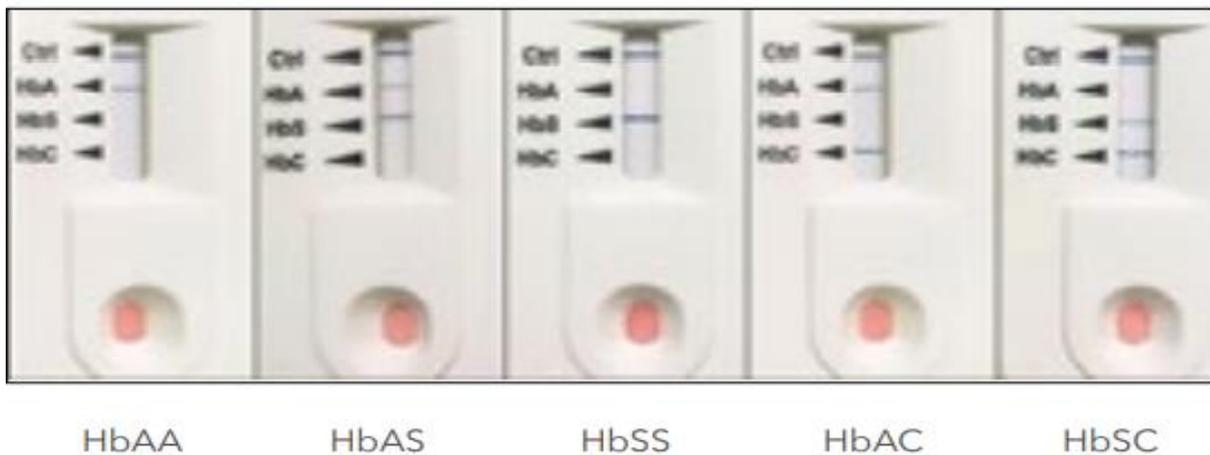
Le système de prélèvement est placé dans la solution tampon contenue dans le module de prétraitement pour libérer l'hémoglobine par lyse des érythrocytes.

Cinq gouttes de la solution d'échantillon traité sont prélevées dans le module de prétraitement et déposées dans le puits d'échantillon de la cartouche Sickle SCAN®

La solution d'échantillon traité circule à travers la cartouche de test pendant 5 minutes avant de lire le résultat.

L'échantillon interagit avec les nanoparticules de détecteur colorimétrique conjuguées à un anticorps et se déplace vers les zones de capture

- Interprétation des résultats : la ligne de contrôle (Ctrl) apparaît lorsque l'échantillon s'est écoulé complètement à travers la cartouche. La présence de variants A, S et C d'hémoglobine à un niveau supérieur à la limite de détection sera indiquée par une ligne bleue dans la région concernée.



**Figure 4** : Affichage des résultats/valeurs prévues pour Sickle SCAN<sup>®</sup> (25).

- **Hemo Type SC<sup>TM</sup>**

Hemo Type SC<sup>TM</sup> est un kit de test rapide utilisé dans notre étude pour déterminer la présence d'hémoglobine A, S et C dans le sang total.

Le matériel de la trousse de test Hemo Type SC<sup>TM</sup> comprend un sachet en aluminium contenant un flacon de 50 bandelettes de test à usage unique, un flacon de 50 dispositifs de prélèvement sanguin à usage unique, trois pipettes compte-gouttes réutilisables et un mode d'emploi.

Principe de Hemo Type SC<sup>TM</sup>

Est un immuno-dosage compétitif à flux latéral incorporant des anticorps monoclonaux pour la détermination de la présence d'hémoglobine A, S et C. Il effectue une détection rapide des phénotypes d'hémoglobine HbAA, HbSS, HbSC, HbCC, HbAS et HbAC.

Procédure (Figure 5). Cette procédure comprend 6 étapes (cf. notice d'utilisation)

(1) À l'aide d'une pipette compte-gouttes, ajouter six (6) gouttes d'eau dans le flacon d'essai.

Placez le flacon de test dans un rack compatible.

(2) Ouvrez le flacon de dispositifs de prélèvement sanguin, retirez un dispositif de prélèvement sanguin et refermez le flacon. Prélevez un échantillon de sang (une petite goutte suffit, 1-2 microlitres).

Touchez le tampon blanc du dispositif de prélèvement sanguin pour prélever l'échantillon de sang, jusqu'à ce que le tampon blanc absorbe la gouttelette de sang. Assurez-vous que tout le tampon blanc est devenu rouge

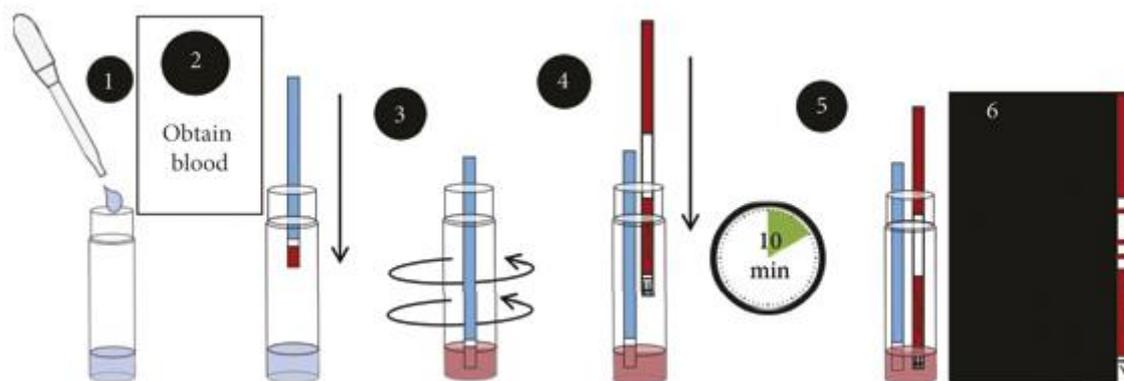
(3) Insérez le dispositif de prélèvement sanguin dans le flacon de test avec de l'eau et agitez pour mélanger

Un tourbillon suffisant est essentiel pour que le sang soit correctement transféré dans le flacon de test

Vérifiez visuellement que l'eau est devenue rose ou rouge clair

Laisser le dispositif de prélèvement sanguin dans le flacon de test après avoir tourbillonné

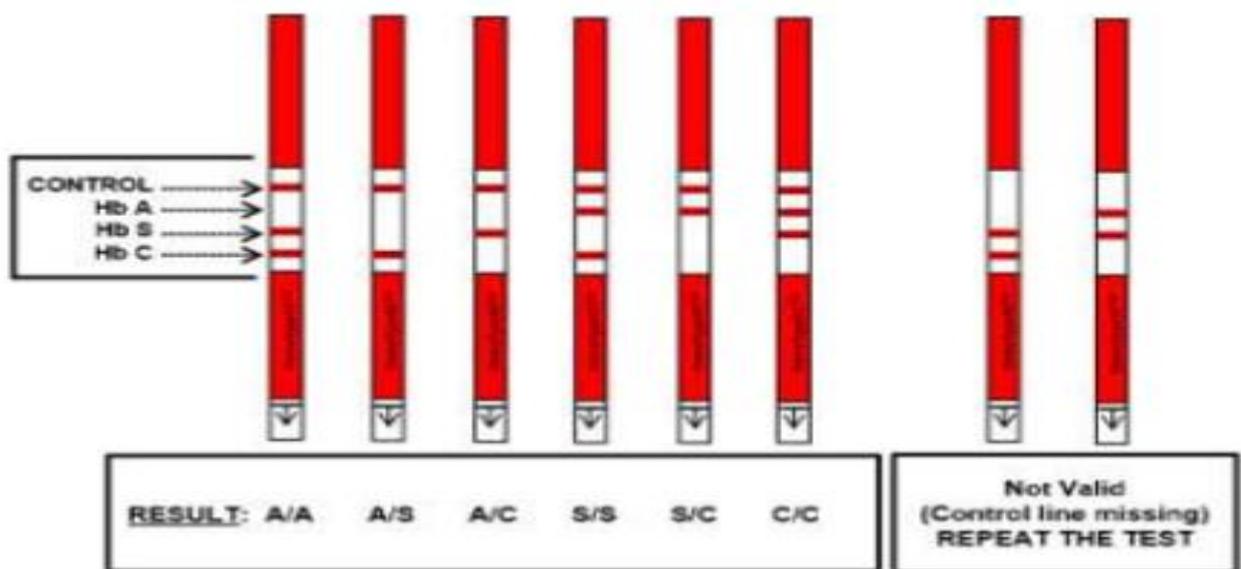
- (4) Ouvrez le flacon de bandelettes réactives, retirez une bandelette réactive et refermez le flacon. Insérez la bandelette de test HemoTypeSC™ dans le flacon de test avec des flèches pointant vers le bas
- (5) Attendez 10 minutes
- (6) Retirez la bandelette de test HemoTypeSC™ du flacon de test et lisez les résultats. Comparez la bandelette de test au tableau des résultats au verso du document pour référence



**Figure 5** : Procédure d'exécution du test Hemo Type SC™ (25).

*Lecture et interprétation des résultats.* Des lignes rouges peuvent apparaître à chacun des trois emplacements spécifiques de la variante de l'hémoglobine (HbA, HbS et HbC) et à un emplacement témoin et sont comparées au tableau pour l'interprétation. L'interprétation du test est différente de nombreux autres tests rapides par le fait que pour HemoTypeSC™ la présence d'une ligne sur la bandelette indique l'absence du type d'hémoglobine correspondante. C'est par contre l'absence d'une ligne qui indique du type hémoglobine correspondant.

Si la ligne de contrôle est absente, le résultat n'est pas valide ; Le test n'est pas valide et Le test n'est pas valide et doit être répété.



**Figure 6 :** Phénotypes d'hémoglobine détectée par test rapide Hemo types™.

Note : il est important d'avoir une bonne source de lumière pour identifier les lignes de migration de l'hémoglobine sur la bandelette.

Les opérateurs étaient des employés de laboratoire et des assistants de recherche. Cependant, le personnel clinique formé peut également effectuer le test Hemo types™.

#### 9. Validité et limites détections des deux tests:

- Les tests sont valide quand la ligne de contrôle apparait
- La limite de détection du test Sickle SCAN® pour les hémoglobines A, S et C est déterminée être respectivement < 10
- La performance du test Sickle SCAN® et Hemo typeSC™ n'a pas été établie pour les patients présentant des cellules falciformes atteints de bêta-thalassémie.

#### 10. Paramètres étudiés :

##### a-Données sociodémographiques :

Sexe : variable qualitative donné en masculin et féminin,  
Résidence. Variable qualitative Bamako, Kayes

##### b- paramètres biologiques :

Le phénotype hémoglobinique des nouveau-nées : SS, SC ; SB+, SB°, AA AC, AS

### 11. Collecte des données :

Les données ont été recueillies selon la méthode quantitative

Les données sur les nouveaux nés ont été collectées sur le CRF. (Case Report Form).

### 12. Qualité des données :

Après vérification sur la tenue correcte des CRF, les données collectées ont été saisies sur le logiciel REDcap version 10.3.3-@ -2023, puis exportées sur la feuille de calcul Excel, pour le nettoyage. La qualité des données a été réalisée par le contrôle de cohérence et la règle de validation des données pré-établie sur le logiciel RED cap. Ensuite un assistant de recherche clinique qui a reçu une formation procédera à l'exportation et à la vérification des données manquantes.

### 13. Plan d'analyse statistique

#### a- Analyse descriptive de l'échantillon

Les résultats des tests ont été décrits globalement et par site la population d'étude a été décrite par site et en fonction des phénotypes drépanocytaires définis selon le test de référence : variables sociodémographiques, les conditions de réalisation.

#### b-Analyse des performances intrinsèques et extrinsèques des TDR

- La sensibilité et la spécificité des TDR utilisés ont été déterminées en comparaison avec le résultat de la technique de référence du laboratoire du CRLD. La technique de référence sera l'HPLC sur sang de cordon.

- La sensibilité et la spécificité constituent les performances intrinsèques du TDR (indépendantes de la prévalence du caractère étudié).

- **L'intervalle de confiance à 95 % (IC95%)** des caractéristiques est calculé en posant l'hypothèse d'une loi binomiale données

-**Prévalence (P)**: Proportion des malades(M) dans une population (N) à un moment donné.  $P (\%) = M \cdot 100 / N$  (M= Total des cas confirmés positifs et N= Total des cas testés population D'étude)

-**La Sensibilité (Se)**: est la probabilité qu'un test réalisé sur une personne malade se révèle positif; autrement dit, elle correspond au nombre de personnes malades et positives au test (vrais positifs) parmi l'ensemble des personnes malades

- Capacité du TDR à pouvoir détecter les sujets atteints de drépanocytose (Sujets SS, SC,) dans notre population d'étude. Elle mesure ainsi l'aptitude du test à éliminer les faux négatifs (FN).

$Se (\%) = VP \cdot 100 / VP + FN$

-**Spécificité (Sp)**: est la probabilité qu'un test réalisé sur une personne saine se révèle négatif; autrement dit, c'est le nombre de personnes non-malades et négatives au test (vrais négatifs) parmi l'ensemble des personnes non-malades.

Capacité du TDR à détecter des sujets indemnes de la drépanocytose (AA, AS, AC, CC) dans notre population d'étude. Elle mesure ainsi l'aptitude du test à éliminer les faux positifs (FP).  $Sp (\%) = \frac{VN \times 100}{FP + VN}$

- **Valeur Prédictive Positive (VPP):** Probabilité qu'un patient ait réellement la drépanocytose (SS, SC,) lorsque son TDR est positif.  $VPP (\%) = \frac{VP \times 100}{VP + FP}$

- **Valeur Prédictive Négative (VPN):** Probabilité pour qu'un patient soit vraiment indemne lorsque son TDR est négatif.  $VPN (\%) = \frac{VN \times 100}{VN + F}$

**Tableau 2 :** Paramètres d'efficacité des tests diagnostiques

		Test de référence (HPLC)		Total
		Malade%	Non malade%	
Test rapide	Malade	VP	FP	VP+FP
	Non malade	FN	VN	FN+VN
Total		VP+FN	VN+FP	VP+FP+FN+VN

VP = vrais positifs FP = faux positifs

VN = vrais négatifs FN = faux négatif

#### 14. Aspect éthique et légal:

Le projet a été réalisé en conformité avec les législations nationales concernant la conduite de recherches biomédicales du Mali et de la France (pays du promoteur), ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Epidémiologiques, et la déclaration d'Helsinki. Cette recherche est également réalisée en conformité avec le Code de la Santé Publique tel que modifié notamment par la loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004 et ses textes subséquents, dont la décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de Bonnes Pratiques Cliniques ICH E6 – Step 5 (May 1996) ainsi que la directive européenne 2005/28/CE fixant des principes et lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques.

Le protocole a été examiné et approuvé par le Comité d'Ethique Institutionnel (CE) du CRLD du Mali impliqué dans l'étude.

# Résultats

## IV. Résultats :

### 4.1-Données globales :

Durant la période d'étude 4 333 femmes vues pour accouchement étaient éligibles, parmi lesquelles 96,1 % se sont vu proposer un dépistage néo natal de leur bébé : 1,6 % ont refusé, 13,8 % ont accouché avant de consentir et 84,6 % ont consenties.

Une étude de l'hémoglobine par HPLC a été réalisée chez 3 655 nouveau-nés parmi lesquels : 1,64 % souffraient de la drépanocytose (0,63 % HbSS, 0,85 % HbSC, 0,16 HbS/β-plus-thalassémie) et 21,79 % étaient porteurs sains de drépanocytose.

**Tableau I :** Répartition de la population d'étude selon les sites

Site d'études	Effectif (N)	Pourcentage (%)
Maternité CV Bamako	1539	42.11
Maternité CIV Bamako	1195	32,69
Maternité de Kayes	921	25.2
Total	3655	100

Commune V de Bamako à recrute plus de nouveau nees avec 42,11%.

### 4.2- Données socio- démographiques:

a-Sexe:

**Tableau II:** Répartition de la population d'étude selon le genre

Genre du nouveau-né	Effectif (N)	Pourcentage (%)
Masculin	1968	53,84
Féminin	1687	46,16
Total	3655	100

Le genre masculin était le plus représenté avec un sexe ratio homme sur femme (H/F) de 1,67

#### 4.3- Qualité des résultats des différents tests et l'HPLC :

**Tableau III:** Répartition des participants selon la qualité des résultats du Sickle SCAN®

Résultat du test Sickle SCAN®	Maternité C4 Bamako	Maternité C5 Bamako	Maternité de Kayes
<b>Interprétable</b>	1195	100	1539
<b>Non interprétable</b>	0	0	0
<b>Total</b>	1195	100	1539

Nous avons observé plus de résultats non interprétables dans la maternité de Kayes

**Tableau IV :** Répartition des participants selon la qualité des résultats de test Hemo Type SC<sup>TM</sup>

	Maternité C4 Bamako	Maternité C5 Bamako	Maternité de Kayes
<b>Résultat du test Hemo Type SC<sup>TM</sup></b>			
<b>Interprétable</b>	1191	100	1539
<b>Non interprétable</b>	4	0	0
<b>Total</b>	1195	100	1539

Des tests interprétables ont été retrouvés dans toutes les maternités

**Tableau V**: Répartition des participants selon la qualité des résultats de HPLC

Données relatives aux résultats de la HPLC	Maternité C4 Bamako		Maternité C5 Bamako		Maternité de Kayes		
Interprétable	1195	100	1536	99,81	917	99,57	
Non interprétable	0	0	3	0,19	4	0,43	
<b>Total</b>	<b>1195</b>	<b>100</b>	<b>1539</b>	<b>100</b>	<b>921</b>	<b>100</b>	<b>3655</b>

Les maternités de CV et kayes ont enregistré les résultats non interprétable.

## **b-Résultats des tests et HPLC**

### **4.4- Résultats des tests et de l'HPLC:**

**Tableau IV**: Répartition de la population selon les résultats de Sickle SCAN®

Phénotype au Sickle SCAN®	Effectif (N)	Pourcentage (%)
AA	2808	76,83
AS	442	12,09
SS	31	0,85
SC	28	0,77
AC	317	8,87
CC	15	0,41
Indéterminé	14	0,38
<b>Total</b>	<b>3655</b>	<b>100</b>

Sur les 3655 nouveau nées dépisté avec Sickle SCAN®, 1,62% presentaient la forme majeure de la drepanocytose.

**Tableau VII : Répartition de la population selon les résultats de de l'Hemo Type SC™**

Phénotype à l' Hemo Type SC™	Effectif (N)	Pourcentage (%)
AA	2827	77,35
AS	430	11,76
SS	29	0,79
SC	31	0,85
AC	312	8,54
CC	10	0,27
Indéterminé	16	0,44
<b>Total</b>	<b>3655</b>	<b>100</b>

Sur les 3655 nouveau nées dépisté avec Hemo Type SC™ , 1,64% presentaient la forme majeure de la drepanocytose.

**Tableau VIII : répartition du types hémoglobine selon HPLC**

Phénotype relative à la HPLC	Effectif (N)	Pourcentage %
AA	2853	78,06
AS	408	11,16
SS	23	0,63
SC	31	0,85
AC	316	8,65
CC	8	0,22
SB+ thal	6	0,16
CB+thal	3	0,08
Indéterminé	7	0,19
<b>Total</b>	<b>3655</b>	<b>100</b>

Sur les 3655 nouveau-nés testés, 1,64% présentaient une forme majeure de la drépanocytose.

#### **4.5-Performance diagnostique des différents tests:**

**Tableau IX : Performance de diagnostic de Sickle SCAN®**

		Test de référence (HPLC)		Total
		Malades (%)	Non malades (%)	
Sickle SCAN®	Malades	49 (1,3%)	9 (0,2%)	58(1,6%)
	Non malades	11(0,3%)	3579 (98,1%)	3590 (98,4)
Total		60(1,6%)	3588(98,3%)	3648 (100%)

Nous avons observé une concordance des résultats entre tests de diagnostic Sickle SCAN® et l'HPLC dans plus de 99,47% de nos échantillons.

**Tableau X : Performances diagnostiques de Hemo Type SC™**

		Test de référence (HPLC)		Total
		Malade (%)	Non malade (%)	
Hemo Type SC™	Malade	47 (1,3%)	12 (0,3%)	59 (1,6%)
	Non malade	13 (0,3%)	3576 (98%)	3589 (98,4)
Total		60 (1,6%)	3588 (98,3%)	3648 (100%)

Nous avons observé une concordance de résultats entre le test de diagnostic Hemo Type SC™ et l'HPLC dans plus de 99,3% de nos échantillons.

#### **4.6-Sensibilité, spécificité, VPP et VPD des différents tests:**

**Tableau XI : Sensibilité, spécificité, VPP et VPN du TDR Sickle SCAN® pour chaque phénotype obtenu avec la technique de référence (HPLC).**

<u>Phénotype obtenu</u> <u>par technique de</u> <u>référence</u>	<u>Sensibilité</u> <u>(IC95%*)</u>	<u>Spécificité</u> <u>(IC95%*)</u>	<u>VPP</u> <u>(IC95%*)</u>	<u>VPN</u> <u>(IC95%*)</u>
<u>AA</u>	97,41 (96,82 ;97,99)	96,60 (95,34 ;97,86)	99,04 (98,68 ;99,40)	91,21 (89,30 ;93,12)
<u>AS</u>	93,14 (90,68;95,59)	98,12 (97,59;98,56)	86,17 (82,95;89,39)	100 (99,89;100)
<u>AC</u>	94,94 (91,91;97,08)	99,52 (99,22;99,73)	94,94 (91,91 ;97,08)	99,52 (99,29;99,75)
<u>SS</u>	91,30 (71,96 ;98,93)	99,75 (99,53 ;99,89)	70 (50,60 ;85,27)	99,94 (99,80 ;99,99)
<u>SC</u>	87,10 (70,17;96,37)	99,97 (99,85;100)	96,43 (81,65;99,91)	99,89 (99,72;99,97)
<u>CC</u>	100 (63,06;100)	99,81 (99,60;99,92)	53,33 (26,59;78,73)	100 (99,90;100)

En comparaison avec la technique de référence (HPLC),

Le Sickle SCAN® détecte le phénotype AA avec une sensibilité de 97,41, une spécificité de 96,60, une valeur prédictive positive de 99,04 et une valeur prédictive négative de 91,21. De même la sensibilité pour la détection du phénotypes SS était de 86,96%, la spécificité de 91,30%, la valeur prédictive positive de 99,75 et la valeur prédictive négative de 70%. La sensibilité du test Sickle SCAN® à pouvoir détecter le phénotype SC était de 87,10 la spécificité était de 99,89 avec une valeur prédictive positive de 70% et une valeur prédictive négative de 99,94%.

**Tableau XII:** Sensibilité, spécificité, VPP et VPN du TDR Hemo type SC™ pour chaque phénotype obtenu avec la technique de référence (HPLC). (

N= 3648)

<u>Phénotype obtenu par technique de référence</u>	<u>Sensibilité (IC95%*)</u>	<u>Spécificité (IC95%*)</u>	<u>VPP (IC95%*)</u>	<u>VPN (IC95%*)</u>
<u>AA</u>	97,76 (97,21 ;98,3)	95,47 (94,03 ;96,92)	98,73 (98,31 ;99,1)	92,22 (90,39 ;94,05)
<u>AS</u>	93,87 (91,55;96,20)	98,58 (98,17;98,99)	89,28 (86,35;92,21)	99,22 (98,92;99,53)
<u>AC</u>	93,04 (90,23;95,84)	99,49 (99,25;99,73)	94,53 (92,01 ;97,0)	99,34 (99,07;99,62)
<u>SS</u>	86,96 (66,41 ;97,2)	99,78 (99,57 ;99,90)	71,43 (51,33 ;86,7)	99,92 (99,76 ;99,9)
<u>SC</u>	87,10 (70,17;96,37)	99,89 (99,72;99,97)	87,10 (70,17;96,37)	99,89 (99,72;99,97)
<u>CC</u>	100 (63,06;100)	99,95 (99,80;99,99)	80 (44,39;97,48)	100 (99,90;100)

Par rapport aux résultats de la technique de référence (HPLC), l'hémotype SC™ détecte le phénotype AA avec une sensibilité de 97,76, une spécificité de 95,47, une valeur prédictive positive de 98,73 et une valeur prédictive négative de 92,22.

La sensibilité pour la détection du phénotype SS était de 86,96%, la spécificité était de 99,78%, la valeur prédictive positive était de 71,43 et la valeur prédictive négative de 99,92%.

La sensibilité du test Hemo Type SC™ à pouvoir détecter SC était de 87,10 spécificités était de 99,89 avec une valeur prédictive positive 87 ,10 % et une valeur prédictive négative de 99,89.

**TableauXIII**: Synthèse des performances

Phénotype obtenu par technique de référence	Sensibilité (IC95%*)	Spécificité (IC95%*)	VPP (IC95%*)	VPN (IC95%*)
<b>TDR Sickle</b>	81,67[71,88-91,46]	99,75 [99,59 – 99,91]	84,48 [75,16 – 93,80]	<b>99,69 [99,51–99,87]</b>
<b>Hemo Type SC™</b>	78,33 [67,91 – 88,76]	99,67 [99,48 – 99,85]	79,66 [ 69,39 – 89,93]	<b>99,64 [99,44– 99,83]</b>

La sensibilité des tests Sickle SCAN® et Hemo type SC™ à pouvoir détecter la drépanocytose était respectivement de 81,67 % et 78,33%.

La capacité des tests Sickle SCAN® et Hemo type SC™ à pouvoir détecte les sujets indemnes de la drépanocytoses S (spécificité) étaient respectivement de 99,75% et 99,67%.

La probabilité qu'un patient soit réellement drépanocytaire était respectivement de 84,48% et 79,66 Avec une valeur prédictive négative qui montre qu'un patient soit vraiment indemne d'hémoglobine S de 99,69% et 99,64%.

**Tableau XIV: Prévalence des phénotypes obtenus par la technique de référence et les deux TDR Sickle SCAN® et Hemo type SC™.**

**Description de la prévalence des phénotypes obtenus par la HPLC et par les TDR**

Phénotypes obtenus	HPLC		TDR Sickle SCAN®		Hemo type SC™	
	Prévalence	IC (95%) [p]	Prévalence	IC (95%) [p]	Prévalence	IC (95%) [p]
<b>AA</b>	78,21	[76,87 ;79,55]	76,92	[75,55 ;78,29]	77,44	[76,08 ; 78,80]
<b>AS</b>	11,18	[10,16 ;12,21]	12,09	[11,03 ;13,15]	11,76	[10,71 ; 12,81]
<b>SS</b>	0,63	[0,40 ; 0,94]	0,82	[0,56 ;1,17]	0,77	[0,51 ;1,11]
<b>SC</b>	0,85	[0,58 ;1,20]	0,77	[0,51 ;1,11]	0,85	[0,58 ; 1,20]
<b>AC</b>	8,66	[7,75 ;9,58]	8,66	[7,75 ;9,58]	8,53	[7,62 ;9,43]
<b>CC</b>	0,22	[0,9 ;0,43]	0,41	[0,23 ;0,68]	0,27	[0,13 ;0,50]
<b>SB+thal</b>	0,16	[0,030,30]	Ne se distingue pas de l'état du trait par le RDT	Ne se distingue pas de l'état du trait par le RDT	Ne se distingue pas de l'état du trait par le RDT	Ne se distingue pas de l'état du trait par le RDT
<b>C/B+ thal</b>	0,08	[0,020,24]	Ne se distingue pas de l'état du trait par le RDT	Ne se distingue pas de l'état du trait par le RDT	Ne se distingue pas de l'état du trait par le RDT	Ne se distingue pas de l'état du trait par le RDT

\*Ne distingue pas le trait de la maladie SCD, y compris le trait HbS et la HbSβ+thalassémie.

\*Ne distingue pas le trait de la maladie, y compris le trait HbC et l'HbCβ+thalassémie. Ce tableau nous montre que la prévalence des drépanocytaires majeure SS était de plus élevé pour le test Sickle SCAN® avec 0,82 contre 0,77 pour hémotypes SC™ et 0.63 pour le test de référence HPLC. la Prévalence pour les drépanocytaires majeure SC était de 0,77 pour le Sickle SCAN®, 0,85 pour Hemo Types SC™ et 0,85 pour la technique de référence HPLC ; et suite pour les traits drépanocytaires la prévalence était 12,09 pour Sickle SCAN®, 11,76 pour hémotypes SC et 11.18 pour la technique de référence HPLC.

# DISCUSSION

## V. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

### 1. Population d'étude et échantillon

Notre travail s'intègre dans le cadre d'une étude comparative, il visait à comparer Sickle SCAN<sup>®</sup> et Hemo Type SC<sup>™</sup> à HPLC dans le diagnostic de la drépanocytose chez les nouveaux nées.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de Hemo Type SC<sup>™</sup>, et Sickle SCAN<sup>®</sup> dans le diagnostic précoce de la drépanocytose dans des échantillons de sang total.

Pour atteindre cet objectif, nous avons conduit une étude retro prospective transversale qui s'est déroulée du 17 Avril 2021 au 17 Aout 2021 au Mali dans la capitale de Bamako et à Kayes sur 3655 nouveau née, dont 1539 nouveau née de CV de Bamako, 1195 de CIV de Bamako et 921 nouveau née de Kayes. Ainsi, les nouveaux nés ont été recrutés lors de l'accouchement dans les 3 maternités et prélevés sur le cordon ombilical dans un tube EDTA.

La chromatographie liquide à haute pression (HPLC) a été réalisée en utilisant le D10 Bio-Rad. La validation était faite par un biologiste du CRLD.

Les résultats HPLC ont été considérés comme le véritable phénotype.

Pour tous les échantillons un formulaire de données comportant les demandes de renseignements sociodémographiques.

Bien que l'acheminement des échantillons de Kayes à Bamako et de commune CIV et CV au laboratoire spécialisé du CRLD se soit déroulé sans difficulté majeure, l'idéal aurait été de réaliser les tests sur place.

Le test de confirmation a révélé 4 résultats non interprétables parmi les échantillons de Kayes et 3 résultats non interprétables parmi les échantillons de la CV ce qui pourrait s'expliquer par : la mauvaise conservation des échantillons.

Ainsi, 3648 nouveau nées ont été incluses dans l'étude.

Un rendu des résultats était organisé après la réalisation des tests. Ce rendu du résultat consistait à donner des informations sur chaque profil hémoglobinique et prodiguer des conseils si nécessaire.

Pour les nouveaux nés dépistés drépanocytaires une invitation à s'inscrire au programme de suivi au centre était faite.

### 2. Données globales :

Sur les trois centres, celui de la commune V a le plus recruté. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que c'est le centre qui réalise le plus d'accouchements à l'année d'une part et d'autre part par l'engagement et surtout l'expérience de l'équipe dans la conduite des études de recherche.

### **3. Données épidémiologiques sociodémographiques**

**3.1 . Sexe :** nous avons noté une prédominance du sexe masculin (53,84%) avec un sex ratio de 1,67. Ces résultats sont supérieurs a ceux rapportés par Pare à Bamako en 2021 soit soit une sex-ratio H/F égal à 1,07 (3), Cependant la transmission de la drépanocytose n'est pas liée au sexe, les différences observées dans chaque étude seraient liées aux données démographiques de chaque ville.

### **4. Qualité des résultats des TDR.**

Les 11 résultats de Sickle SCAN® qui n'ont pas été diagnostiqués avec précision à Kayes au moment du test, étaient principalement dus à des bandes très faibles, difficiles à distinguer.

Les 13 résultats Hemo Type sc™ qui n'ont pas fourni de résultat précis pourraient s'expliquer par le fait que la bandelette de test n'a pas été retirée de la solution dans le délai recommandé de 10 minutes, ce qui a donné un résultat flou et ininterprétable.

### **5. Comparaison des résultats de Sickle SCAN® et Hemo Type sc™.**

Les tests rapides se sont relevés favorable respectivement avec 9 résultats faussement négatifs pour Sickle SCAN® et 12 résultats faussement négatifs pour Hemo Type sc™.

L'Hemo Type SC™ a donné des résultats discordants par rapport au test de référence dans seulement 21 des 3648 échantillons et le Sickle SCAN® dans seulement 25 des 3648 échantillons. Ces résultats sont supérieurs celui d'une étude réalisée par Kanter et al et Steel en Amérique. (4)

Ces résultats pourraient expliquer par la faite que les résultats discordants n'ont pas été répété une seconde fois.

### **6. Synthèse des performances :**

Dans cette étude l'Hemo Type SC™ a présenté une sensibilité et une spécificité > 91 % pour chaque phénotype d'Hb (normal, porteur) à l'exception de l'HbSC et HBSS (pour lesquelles la sensibilité était >86 %) et ses résultats sont inférieurs à une étude réalisée par steel and al (4) qui avait trouvé respectivement > 99 %.et 100%.

Le test de diagnostic Sickle SCAN® a présenté une sensibilité et une spécificité > 91 % pour chaque phénotype d'Hb pertinent (normal, porteur, et états pathologiques) à l'exception de l'HbSC (pour laquelle la sensibilité était > 86 %) et ses résultats sont inférieurs à une étude réalisée par kanter and al (44) qui avait trouvé respectivement > 99 %.et 99%. Ses résultats pourraient expliquer par l'utilisation d'une même méthode de confirmation (de référence) HPLC Après le transport des échantillons prélevés en tube vers les laboratoires

Le test de diagnostic rapide Hemo Type SC™ a présenté une sensibilité >78 et une spécificité > 99 pour les états pathologiques (HBSC, HbSS) ses résultats sont inférieure à une étude multicentrique de Hemo Type SC™ au Ghana, Martinique, aux États-Unis avec spécificité 99,5 % et une spécificité de 99,9 (4).

Lorsque nous avons comparé les résultats de dépistage de Sickle SCAN ® à HPLC, la spécificité, la sensibilité était de 81,67 (71,88 – 91,46) ; 99,75 (99,59 – 99,91) ses résultats sont comparables à une étude réalisée en Haïti avec une sensibilité et spécificité de 0,97 (IC 0,95–0,99) ; 0,90 (IC 0,55–1,00) respectivement (7)

Le typage de l'hémoglobine avec HPLC a permis d'identifier les nouveau-nés présentant une anomalie de l'hémoglobine à l'état homozygote ou hétérozygote avec 0,63% de SS ; 0,85% de SC ; 0,22% de CC ; 11,16% de AS ; et 8,65% de AC. Et une prévalence notée de 0,63 % pour l'HbSS et de 0,85 % pour l'HbSC et 11,18% l'HbAS .

Vu la Sensibilité et la Spécificité des résultats ici des tests de diagnostic rapide (Sickle scan et Hémotype SC) comparé à la chromatographie liquide à haute performance, ces nouveaux tests pourraient contribuer considérablement au diagnostic de la drépanocytose pour une bonne prise en charge adéquate de cette maladie avant l'apparition des premiers symptômes.

# **Conclusion et RECOMMANDATIONS**

## **I. Conclusion**

Ce travail que nous avons menés sur l'utilisation des tests de diagnostic rapide chez les nouveaux nés nous a permis d'avoir des résultats qui ont révélé une sensibilité et une spécificité élevées pour Sickle SCAN<sup>®</sup> et Hemo Type SC<sup>™</sup> comparé à HPLC. En raison de leurs utilisations faciles et le délai d'apparition des résultats, ces nouveaux tests de diagnostic rapide pourront contribuer énormément au diagnostic et à la lutte contre la drépanocytose. Il convient alors de mettre en place des stratégies de diagnostic du test rapide de la drépanocytose chez les nouveaux nés au Mali afin de lutter efficacement contre la drépanocytose. Le test de diagnostic rapide de la drépanocytose doit être fait systématiquement chez tous les nouveaux nés.

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

**\* Aux autorités politiques et aux décideurs en santé :**

- Mettre en place un programme de dépistage néonatal de la drépanocytose
- Assurer la gratuité du dépistage familiale de la drépanocytose
- Renforcer les campagnes de sensibilisation sur la drépanocytose par les médias spécialisés et dans les écoles ;
- Rendre disponible les TDR dans des laboratoires des structures de santé périphérique pour permettre le dépistage et le diagnostic précoces de la drépanocytose
- Organiser des formations continues pour le personnel médical et paramédical sur les techniques de diagnostic biologique de la drépanocytose

**\* Au personnel soignant :**

- Sensibiliser la population et les femmes lors des consultations et des CPN sur la drépanocytose
- Communiquer efficacement sur le dépistage précoce de la drépanocytose et avant le mariage ;
- Faire des conseils génétiques à l'endroit des populations de la région naturelle de

**A la population :**

- Faire le dépistage précoce de la maladie
- Faire l'électrophorèse de l'Hb chez chaque personne avant le choix du conjoint.

# REFERENCES

## I. REFERENCES

1. **Cissouma A, , Traoré M, , Kassogué D, , Poma H, , Sangaré A, , Traoré-kissima A, et al.** Aspects Épidémiocliniques de la Drépanocytose chez les Enfants à l'Hôpital de Sikasso. Septembre 2021 ;22(9):57-60.
2. **Nkya S, Mtei L, Soka D, Mdai V, Mwakale PB, Mrosso P, et al.** Newborn screening for sickle cell disease: an innovative pilot program to improve child survival in Dar es Salaam, Tanzania. *Int Health* 2023;11(6):589-95.
3. **Toure.M.** profil épidémio-clinique radiologique des complication osteo-articulaire de la drepanocytose au centre de recherche et lutte contre la drepanocytose. Thèse de médecine.FMOS. 2022; 77p..
4. **Steele C, Sinski A, Asibey J, Hardy-Dessources MD, Elana G, Brennan C, et al.** Point-of-care screening for sickle cell disease in low-resource settings: A multi-center evaluation of HemoTypeSC, a novel rapid test. *Am J Hematol* 2019 ;94(1):39-45.
5. **Antoinette Ndèye SÈNE.** Etude comparative entre la pcr et l'isoelectrofocalisation dans le diagnostic de la drépanocytose chez l'enfant à l'hôpital de la paix de ziguinchor [these Med. Université ASSANE SECK de Ziguinchor (UASZ) (UFR-2S); 2020.
6. **Mahamadou Gory.** Profil sociodémographique et hémoglobinique des volontaires au dépistage de la drépanocytose au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose(CRLD) de Bamako, Mali. These Pharmacie. FAPHU/STTB; 2020
7. **Alvarez OA, Hustace T, Voltaire M, Mantero A, Liberus U, Saint Fleur R.** Newborn Screening for Sickle Cell Disease Using Point-of-Care Testing in Low-Income Setting. *Pediatrics* 2019;144(4)
8. **Herrick JB.** Peculiar elongated and sickel- shaped red corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med* 1910;6:517-21.
9. **Emmel VE.** A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with sickles haped red blood corpuscles. *Arch Intern Med* 1917;20:586-98.
10. **Hahn EV, Gillepsie EB.** Sickle cell anemia. Report of a case greatly improved by splenectomy. Experimental study of sickle cell formation. *Arch Intern Med* 1927;39:233-54.
11. **Labie D.** Histoire génétique de la drépanocytose. *Rev prat* 1992;15(42):1879-84.
12. **Ingramv M.** Abnormal human haemoglobins.The chemical differense between normal and sicklecell haemoglobins. *Biochim Biophys Acta* 1959;36:402-11.
13. **Nellj V.** The inheritance of sicklecell anemia. *Science* 1949;110:64.
- 14.**Pauling L, Itanoh A, Singers T, Wellsi G.** Siclecell anemia: amoleculardisease. *Science* 1949;110:543-548.
15. **Dhondt JL, Farriaux JP.** La fabuleuse histoire du dépistage néonatal. *Ann Biol Clin* 2000;58:267-276.
16. **ONU.** La drépanocytose, priorité de santé publique. Assemblée générale ,63ème session. Point 155 de l'ordre du jour. 18 décembre 2008.

17. **Kany W, Golbusm S, Trecartinr.** Prenatal diagnosis of sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1976;294:1039-1040.108 52.
18. **Mbodj M, Ndoye O, Diarra M, Mbaye BN, Sow Touré H, Diouf L, et al.** Dépistage néonatal de la drépanocytose au CHU de Dakar : premier bilan. *Dakar Med.* 2003;48(3):202-5.
19. **Galacteros F, Beuzard Y.** Thalassémies et hémoglobines anormales. In *Hématologie de Bernard Dreyfus* (3ème édition). Paris; Flammarion Médecine-Sciences;1992: 359-393.
20. **Berchel C, Diara JP, Loret H, Foucan L, Le Turdu C, Samuel Y.** Natural history of sickle cell anemia. *Rev prat* 1992;42(15):1885-1891.
21. **Klugs WS, Cummins MR.** *Concepts of Genetics* 5th Edition.1997, Pearson: 235-241
22. **Lehmann H, Huntsman RG.** *Man's Haemoglobins.* Amsterdam, North Holland Publishing Co. 1974,(35)331.
- 203 **World health organization.** Sickle cell anaemia. Agenda item 11.4. 59th World Health Assembly; 27 May 2006; WHA59.20.
24. **Labie D, Wajczman H.** *Biologie de la drépanocytose S in : la maladie drépanocytaire* Ed Sandoz. 1984, 14-64
25. **Bardakjian J, Benkerrou M, Bernaudin F, Briard ML, Ducrocq R et al.** Neonatal screening of sickle cell anemia in metropolitan France. *Arch Pediatr* 2000;7(12):1261-3
26. **Serjeant GR.** The natural history of sickle cell disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;1(3):153-7.
27. **Population genetic et epigenetic.** Disponible sur internet : <https://thealevelbiologist.co.uk/genetics-controlhomeostasis/population-genetics-and-epigenetics/> [consulté le 12 /05/2019].
28. **Nagel RL.** *Hematology: Clinical Principles and Applications* Semin Hematol 1991.
29. **Griot R, De Montalembert M.** Drépanocytose chez l'enfant, EMC- Pédiatrie 2006. 4-080-A-20
30. **Ferster A, Kentos A, Bradstreet C, Vertongen F, Gulbis B.** Drépanocytose: diagnostic et paramètres biologiques. *JEUR* 2005;18:228-9.
31. **Wajzman H.** Diagnostic et dépistage de la drépanocytose. *Rev prat* 2004;54:1543-7.
32. **Maier-Redelsperger M, Bardakjian-Michau J, Neonato M-G, Girot R.** Diagnostic biologique des syndromes drépanocytaires. In: Girot R, Bégué P, Galactéros F, ed. *La drépanocytose.* Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 13-29.
- 33 : **Diarra Z.** *Electrophorèse de zone : techniques et applications dans le domaine biomédical.* [Thèse Pharm]. Dakar : UCAD ; 2016 ; N° 34.

34. **Basset P, Beuzard Y, Garel MC, Rosa J.** Isoelectric focusing of human hemoglobin: its application to screening, to the characterization of 70 variants, and to the study of modified fractions of normal hemoglobins. *Blood* 1978;51:971-82.
35. **Ducrocq R.** De l'hémoglobine SS à SF: intérêt de l'hydroxyurée dans la prise en charge de la drépanocytose chez 2 enfants congolais et revue de la littérature. *Arch Péd* 2001;8(5):474-80.
36. **Perkin Elmer.** The separation and identification of hemoglobin variants by isoelectric focusing
37. **Diagne I, Diagne-Gueye NR, Fall AL, Deme I, Sylla A, Coly JI, et al.** Aspects épidémiologiques et évolutifs de la splénomégalie chez les enfants et adolescents porteurs de syndrome drépanocytaire majeur au Sénégal. *Arch pediatr* 2010;17:1017-25.
- electrophoresis: an interpretive guide, Resolve hemoglobin kit 13905253-13.
38. **M JM.** Drépanocytose : essai franco-américain de thérapie génique. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2015 ; 2015(468):14
39. **Kanter J, Telen MJ, Hoppe C, Roberts CL, Kim JS, Yang X.** Validation of a novel point of care testing device for sickle cell disease. *BMC Med.* 2015;13:225
40. **De Montalembert M.** Traitement des patients drépanocytaires par hydroxyurée : efficacité et tolérance. *Transfusion Clinique et Biologique* 2008;15:34-8.

## Fiche signalétique

**Nom :** TOGOLA

**Prénom :** FANTA

**Tél :** 00223 74 86 02 60    **Email :** [fantafatim92@gmail.com](mailto:fantafatim92@gmail.com)

**Titre :** Etude comparative de deux tests de diagnostic rapide (Hemo Type SC™ et Sickle SCAN®) dans le dépistage néonatal de la drépanocytose au Mali.

**Nationalité :** Malienne.

**Année universitaire :** 2023-2024

**Ville de soutenance :** Bamako (Mali)

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la faculté de Pharmacie

### RESUME :

#### Introduction et objectif :

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine caractérisée par une substitution d'un acide aminé de la chaîne bêta de la globine. Le diagnostic biologique de la drépanocytose a beaucoup évolué ces dernières années. Aujourd'hui au Mali, le diagnostic de la drépanocytose est généralement réalisé par les techniques électrophorétiques. Cependant, les populations vivantes dans les zones reculées ne peuvent pas bénéficier d'un diagnostic sur place par ces techniques en raison de la répartition inégales des outils de diagnostic. Ainsi d'autres méthodes sont utilisés pour un diagnostic précoce. C'est dans cette dynamique de diagnostic et de prise en charge précoces, que le laboratoire du CRLD en collaboration avec Csref de CV et CIV ont mené une étude comparative entre deux tests de diagnostic rapide (Hemo Type SC™ et Sickle SCAN®) et HPLC.

**Méthode :** il s'agit d'une étude comparative, avec recueil prospectif des données sur une période de 4 mois (Avril-Aout 2021) portant sur les nouveau-nées des femmes reçues pour accouchement, dans les services de gynécologie-obstétrique de l'hôpital Fousseyni Daou de kayes et des CS Réf des CV et CIV de Bamako. Les prélèvements de sang ont été fait sur le cordon ombilical.

Les paramètres étudiés étaient les données sociodémographiques, le profil hémoglobinique des nouveau-nés, et les données sur la sensibilité et la spécificité aussi que les VPP et VPN.

**Résultats :**

L'étude a porté sur 3655 nouveaux nés (1984 garçons et 1687 filles).

La maternité de la CV a recruté la moitié des nouveaux nés. Les deux tests utilisés ont montré une sensibilité, une spécificité, des valeurs prédictives positives et négatives très élevés par rapport au test de référence.

Les résultats obtenus montrent une prévalence des formes majeures de la drépanocytose dans les trois maternités de 1,6%

Les nouveaux nés drépanocytaires ont représenté 1,64% (n=3655) dans l'étude. Le phénotype SC était le plus représenté 0,85% (n=31), suivi de SS 0.63% (n=23) et de S/thalassémie 0,16% (n=6) le fardeau du trait drépanocytaire (AS 11,76 et AC 8,54%). Les deux tests ont montré une sensibilité et une spécificité proche de celle du test de référence et des valeurs prédictives positive et négatives élevés (>90%).

**Conclusions :** Cette étude nous a permis de démontrer l'efficacité de Hemo Type SC™ et de Sickle SCAN® pour le dépistage néo-natal de la drépanocytose et de la population pour la drépanocytose et le trait drépanocytaire.

**Mots clés :** Drépanocytose, dépistage néonatal, tests de diagnostic rapide.

# ANNEXES

## **II. Annexe**

### Information et consentement

Le consentement de la mère et/ou du père sera nécessaire pour tous les sujets inclus avant la réalisation de TOUT examen clinique ou paraclinique spécifique à l'étude. Les principes du consentement éclairé dans l'édition actuelle de la Déclaration d'Helsinki seront mis en œuvre avant que des procédures ou interventions spécifiques du protocole ne soient effectuées. Les informations seront données à la fois oralement et par écrit. Des témoins indépendants de l'investigateur pourront attester que la traduction de la note d'information et le consentement seront faites de façon fidèle dans la langue parlée par la mère.

Pour préserver la confidentialité, tous les échantillons, formulaires d'évaluation, les rapports et autres documents d'enregistrement concernant les sujets seront identifiés par un numéro (identifiant). Tous les renseignements obtenus seront gardés confidentiels et les documents de l'étude seront stockés dans une armoire verrouillée. Les acteurs locaux seront chargés de soumettre le protocole localement modifié, la Notice d'Information et le Formulaire de Consentement Eclairé, ainsi que les CRF à leur Comité d'Ethique local.

Les données recueillies seront dépersonnalisées pseudonymes à l'aide d'un identifiant alphanumérique unique pour chaque participant. Le transfert des données sera crypté. Toutes les bases de données seront protégées contre tout accès non autorisé par des procédures de sécurité établies. Les données enregistrées au cours de cette étude feront l'objet d'un traitement informatique pour le compte du sponsor. Il sera réalisé conformément à la méthodologie de référence MR 001 approuvée par la CNIL le 21 juillet 2016 et à laquelle l'Inserm s'engage à se conformer (récépissé n°1764311 v.0 du 16 janvier 2017), ainsi qu'à la Convention de l'Union Africaine sur la cyber-sécurité et la protection des données personnelles adoptée le 27 juin 2014. L'Inserm garantira également le respect de l'application des mesures prévues par le Règlement européen 2016/679 du Parlement européen relatif à la protection des données physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données définis par le Règlement Général sur la Protection des Données, publié le 4 mai 2016 et applicable depuis le 25 mai 2018.

Le promoteur effectuera la déclaration de conformité de la base de données à la CNIL, conformément aux dispositions de la loi française n° 78-17 du 6 janvier 1978, modifiée.

Pendant et après le programme, toutes les données en rapport avec les sujets seront conservées de façon strictement confidentielle et aucun membre de l'équipe de l'étude ne pourra transmettre ces informations à un tiers. Pour ce faire, l'accès aux programmes informatiques sera limité par l'utilisation de mots de passe et les formulaires de données de l'étude seront conservés dans un endroit verrouillé.

Les informations confidentielles stockées sur les ordinateurs et les formulaires papiers ne seront uniquement accessibles qu'aux investigateurs et coordonnateurs de l'étude.

## FICHE D'INCLUSION

Etude DREPATEST III de Principal promoteur : Fondation Pierre Fabre  
Case Report ( CRF) de l'étude DREPATEST III

Le Case Report Form (CRF) est divisé en cinq sections, qui seront successivement remplies par la sage-femme, les techniciens, le biologiste, sous la supervision du coordinateur de l'étude de la maternité et de l'investigateur de de l'étude.

Il est important d'avoir rempli le registre d'accouchement DREPATES III et d'avoir fait signe les contentements à la femme enceinte avant de remplir ce CRF Remplir un CRF- pour chaque nouveau-né vivant dépiste.

N° d'indentification du nouveau-né

1. Code maternité	<input type="text"/>
-------------------	----------------------

2. N° d'accouchement Méré	<input type="text"/>
---------------------------	----------------------

3. Ordre de naissance enfant	<input type="text"/>
------------------------------	----------------------

4. Age de la mère	<input type="text"/>
-------------------	----------------------

5. phénotype de la mère	
<input type="checkbox"/> 1. AA	
<input type="checkbox"/> 2. AS	
<input type="checkbox"/> 3. SS	
<input type="checkbox"/> 4. AC	
<input type="checkbox"/> 5. SC	
<input type="checkbox"/> 6. CC	
<input type="checkbox"/> 7. Autre	
<input type="checkbox"/> 8. Inconnu	
Cocher la case correspondante	si la réponse autres a été choisie préciser le Phénotype exact dans le champ ci-contre :

6. Si 'Inconnu', précisez	<input type="text"/>
---------------------------	----------------------

## Données d'inclusion : à remplir par la sage-femme

7. Date de naissance du nouveau-né

		/			/				
--	--	---	--	--	---	--	--	--	--

Inscrire dans chaque dent du peigne un seul chiffre

8. Cocher la case correspondante

1. Naissance par voie basse  
 2. ou Césarienne

9. cocher la case correspondantè

1. Naissance Unique  
 2. ou multiple

10. sexe

1. Masculin  
 2. Féminin

11. Naissance à terme

1. Oui  
 2. Non

Cocher la case correspondante

12. Poids à la naissance

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Inscrire dans chaque dent du peignent seul chiffre si manquant inscrite 99

13. Taille à la naissance :

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Inscrire dans chaque dent du peigne un seul chiffre

14. Prélèvement réalisé

1. Oui  
 2. Non

15. si oui type de prélèvement

1. A l'accouchement sur cordon ombilical  
 2. Piqûre au talon en postnatal

16. Date de réalisation de prélèvement :

		/			/				
--	--	---	--	--	---	--	--	--	--

17. Non et signature :

1. Non : .....et signature  
:..... De la sage-femme ou infirmière, ayant rempli a du parti  
CRF principal

## Test Sickle Scan® : à remplir par le technicien dédié au Sickle Scan

18. La lecture de la bande « Contrôle » du premier test réalisé est

- 1. Absente
- 2. Lisible

Cocher la case correspondante

Si la bande contrôle est absente, le test n'est pas valide et doit être pris en photo et refait jusqu'à obtention d'une bande contrôle.

19. Le résultat est :

- 1. Interprétable
- 2. Non Interprétable

Cocher la case correspondante

20. Le phénotype obtenu est :

- 1. AA
- 2. AS
- 3. SS
- 4. AC
- 5. CC
- 6. Indéterminé

Cocher la case correspondante

21. Si le phénotype obtenu inclus A, est-ce que la lecture de la bande A est ?

- 1. Lisible
- 2. Peu lisible

Cocher la case correspondante

22. Le test annoté au marqueur avec le N° d'identification du sujet est pris en photo par le technicien

- 1. Nom : ..... Et signature.....,

Du technicien ayant rempli la partie B du CRF Principal

## B. Test HemotypeS/C TM : à remplir par le technicien dédié à l'HemotypeS/C

23. La lecture de la barre « Contrôle » du premier test réalisé est :

- 1. Absente
- 2. Lisible

Cocher la case correspondante

Si la bande contrôle est absente, le test n'est pas valide et doit être pris en photo et refait jusqu'à obtention d'une bande contrôle.

24. Le résultat est :

- 1. Interprétable
- 2. Non interprétable

Cocher la case correspondante

25. Le phénotype obtenu est :1

- 1. AA
- 2. AS
- 3. SS
- 4. AC
- 5. CC
- 6. Indéterminé

Cocher la case correspondante

26. Le test annoté au marqueur avec le N° d'identification du sujet est pris en photo par le technicien

1. Nom.....et signature..... Du technicien ayant remplie la partie C du CRF Principal

## C. Technique de Référence : à remplir par le biologiste du CRLD

27. date

 /  / 

28. Le « résultat » est :

1. Interprétation  
 2. Non Interprétable

29. Le phénotype obtenu est :

1. AA  
 2. AS  
 3. SS  
 4. AC  
 5. CC  
 6. Indéterminé

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

30. Nom et Signature

1. Nom ..... Et signature ..... du biologiste ayant rempli la partie D du CRF Principal

31. Si le phénotype obtenu est SS, CC ou SC alors le biologiste informera le coordinateur clinique

du site d'origine (CRLD ou Kayes) qui prendra contact avec la mère. Chaque anomalie de

L'hémoglobine confirmée fera l'objet de conseil génétique et d'une pri

1. Nom ..... et signature ..... de l'Investigateur Principal

## **SERMENT DE GALIEN**

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens, et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque !

**Je le jure !**