UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE U.F.R de Pharmacie

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 3 Mai 2021

Par DUFRESNE Alexia

La drépanocytose :

Observance chez les drépanocytaires du CHU de Pointe-à-Pitre (Guadeloupe) et connaissances du pharmacien dans l'accompagnement du patient

JURY :

Président : Dr SIX Isabelle

Directeur de thèse : Dr GUILLAUME Nicolas

Membres extérieurs :

Dr BERNIT Emmanuelle

Dr DAHOMAY Francine

Thèse n° :

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la
Faculté 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
Des actes criminels.
Que les hommes m'accordent leur
Estime si je suis fidèle à mes
Promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et
Méprisé de mes confrères si j'y
Manque.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de mes années d'études et qui m'ont aidée lors de la rédaction de cette thèse.

A mon Directeur de thèse,

Docteur Guillaume Nicolas, pour m'avoir épaulée dans la réalisation de cette thèse et qui a consenti à en être mon Directeur, recevez Monsieur, l'expression de mon profond respect.

A ma Présidente de thèse,

Docteur Six Isabelle, qui me fait l'honneur d'accepter de juger ce travail, sachez que je vous en suis très reconnaissante et vous adresse mes remerciements les plus sincères

A l'équipe du Centre de référence de Guadeloupe,

Pour m'avoir donné l'occasion extraordinaire de réaliser mon travail de terrain.

Et tout particulièrement au Docteur Bernit Emmanuelle pour le temps qu'elle a consacré à m'apporter les outils méthodologiques indispensables à la conduite de cette recherche. Son exigence m'a grandement aiguillée. Je vous prie de bien vouloir trouver ici l'expression de mes profonds et respectueux remerciements de faire partie de mon jury de thèse.

A la Guadeloupe et ses habitants,

Qui en remerciement à l'accueil, j'ai décidé de réaliser cette thèse sur une pathologie particulièrement fréquente sur ce petit bout de France souvent bien trop oublié dans notre histoire française. La présence du Docteur Dahomay Francine est une fierté pour moi, son soutien permanent fut essentiel à ma bonne intégration. Je la remercie de prendre le temps de lire et d'être présente lors de ma soutenance.

A l'UPJV d'Amiens,

Mon université qui a également su nourrir mes réflexions et a représenté une profonde satisfaction intellectuelle, merci donc aux enseignants-chercheurs.

A ma famille, mes amis et ces amis devenant famille,

Pour vos messages à n'importe quel moment de ces études, à ces binômes d'épreuves qui font grandir et murir, à cette famille qui a compris ma non-présence à certains évènements, à ces aventures humaines partout dans le monde. J'exprime une grande reconnaissance à votre soutien sans faille.

Les meilleurs pour la fin : mes parents,

D'avoir toujours été présents. Pour votre amour, votre générosité, votre patience, votre présence, votre soutien constant, vos encouragements à tout instant. Chaque jour est rythmé par le but ultime de vous rendre fiers.

SIGLES ET ACRONYMES

- ADN : Acide désoxyribonucléique
- ALD : Affection de longue durée
- ARN : Acide ribonucléique
- AFDPHE : Association française pour le dépistage et la prévention du handicap des enfants
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- ASMR : Amélioration du service médical rendu
- AVC : Accident vasculaire cérébral
- Cas9 : *CRISPR associated protein 9*
- CO_2 : Dioxyde de carbone
- CVO : Crise vaso-occlusive
- DL50 : Dose létale médiane
- DOM : Département d'outre-mer
- DMP : Dossier médical partagé
- DP : Dossier partagé
- EMA : Agence européenne du médicament
- ETP : Education thérapeutique du patient
- EVAD : Et vivre adulte avec la drépanocytose
- FDA : *Food and Drug Administration* (Agence américaine du médicament)
- Fe : Fer
- Glu : Glutamine
- GR : Globule rouge
- Hb : Hémoglobine
- HbF : Hémoglobine fœtale
- HLA : *Human Leukocyte Antigen* (antigènes des leucocytes humains)
- HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
- Ile : Isoleucine
- IEF : Isoélectrofocalisation
- IMC : Indice de masse corporelle
- INPI : Institut national de la propriété industrielle

- IRSS : Insitut de recherche en sciences de la santé
- IVS : *Inter Vening Sequence* (séquence intronique)
- Lys : Lysine
- NFS : Numération de la formule sanguine
- NO : Monoxyde d'azote
- O_2 : Dioxygène
- ONU : Organisation des Nations unies
- RAI : Recherche d'agglutinines irrégulières
- ROR : Rougeole-Oreillons-Rubéole
- RoFSED : Réseau ouest francilien de soins des enfants drépanocytaires
- SDM : Syndrome drépanocytaire majeur
- STA : Syndrome thoracique aigu
- UEA : Union des Etats africains
- UI : Unité internationale
- UV : Ultraviolet
- Val : Valine
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
- VGM : Volume globulaire moyen

TABLE DES MATIÈRES

SERMENT DE GALIEN 3

REMERCIEMENTS 4

SIGLES ET ACRONYMES 5

TABLE DES MATIERES 7

TABLE DES ILLUSTRATIONS 13

INTRODUCTION 17

PARTIE 1 : LA DREPANOCYTOSE 19

I. DEFINITIONS ET PHYSIOLOGIE **20**

1. Définitions 20

a) Généralités 20

b) Qu'est-ce que l'hémoglobine « normale » ? 20

c) Les différentes hémoglobines 21

2. Physiologie 23

a) Généralités 23

b) Plusieurs variantes 24

II. HISTOIRE 26

1. L'origine 26

2. Une maladie vue comme une malédiction 27

3. Les traites négrières 27

4. Des premières descriptions médicales jusqu'aux créations de centres de drépanocytose 28

III. EPIDEMIOLOGIE 29

1. Quelques chiffres 29

2. Modalités de dépistage 31

a) Dépistage néonatal 31

b) Diagnostic prénatal 32

3. Présentation des centres 32

4. La « protection » relative de la drépanocytose contre le paludisme 32

5. Tableau récapitulatif présentant les différentes formes cliniques selon la distribution géographique 33

IV. CLINIQUE ET COMPLICATIONS 35

1. Clinique 35

2. Complications 37

V. DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC 41

1. Test d'Emmel 41

2. Test d'Itano 42

3. Electrophorèse de l'hémoglobine 42

4. Isoélectrofocalisation 43

5. HPLC 44

6. Techniques génotypiques 44

PARTIE 2 : TRAITEMENTS ET ROLE DU PHARMACIEN 45

I. TRAITEMENTS CURATIFS 46

1. L'allogreffe de moelle osseuse 46

2. La thérapie génique 47

II. TRAITEMENTS DE FOND 48

1. La transfusion sanguine 48

2. L'hydroxyurée 49

a) Généralités 49

b) Règles de prescription 50

c) Dosages 50

d) Les modes d'action du Siklos® 52

e) Indications et populations cibles 55

f) Estimation du nombre de patients utilisant le Siklos® en France 55

g) Principaux effets indésirables 56

3. La prévention des infections bactériennes 56

4. La splénectomie 57

III. DE NOUVELLES THERAPEUTIQUES 57

1. Crinzanlizumab (ADAKVEO®), Novartis 57

2. Voxelotor (OXBRYTA®), GBT 59

3. Hydroxycarbamide (XROMI®), Nova Laboratories Ireland Limited 59

4. Thérapie génique par *CRISPR associated protein 9 (Cas-9)* 60

IV. PHYTOTHERAPIE 61

1. Généralités 61

2. Le pois de bois d'Angole, *Cajanus cajan* (L.) Huth (Fabacées) 62

3. Le fagarier, Fagara zanthoxyloides (Rutacées) 63

4. *Morinda lucida* Benth. (Rubiacées) 63

5. Ocimum canum (Lamiacées) 65

6. *Morinda lucida* Benth. (Rubiacées) et *Newbouldia laevis* P. Beauv. (Bignoniacées)..... 65

7. *Centella asiatica* (Apaciacées), *Thomandersia hensii* (Thomandersiacées), et *Maesopsis eminii* (Rhamnacées) 66

8. Conclusion sur ces analyses et études phyto-thérapeutiques 66

V. LE RÔLE DU PHARMACIEN 67

1. Un suivi réalisé 67
2. Les carences alimentaires 68
3. L'hydratation 69
4. L'importance de bien manger 70
5. Les antalgiques 70
6. Prise en charge psychologique 70
7. Prise en charge des ulcères cutanés 71
8. Prise en charge du priapisme 71
9. Être attentif au risque de l'atteinte rénale 71
10. Prise en charge des douleurs abdominales 71
11. Les activités physiques et de loisirs (vacances) 72
12. Désir de grossesse 74

VI. L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT 74

1. Généralités sur l'ETP 74
2. Les missions pouvant être mises en avant lors de l'ETP 75
3. Conclusion sur l'ETP 75

PARTIE 3 : LES ETUDES 77

I. OBJECTIFS 78

1. Pourquoi évaluer l'observance ? 78
2. Objectif 80

II. MATERIELS ET METHODES 80

1. Questionnaire destiné aux patients 80

a) Type d'étude 80

b) Echantillons 80

c) Recueil des données 81

d) Période de l'enquête 81

e) Critère d'inclusion des patients 81

f) Méthode d'analyse 81

2. Questionnaire destiné aux professionnels 81

a) Type d'étude 81

b) Echantillons 82

c) Recueil des données 82

d) Période de l'enquête 82

e) Critère d'inclusion des professionnels 82

f) Méthode d'analyse 82

III. RESULTATS 83

1. Questionnaire destiné aux patients 83

a) Généralités 83

b) Localisation 84

c) Connaissances des patients sur la pathologie 85

d) Prise en charge et complications 86

e) Au sujet de l'observance 88

2. Questionnaire destiné aux professionnels 95

a) Généralités 95

b) Localisation 95

c) Connaissances des professionnels concernant la pathologie 96

d) Prise en charge et complications 98

IV. DISCUSSION 103

1. Limite et biais de l'étude 103

a) Questionnaire destiné aux patients 103

b) Questionnaire destiné aux professionnels 104

2. Discussion sur le questionnaire destiné aux patients 105

a) Généralités 105

b) Localisation 105

c) Facteurs de protection 106

d) Prise en charge et complications 106

e) L'observance 107

3. Discussion sur le questionnaire destiné aux professionnels 110

a) Généralités 110

b) Localisation 110

c) Connaissances génétiques et médicamenteuses des professionnels 110

4. Résumés sur les deux questionnaires 111

CONCLUSION 113

BIBLIOGRAPHIE 115

ANNEXES 123

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Structure de l'hémoglobine
Figure 2 : Structure de l'hème
Figure 3 : La production de globines chez l'Homme de l'âge pré- à postnatal
Figure 4 : Schéma de mutation pour le gène bêta S globine
Figure 5 : Le remplacement d'une glutamine par une valine
Figure 6 : Transmission autosomique récessive
Figure 7 : L'espérance de vie des hétérozygotes composites SC et homozygotes SS
Figure 8 : Parallèle géographique entre le paludisme et la drépanocytose
Figure 9 : Les traites des Noirs du VII^{ème} au XIX^{ème} siècle
Figure 10 : Critère de ciblage des nouveau-nés à risque drépanocytaire en France métropolitaine
Figure 11 : Augmentation du pourcentage de dépistage en France métropolitaine (d'après AFDPHE, 2016)
Figure 12 : Pourcentage de la population ciblée en France métropolitaine en 2010
Figure 13 : Les centres drépanocytaires en France
Figure 14 : Mécanisme de la « protection » relative de la drépanocytose contre le paludisme
Figure 15 : Schéma d'une vaso-occlusion
Figure 16 : Cycle clinique de la drépanocytose
Figure 17 : Schéma en cascade menant vers des complications urinaires et rénales
Figure 18 : Les complications de la drépanocytose de façon imagée
Figure 19 : Test d'Emmel, détection de l'hémoglobine S
Figure 20 : Test d'Itano
Figure 21 : Exemple d'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin
Figure 22 : L'isoélectrofocalisation
Figure 23 : Quantification par chromatographie liquide à haute pression
Figure 24 : Les étapes de la thérapie génique
Figure 25 : Membrane de globule rouge et certains des antigènes de groupe sanguin fixés à elle
Figure 26 : L'hydroxyurée
Figure 27 : Induction d'HbF

Figure 28 : Les modes d'action du Siklos®
Figure 29 : Mécanisme d'action du crizanlizumab
Figure 30 : ADAKVEO®, crizanlizumab
Figure 31 : OXBRYTA®, voxelotor
Figure 32 : XROMI®, hydroxycarbamide
Figure 33 : *CRISPR associated protein 9* (Cas9)
Figure 34 : Images montrant l'activité des anthocyanes extraits de *Morinda lucida* sur la falciformation des cellules lors de la drépanocytose (X500)
Figure 35 : L'effet « concentration-dépendant » des extraits d'anthocyane de *Morinda lucida* sur des cellules drépanocytaires
Figure 36 : Morphologie de sang traité avec 0,195 µg/mL d'alcaloïdes quelconques (à gauche) et d'extraits d'anthocyane de *Morinda lucida* (à droite) (X500)
Figure 37 : Spectres des extraits d'anthocyanes à différentes températures (temps d'exposition : 5 heures)
Figure 38 : Spectres non dégradé et dégradé des extraits d'anthocyanes en fonction des rayons UV
Figure 39 : Fiche de conseils diététiques, rédigée par la HAS, et destinée aux patients drépanocytaires
Figure 40 : Causes des douleurs abdominales chez un patient adulte drépanocytaire
Figure 41 : Contre-indications au vol aérien au cours de la drépanocytose
Figure 42 : Représentation géographique de la patientèle sous forme d'un histogramme
Figure 43 : Diagramme du score de Girerd des patients représentés en pourcentage (%)
Figure 44 : Diagramme du score de Girerd des patients représentés en pourcentage (%) en fonction des catégories d'âge
Figure 45 : Diagrammes du score de Girerd en fonction du nombre de crises par an
Figure 46 : Diagrammes du score de Girerd obtenu en fonction du nombre d'hospitalisations par an
Figure 47 : Diagramme en excluant le score de la « quantité trop importante »
Figure 48 : Diagramme en excluant le score sur le « retard de prise »
Figure 49 : Graphique du nombre de patients prenant un traitement de ces classes médicamenteuses en fonction des trois catégories d'âge
Figure 50 : Graphique du pourcentage de patients prenant un traitement de ces classes médicamenteuses en fonction des trois catégories d'âge

Figure 51 : Diagramme de représentation des professions
Figure 52 : Représentation des régions d'exercice des professionnels
Figure 53 : Histogramme des connaissances sur la génétique de la pathologie
Figure 54 : Histogramme sur les connaissances au sujet des éléments figurés du sang
Figure 55 : Histogramme des réponses concernant les complications connues par les professionnels
Figure 56 : Histogramme des réponses à la question relative à l'antibiothérapie dans l'enfance drépanocytaire
Figure 57 : Histogramme des réponses relatives aux préconisations à prendre pour éviter une crise
Figure 58 : Histogramme des réponses relatives aux indications du Siklos®
Figure 59 : Diagramme des réponses concernant la dose habituelle de l'hydroxycarbamide

INTRODUCTION :

La drépanocytose, également appelée « anémie à hématies falciformes » est une pathologie génétique héréditaire affectant la chaîne de globine. Cette pathologie, comptant 12 000 malades en France, est la maladie génétique la plus répandue au monde. Elle peut entraîner des complications sévères nécessitant une prise en charge optimale et la plus rapide possible. L'augmentation importante de la population drépanocytaire durant ces trente dernières années a pour conséquence la saturation des centres de référence et donc la nécessité d'avoir recours à la médecine de proximité (1). Dans ce cadre, le pharmacien d'officine, du fait de son rôle central dans la dispensation des traitements, est tout naturellement bien placé pour aider le patient à bénéficier d'un passage optimal de l'hôpital à la ville, mais surtout à avoir une meilleure observance des traitements.

Le manque de connaissance et de formation au sujet de cette pathologie chez les différents pharmaciens de filières officinales peut s'expliquer certainement par plusieurs raisons, et tout d'abord du fait de la vieille croyance, alimentée durant le cursus universitaire, que cette maladie est exclusivement africaine. De plus, en 2009, lors de nombreuses annonces gouvernementales françaises sur la lutte contre cette maladie génétique, le pharmacien d'officine avait été exclu de cette prise en charge car il n'existait pas de traitement drépanocytaire délivré dans le milieu officinal. Mais depuis l'arrivée du Siklos® sur le marché (en 2012) indiqué comme médicament de prévention, la participation à l'éducation thérapeutique de cette pathologie est une qualité de plus en plus demandée et recherchée dans le métier de pharmacien. L'exclusion de ce métier n'est donc plus d'actualité : l'officine est un maillon central de la chaîne de soins.

Dans une première partie, nous présenterons la drépanocytose en exposant la définition et la physiologie de cette pathologie. L'histoire et les données épidémiologiques, ainsi que les signes cliniques et complications de cette maladie seront ensuite décrits. Et enfin, nous verrons comment en établir le diagnostic et quelle est la réalisation du dépistage de cette pathologie.

Dans une deuxième partie, nous analyserons les traitements utilisés, ceux sur le marché, mais aussi les médecines non allopathiques, en particulier la phytothérapie. Nous étudierons aussi le rôle du pharmacien.

Dans une troisième et dernière partie nous examinerons, au moyen d'un questionnaire recueilli auprès de patients guadeloupéens, l'observance et la prise en charge de ces derniers. Des thèses sur le sujet existent mais il est rare que les patients soient directement interrogés. Les connaissances des professionnels de l'officine, de chaque région française, seront également appréhendées à l'aide d'un document regroupant des points clés de la drépanocytose.

PARTIE 1 : LA DRÉPANOCYTOSE

I. Définitions et physiologie

1. Définitions

a) Généralités

La drépanocytose a longtemps été réduite à la définition de maladie du « sujet noir », en raison de l'origine de la découverte de cette pathologie.

Cette maladie héréditaire du sang provient d'une anomalie de l'hémoglobine et provoque l'arrêt de la circulation dans les capillaires.

b) Qu'est-ce que l'hémoglobine « normale » ?

L'hémoglobine (Hb) est une protéine se trouvant à l'intérieur des globules rouges. Plus précisément, c'est une chromoprotéine porphyrique de couleur rouge renfermant du fer. Elle fixe l'oxygène puis le transporte dans le sang vers les cellules et tissus du corps pour assurer leur bon fonctionnement. Chaque molécule d'hémoglobine est un tétramère formé par l'association de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux : deux chaînes alpha (ou globines alpha) composées chacune de 141 acides aminés et deux chaînes bêta (ou globines bêta) de 146 acides aminés.

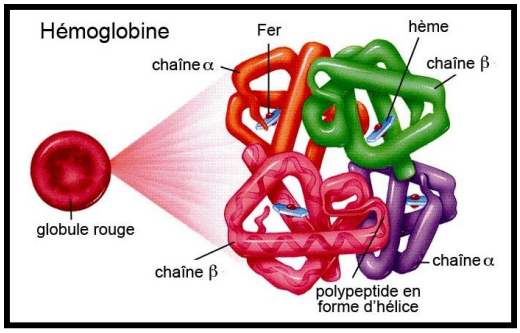


Figure 1 : Structure de l'hémoglobine

Chacune de ces quatre chaînes est associée à un groupe prosthétique appelé hème et est constituée d'un cation de fer complexé avec une porphyrine. L'hémoglobine est donc une hémoprotéine.

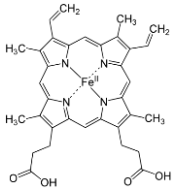


Figure 2 : Structure de l'hème

Chaque molécule d'hémoglobine peut donc fixer jusqu'à quatre molécules d'oxygène (O_2). L'hémoglobine du sang peut transporter 1,34 mL d'O_2 par gramme de protéine permettant ainsi de transporter soixante-dix fois plus d'oxygène que la quantité d'O_2 dissoute dans le sang. L'hémoglobine intervient dans le transport d'autres gaz que l'oxygène : notamment dans le transport d'une partie du dioxyde de carbone (CO_2), le monoxyde d'azote (NO)… (2)

c) Les différentes hémoglobines

<u>Les différentes hémoglobines normales :</u>

- L'hémoglobine A (HbA) est composée de deux chaînes alpha normales et de deux chaînes bêta normales : $\alpha_2\beta_2$. Elle représente plus de 97 % de l'hémoglobine chez l'adulte sain.
- L'hémoglobine A2 (HbA2) représente 1,5 % à 3,1 % de l'hémoglobine totale d'un adulte sain, mais sa proportion augmente chez le drépanocytaire. Elle est composée ainsi : $\alpha_2\delta_2$ (variante avec deux chaînes alpha normales et deux chaînes delta).
- L'hémoglobine F (HbF) : les globules rouges de fœtus ne contiennent pas d'HbA mais de l'HbF (fœtale) fonctionnelle. Celle-ci est composée de deux chaînes alpha normales et de deux chaînes gamma normales : $\alpha_2\gamma_2$. Cette hémoglobine est progressivement remplacée par de l'HbA au cours des six premiers mois de la vie. En dehors des syndromes drépanocytaires, le taux d'HbF restera toute la vie en dessous de 1 %. Cette hémoglobine F présente la capacité de fixation la plus importante à l'oxygène.

Chaque hémoglobine est donc définie par la nature protéique des sous-unités la composant.

La production des différentes globines chez l'Homme se réalise dans les semaines précédant et suivant la naissance (figure 3).

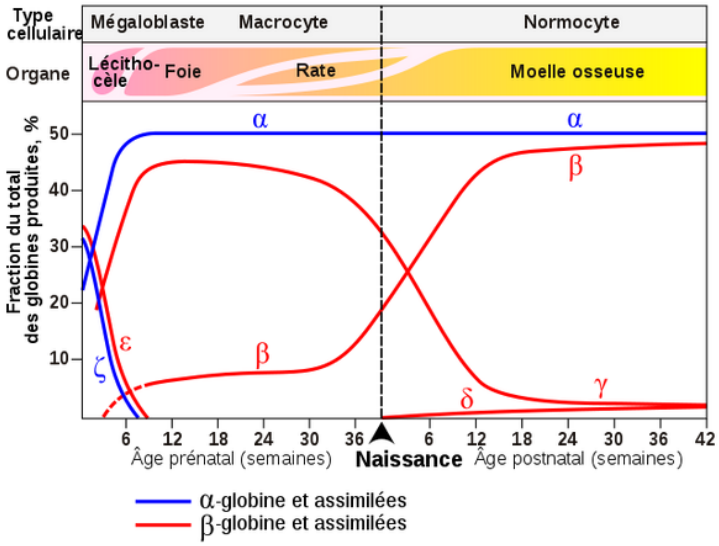


Figure 3 : La production des globines chez l'Homme de l'âge pré- à postnatal (3)

Toutes ces formes représentent l'hétérogénéité de l'expression clinique de la maladie drépanocytaire.

<u>Autres hémoglobines anormales :</u>

Elles sont aussi composées de deux chaînes alpha normales et de deux chaînes bêta présentant une autre forme de mutation. Il existe plus d'une centaine de mutations du gène bêta aboutissant à des hémoglobines anormales, plus ou moins fonctionnelles. Les plus connues sont :

- L'hémoglobine S (HbS) est composée de deux chaînes alpha normales et de deux chaînes bêta mutantes : $\alpha_2\beta^S{}_2$. Elle résulte d'une mutation au niveau du sixième codon d'un gène situé sur le chromosome 11.

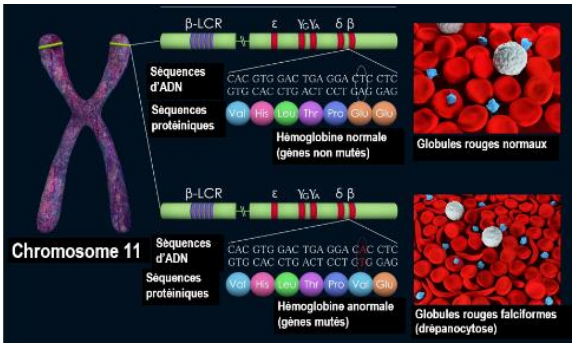


Figure 4 : Schéma de mutation pour le gène bêta S globine (4)

- L'hémoglobine C (HbC) : $_{\alpha 2}{}^{\beta}{}_{C2}$. Elle résulte de l'association de deux gènes bêta mutés de la globine.

L'HbC est due à la mutation du gène bêta de la globine toujours en position 6, avec remplacement de la glutamine par une lysine. Les individus HbC hétérozygotes sont asymptomatiques alors que les HbC homozygotes ont souvent une hémolyse compensée par une discrète splénomégalie.

- Drépanocytose S bêta thal
- L'hémoglobine S Antilles (HbS Antilles)
- L'hémoglobine D Punjab (HbD Punjab)
- L'hémoglobine O Arab (HbO Arab)
- L'hémoglobine E (HbE) : $\alpha_2\beta^{E}{}_2$
- L'hémoglobine Lepore (HbLepore)
- …

2. Physiologie

a) Généralités

La drépanocytose est une hémoglobinopathie autosomique récessive (figure 5) due à la mutation du sixième codon de la chaîne bêta globine du chromosome 11. Normalement l'hémoglobine Adulte (HbA) est constituée de deux chaînes alpha et de deux chaînes bêta. La mutation est, plus exactement, un remplacement de la glutamine (GAG), acide aminé hydrophile, par la valine (GTG), acide aminé hydrophobe. Cette altération entraîne une élévation du point isoélectrique de l'hémoglobine de 6,95 à 7,25 et la formation d'une hémoglobine dite S (HbS), pour « *sickle* » (signifiant « faucille » en anglais). Cette dernière a alors des capacités de polymérisation en situation d'hypoxie. (5)

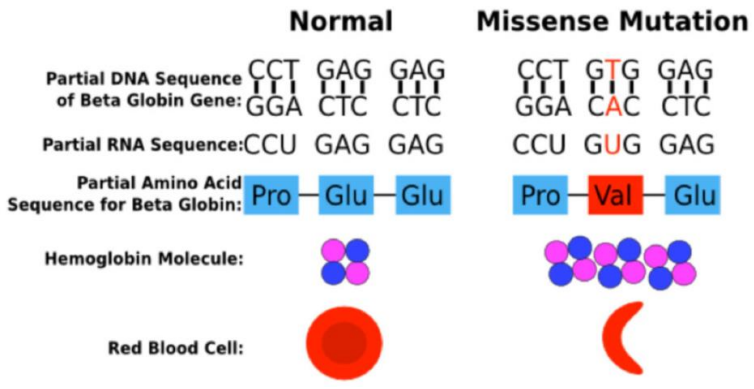


Figure 5 : Le remplacement d'une glutamine par une valine (6)

Pour être atteint, la maladie étant récessive (figure 6), il faut porter deux allèles « malades ». L'altération de ces deux allèles S sont dits homozygotes (SS), contrairement à un patient sain (AA) et à un patient hétérozygote ou porteur sain (AS).

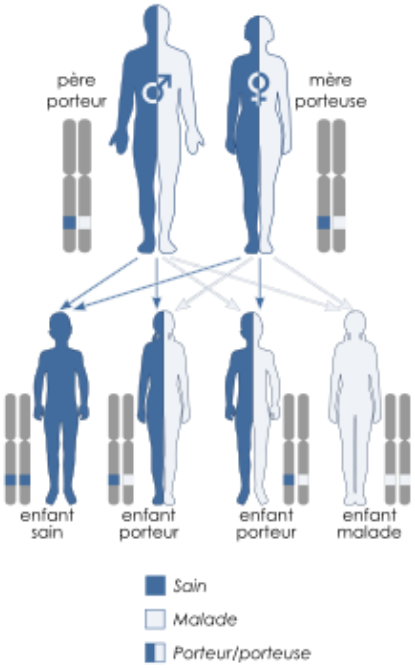


Figure 6 : Transmission autosomique récessive

b) Plusieurs variantes

Cependant, il existe plusieurs variantes de cette mutation. La plus fréquente aux Antilles est le variant HbC, entraînant l'état hétérozygote composite qui aboutit au phénotype SC.

Il existe aussi le variant HbS associé à une bêta thalassémie (maladie quantitative de l'hémoglobine) : si la chaîne bêta produite est nulle, il s'agit d'un phénotype S bêta^0, et si la chaîne béta produite est réduite, d'un phénotype S bêta$^+$.

Ces quatre phénotypes SS, S bêta$^+$, S bêta^0, et SC correspondent aux syndromes drépanocytaires majeurs. Les valeurs biologiques de ces derniers sont reprises dans le tableau ci-après.

Certaines formes de syndromes drépanocytaires sont asymptomatiques, d'autres caractérisées par des signes cliniques et hématologiques proches de la drépanocytose et sont désignées par le terme clinique de syndromes drépanocytaires majeurs (SDM).

Les SDM regroupent ainsi :

- L'anémie drépanocytaire ou drépanocytose (homozygote SS), forme la plus fréquente et la plus sévère,
- Les drépanocytoses hétérozygotes composites SC, S bêta^{0-} thalassémie et S bêta^{0+} thalassémie
- Plus rarement, les drépanocytoses hétérozygotes composites SD Punjab, SO Arab, S Antilles C, etc.

La signification clinique des variants rares n'est pas toujours connue, mais un petit nombre d'entre eux peut aussi s'avérer cliniquement symptomatique. (7)

Statut génétique	VGM	HbA	HbS	HbF	HbA2
Normal (AA)	**80 - 100 fl**	**96-98 %**	**0**	**<1 %**	**<3,5 %**
Trait drépanocytaire (AS)	**80 - 100 fl**	55-70 %	35-45 %	**<1 %**	**<3,5 %**
Homozygote SS	**80 - 100 fl**	0	80-95 %	2-20 %	**<3,5 %**
Hétérozygotes composites SC	⇩ **ou N** (70 - 90 fl)	0	40-50 % (+HbC)	1-5 %	**<3,5 %**
Hétérozygotes composites S bêta^{0} thalassémie	⇩ (60 - 80 fl)	0	80-90 %	5-15 %	>3,5 %
Hétérozygotes composites S bêta^{+} thalassémie	⇩ **ou N** (65 - 95 fl)	10-30 %	60-80 %	5-15 %	>3,5 %
Mutation S Antilles (SC)*	Symptomatique à l'état hétérozygote : double mutation du gène bêta globine favorisant sa polymérisation : Bêta 6 Glu → Val Bêta 23 Val → Ile				

* La drépanocytose composite SC représente 20 à 30 % des syndromes drépanocytaires majeurs. Chez les hétérozygotes SC, une déshydratation intracellulaire est provoquée par l'HbC entraînant la précipitation de l'HbS et donc une falciformation. Ce fait explique l'augmentation de la pathogénicité des hétérozygotes composites SC par rapport aux hétérozygotes AS. Les symptômes cliniques sont semblables à la forme SS mais avec un

syndrome drépanocytaire majeur plus faible par rapport à la forme homozygote SS. L'espérance de vie des hétérozygotes composites SC est supérieure à celle des drépanocytaires homozygotes. (8) (9)

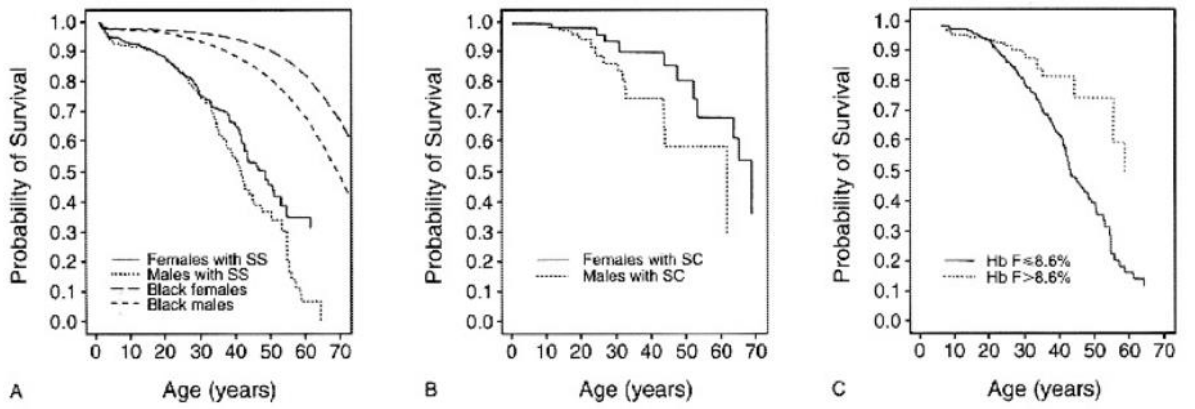


Figure 7 : L'espérance de vie des hétérozygotes composites SC et homozygotes SS

II. Histoire

1. L'origine

La drépanocytose, du grec « *drepanon* » signifiant faucille, a longtemps été considérée comme une pathologie exclusivement africaine. L'origine de cette pathologie daterait d'entre 1100 et 200 ans avant JC en Afrique et en Asie. La forte prévalence en Afrique s'explique principalement par la sélection naturelle, en raison du caractère protecteur des traits drépanocytaires vis-à-vis du paludisme. La persistance de la mutation au cours de l'évolution s'est donc réalisée. Elle ne concerne pas que la population noire, elle touche aussi des populations blanches méditerranéennes et des populations de l'Inde du Sud. (10)

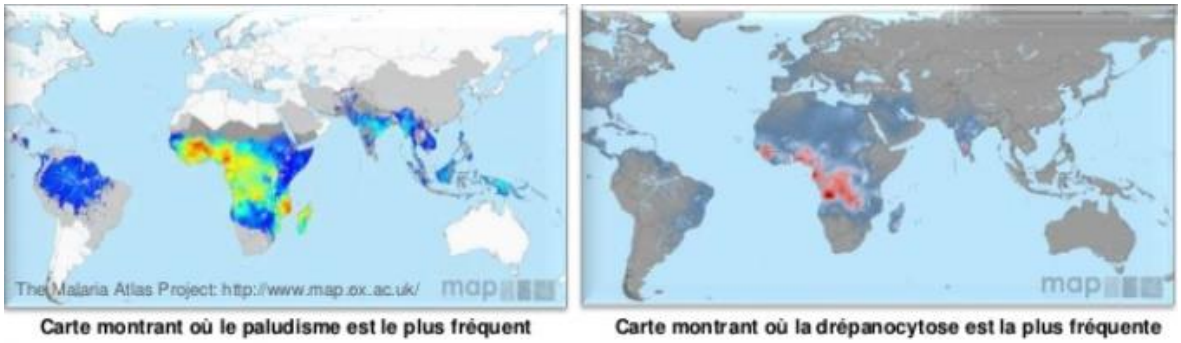


Figure 8 : Parallèle géographique entre le paludisme et la drépanocytose

2. Une maladie vue comme une malédiction

Sur le continent africain, la drépanocytose est encore parfois associée à de la sorcellerie ou à de la malédiction. Les enfants malades sont considérés comme maudits. L'anthropologue africaniste, Doris Bonnet, explique dans son article « Repenser l'hérédité » (2012), que les enfants drépanocytaires souffrent de disqualification sociale en raison du poids financier qu'ils font peser sur leur famille, de même que leur mère, accusée de malédiction, voire de sorcellerie (11). Certaines cultures de pays africains voient l'enfant comme un sorcier, habité par un esprit malin. Les crises sont alors appréhendées comme ayant des origines surnaturelles et ayant comme source la transgression d'un interdit par les parents. Le caractère héréditaire de la maladie donne le sentiment que le sort s'abat sur la famille. L'enfant, vu comme un sorcier, est alors destiné à mourir jeune tout en subissant un traumatisme culturel. Même si ces croyances disparaissent grâce notamment aux explications génétiques et scientifiques de la pathologie, il ne faut pas oublier d'appréhender ces arrière-plans culturels lors d'une prise en charge.

3. Les traites négrières

Les trois traites vont être responsables de l'extension géographique des mutations. Cela commence dès le VII^{ème} siècle, lors de la plus longue et la plus importante en nombre d'esclaves : la traite orientale. D'après l'historien américain Ralph Austen, 17 millions de personnes auraient été déportées par les négriers musulmans entre 650 et 1920 (le dernier marché aux esclaves ne sera fermé au Maroc qu'en 1920). Puis, lors de la traite intra-africaine, environ 14 millions d'hommes noirs furent réduits en esclavage et vendus contre de l'or au sein du continent africain pour profiter aux rois du Congo, de l'Angola ou du Bénin. Enfin, lors de la troisième traite transatlantique, la plus connue, dont l'origine remonte à 1441, des navigateurs portugais enlevèrent des Africains et les transportèrent au Portugal pour les réduire en esclavage. Dès lors, le commerce d'esclaves se fera à plus grande échelle, et toutes les grandes puissances de l'époque vont s'y livrer : les Portugais, les Espagnols, les Anglais, les Hollandais mais aussi les Français. Au total, environ 11 millions de Noirs africains vont être victimes de ce commerce.

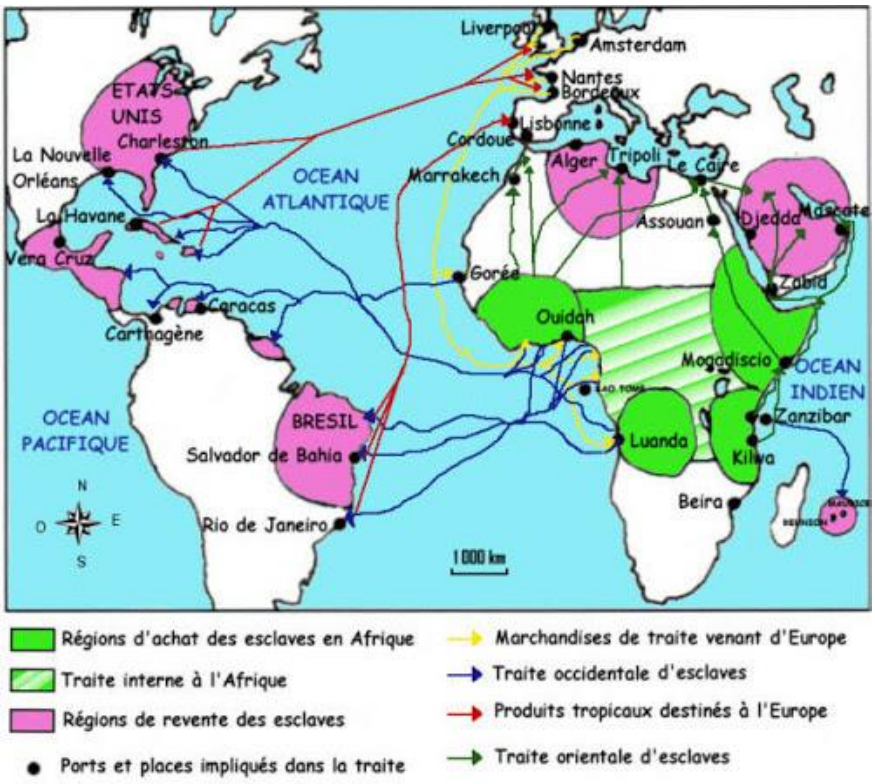


Figure 9 : Les traites des Noirs du VII^{ème} au XIX^{ème} siècle

4. Des premières descriptions médicales jusqu'aux créations de centres de drépanocytose

La première description médicale de la drépanocytose a lieu en 1904 par James Herrick, médecin de Chicago. Il examine un étudiant noir de vingt ans, originaire de l'île de Grenade, hospitalisé pour de la toux et de la fièvre. Le sujet est asthénique et comporte des symptômes de vertiges et céphalées. Depuis un an, comme certains membres de sa famille, il ressent des palpitations et un essoufflement. Un examen du frottis sanguin montrera une anémie sévère, des poïkylocytes et des hématies en faucille d'acanthe.

En 1949, Linus Pauling, Harvey A. Itano, Iber C. Wells et Seymour J. Singer effectuent l'électrophorèse des hémoglobines d'un patient ayant des hématies falciformes montrant ainsi que l'anomalie est liée à une anomalie de structure. Cette même année, James Neel démontre la transmission mendélienne de cette pathologie.

En 1956, Vernon Ingram démontre que l'affection de la structure primaire de l'hémoglobine est à l'origine de cette pathologie.

Au début des années 1970, des tests de dépistages sont réalisés aux Etats-Unis. Et en 1980, Yuet Wai Kan met au point un test génétique prénatal de la drépanocytose. En 1981, ces tests commencent aux Antilles et en France métropolitaine à titre expérimental. Ce programme est mis en place par l'AFDPHE (Association française pour le dépistage et la prévention du handicap des enfants).

En 1995, l'hydroxyurée devient le premier et seul médicament permettant de prévenir les complications de la maladie.

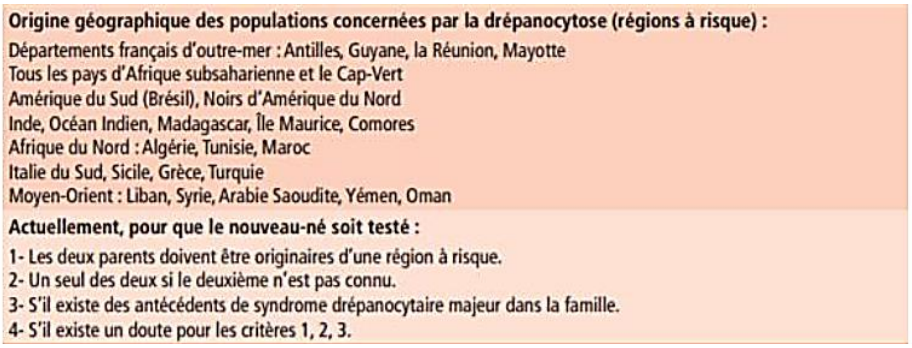
Depuis 1990, cette pathologie est reconnue comme une priorité de santé publique en Guadeloupe. La création du Centre caribéen de la drépanocytose eut lieu cette année-là. Il faudra attendre 2005 pour que l'UEA reconnaisse l'importance de la maladie, 2006 pour l'OMS et 2008 pour l'ONU.

III. Épidémiologie

1. Quelques chiffres

Il s'agit de la première maladie génétique au monde et de la plus fréquente en France : environ 400 nouveaux cas y sont recensés par an, principalement en Ile-de-France et dans les Antilles. Le dépistage néonatal ciblé des enfants dont les parents sont originaires des régions à forte prévalence est réalisé depuis 2000 en France (voir tableau ci-dessous). Certains des pays voisins, comme le Royaume-Uni ou les Pays-Bas réalisent un dépistage universel pour des raisons éthiques.

Les critères de ciblage des nouveau-nés à risque de SDM en France métropolitaine sont regroupés ci-dessous (figure 10) :



Origine géographique des populations concernées par la drépanocytose (régions à risque) :
Départements français d'outre-mer : Antilles, Guyane, la Réunion, Mayotte
Tous les pays d'Afrique subsaharienne et le Cap-Vert
Amérique du Sud (Brésil), Noirs d'Amérique du Nord
Inde, Océan Indien, Madagascar, Île Maurice, Comores
Afrique du Nord : Algérie, Tunisie, Maroc
Italie du Sud, Sicile, Grèce, Turquie
Moyen-Orient : Liban, Syrie, Arabie Saoudite, Yémen, Oman

Actuellement, pour que le nouveau-né soit testé :
1- Les deux parents doivent être originaires d'une région à risque.
2- Un seul des deux si le deuxième n'est pas connu.
3- S'il existe des antécédents de syndrome drépanocytaire majeur dans la famille.
4- S'il existe un doute pour les critères 1, 2, 3.

Figure 10 : Critères de ciblage des nouveau-nés à risque drépanocytaire en France métropolitaine (12)

Le pourcentage de dépistage de la drépanocytose ne cesse d'augmenter annuellement. Dès la naissance, une prise en charge spécialisée est instaurée ainsi que des mesures préventives des complications infectieuses pour l'enfant atteint de drépanocytose (antibioprophylaxie quotidienne et vaccination à jour). Des mesures d'accompagnement auprès des parents sont mises en place en se basant sur les signes cliniques précoces ainsi que sur les modes de transmissions.

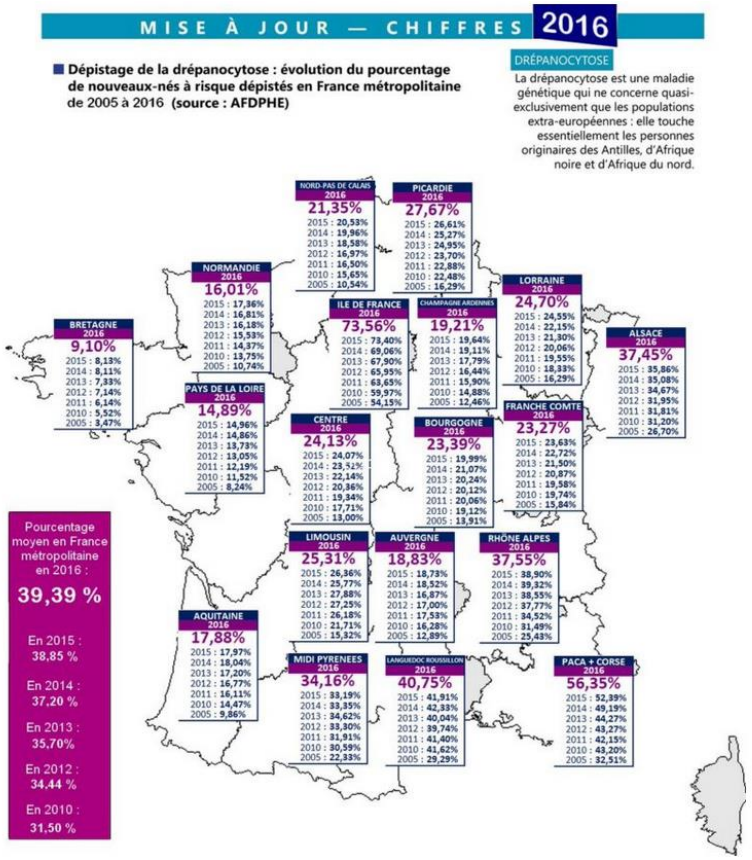


Figure 11 : Augmentation du pourcentage de dépistage en France métropolitaine (d'après AFDPHE, 2016)

Cette carte et ces pourcentages indiquent une répartition inégale en France avec une majorité de patients en Ile-de-France. Elle montre aussi la présence de cas sur tout le territoire. Une sensibilisation du pharmacien doit donc être faite dans toutes les régions.

En comparaison avec le bilan d'activité de l'association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) réalisé en 2010, une augmentation du pourcentage moyen de dépistage de drépanocytose a été réalisée en 6 ans :

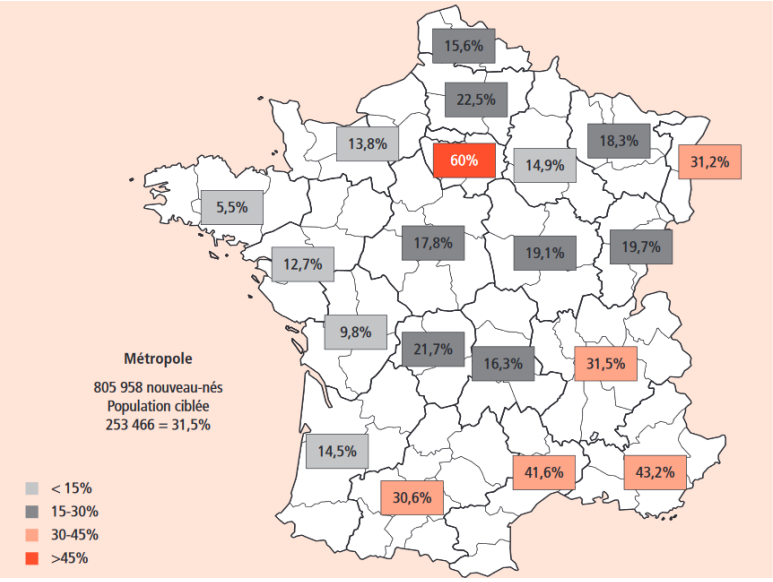


Figure 12 : Pourcentage de la population ciblée en France métropolitaine en 2010

Selon l'OMS, plus de 120 millions de personnes dans le monde seraient porteuses d'une mutation drépanocytaire, et 5 % de la population mondiale est porteuse d'un trait d'hémoglobinopathie (drépanocytaire et thalassémique) dont environ 2,3 % l'est de la mutation drépanocytaire. (13)

L'incidence moyenne globale en France est d'environ 1/1881 sur l'ensemble des nouveau-nés. Cependant ce pourcentage est à mettre en parallèle avec l'hétérogénéité du dépistage en France compte tenu des différences d'origine dans la population. En Ile-de-France, l'incidence est d'une naissance sur 874 soit 68 % de la population ciblée (14). La Seine-Saint-Denis, en région parisienne, est le département le plus touché de l'Hexagone : l'incidence y est de 1/550 contre 1/16000 à Lille (15). Environ 20 000 patients ont été recensés, en France, en 2020. En Guadeloupe, 12,5 % de la population est porteuse du trait drépanocytaire S, soit 40 000 transmetteurs et 4 000 couples à risque.

2. Modalités de dépistage
    a) Dépistage néonatal

L'objectif de ce dépistage est de repérer les formes majeures de drépanocytose afin d'instaurer une prise en charge appropriée dès l'âge de 2–3 mois. Le dépistage néonatal se fait sous la réalisation de plusieurs combinaisons de tests dont l'association d'isoélectrofocalisation sur gel d'agarose et chromatographie liquide à haute performance (les techniques seront décrites plus précisément dans « V. Dépistage et Diagnostic »). La

sensibilité et la spécificité de ces deux techniques dépassent les 99 %, elles sont réalisées par les maïeuticiens par le biais de prélèvements capillaires au talon du nouveau-né.

Rappelons que ce test est systématique dans les départements d'outre-mer contrairement au dépistage en métropole qui est ciblé selon l'origine des parents.

b) Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est possible lorsque les deux parents sont porteurs de la mutation. Une biopsie de trophoblaste à partir de la 11ème semaine d'aménorrhée peut être réalisée. Ou alors à la 17ème semaine par amniocentèse.

3. Présentation des centres

Organisée autour de deux centres de référence (Guadeloupe et Ile-de-France), 13 sites constitutifs et 45 centres de compétence, des laboratoires de diagnostic approfondis et des associations de patients, la filière est présente sur l'ensemble du territoire national métropolitain et outre-mer.

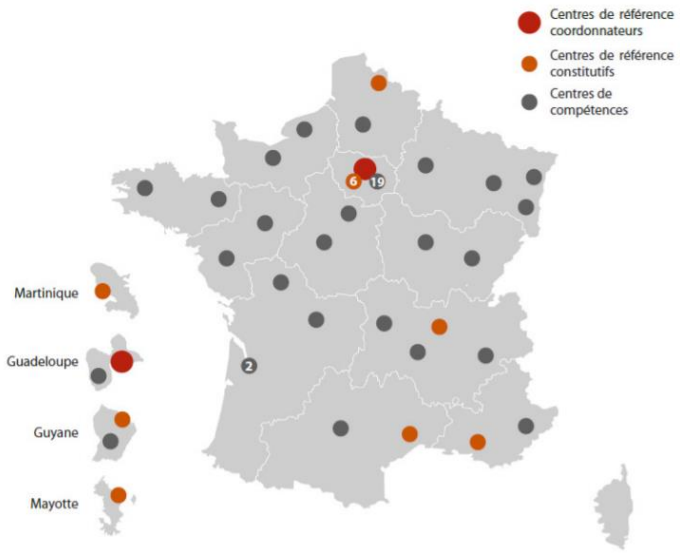


Figure 13 : Les centres drépanocytaires en France

4. La « protection » relative de la drépanocytose contre le paludisme

Jusque dans les années 2000, l'hypothèse de l'origine de cette protection relative portait sur le fait que les cellules infectées par le *plasmodium falciparum* se déformaient beaucoup plus facilement sous une pression en oxygène faible. Il était alors pensé que cette transformation permettait au système immunitaire de reconnaitre plus facilement ces

cellules déformées et ainsi de diminuer la charge parasitaire du porteur du trait drépanocytaire. (16)

Cependant, l'équipe de Miguel Soares a mis en évidence que cette conclusion était fausse. (17)

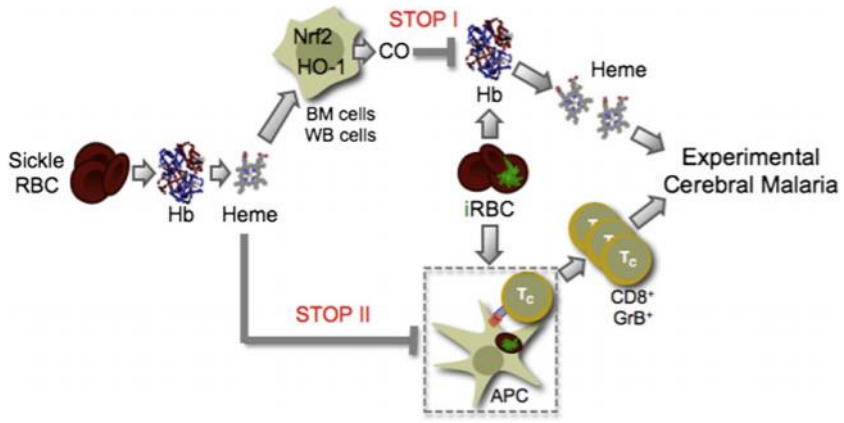


Figure 14 : Mécanisme de la « protection » relative de la drépanocytose contre le paludisme

Cette « protection » vient d'un phénomène de tolérance vis-à-vis du *plasmodium* via le système Nrf2/HO-1. Le HO-1, ou l'hème oxygénase, est une enzyme exprimée au cours de l'hémoglobinopathie impliquant le facteur de transcription Nrf2. Le monoxyde de carbone produit par l'hème oxygénase stabilise l'hémoglobine et empêche alors le relargage de l'hème libre dans le sang circulant (cf. « STOP I » sur figure 14). De plus, la faucille exerce un effet immunorégulateur semblant indépendant de Nrf2/HO-1 (cf. « STOP II » sur figure 14). Les effets cytotoxiques responsables de la pathogénicité du paludisme sont donc bloqués.

Ce système est d'ailleurs utilisé pour les nouvelles recherches sur les thérapeutiques du paludisme. (18)

5. Tableau récapitulatif présentant les différentes formes cliniques selon la distribution géographique

	Mutation	Expression clinique	Distribution géographique	Migration en électrophorèse
HbS	β6 Glu ➔ Val	• Homozygotes (βS/βS) : **drépanocytose sévère** • Hétérozygotes (βA/βS) : drépanocytose asymptomatique	Afrique Inde Péninsule arabique	Bande dans la « S-Window » ou S-Like
HbC	β6 Glu ➔ Lys	• Homozygotes (βC/βC) : faiblement symptomatique • Hétérozygotes (βA/βC) : drépanocytose asymptomatique • Hétérozygotes (βS/βC) : drépanocytose **modérée**	Afrique de l'Ouest	Bande dans la « C-Window » ou C-Like
HbE	β26 Glu ➔ Lys	• Homozygotes (βE/βE) : drépanocytose asymptomatique • Hétérozygotes (βE/β° thalassémique) : +thalassémique • Hétérozygotes (βE/βS) : drépanocytose **asymptomatique ou peu symptomatique**	Asie du Sud-Est Sud de la Chine Nord de l'Inde	Bande dans la « C-Window » ou C-Like
HbD Punjab	β121 Glu ➔ Gln	• Homozygotes (D-Punjab/D-Punjab) : drépanocytose asymptomatique • Hétérozygotes (βA/βD-Punjab) : drépanocytose asymptomatique • Hétérozygotes (βS/βD-Punjab) : **drépanocytose sévère**	Nord de l'Inde	S-like
HbO Arab	β121 Glu ➔ Lys	• Homozygotes (βO-Arab/βO-Arab) : drépanocytose asymptomatique	Afrique du Nord Moyen-Orient Balkans	C-like

		• Hétérozygotes (βA/βO-Arab) : drépanocytose asymptomatique • Hétérozygotes (βS/βO-Arab) : **drépanocytose sévère**		
HbS Antilles	β6 Glu ➔ Val et β23 Val ➔ Ile	• Hétérozygotes (βC/βS-Antilles) : **drépanocytose sévère**	Antilles	
HbS Hb Korle Bu	β 6 Glu ➔ Val β73 Asp ➔ Asn	• Hétérozygotes (βKorle-Bu/βS) : falciformation possible mais asymptomatique		

(19) (20) (21) (22)

IV. Clinique et complications

1. Clinique

La falciformation des hématies survient généralement en contexte d'hypoxie, de fièvre, d'acidose ou de déshydratation. Ces fibres déformant les globules rouges diminuent leur plasticité et entraînent alors des phénomènes de vaso-occlusion obstruant les capillaires, augmentant ainsi leur fragilité. Ce résultat aboutit à une hémolyse puis à une anémie. D'autre part, un ralentissement du flux est provoqué par l'augmentation de l'adhérence des globules rouges vis-à-vis de l'endothélium vasculaire qui est activé, et une vasoconstriction a lieu suite à la consommation du monoxyde d'azote par l'hémoglobine libre provenant de l'hyperhémolyse.

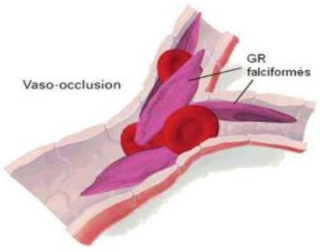


Figure 15 : Schéma d'une vaso-occlusion

Le principal symptôme de cette pathologie est la douleur. Elle est souvent ressentie au niveau des extrémités des doigts et des pieds en raison d'une augmentation significative de l'adhérence cellulaire lorsque les flux sont turbulents. Les phénomènes d'occlusions

microvasculaires entraînent des douleurs intenses, extrêmes, fortes et migratrices. La durée de l'intensité de ces crises est généralement comprise entre deux et sept jours (23). Mais d'autres symptômes sont aussi à prévoir tels que les infections causées par l'asplénie fonctionnelle. Cette dernière apparaît suite à la destruction de la rate liée aux multiples infarctus tissulaires.

Toutes ces anomalies entraînent donc des cliniques variées : des crises vaso-occlusives osseuses avec des douleurs osseuses répétées et des ulcères de jambes, le syndrome thoracique aigu, des douleurs spléniques, des syndromes anémiques, du priapisme, des urines foncées, un ictère conjonctival, des infections (fièvre), l'aggravation de l'anémie mais aussi des accidents vasculaires cérébraux (AVC). La localisation pulmonaire (ou syndrome thoracique aigu (STA) est un facteur de gravité majeure : en France c'est la première cause de mortalité aiguë chez les patients drépanocytaires. Le syndrome thoracique résulte de plusieurs mécanismes physiopathologiques. En effet, l'infarctus pulmonaire est lié à l'augmentation de l'adhésion des érythrocytes à l'endothélium, mais aussi aux embolies graisseuses d'origine osseuse et à la sécrétion de phospholipase A2. En outre, des infections pulmonaires et de l'hypoventilation provoquée par la douleur interviennent également. Le syndrome thoracique aigu entraîne une hypoxémie aggravant encore plus la falciformation et initie donc un cycle.

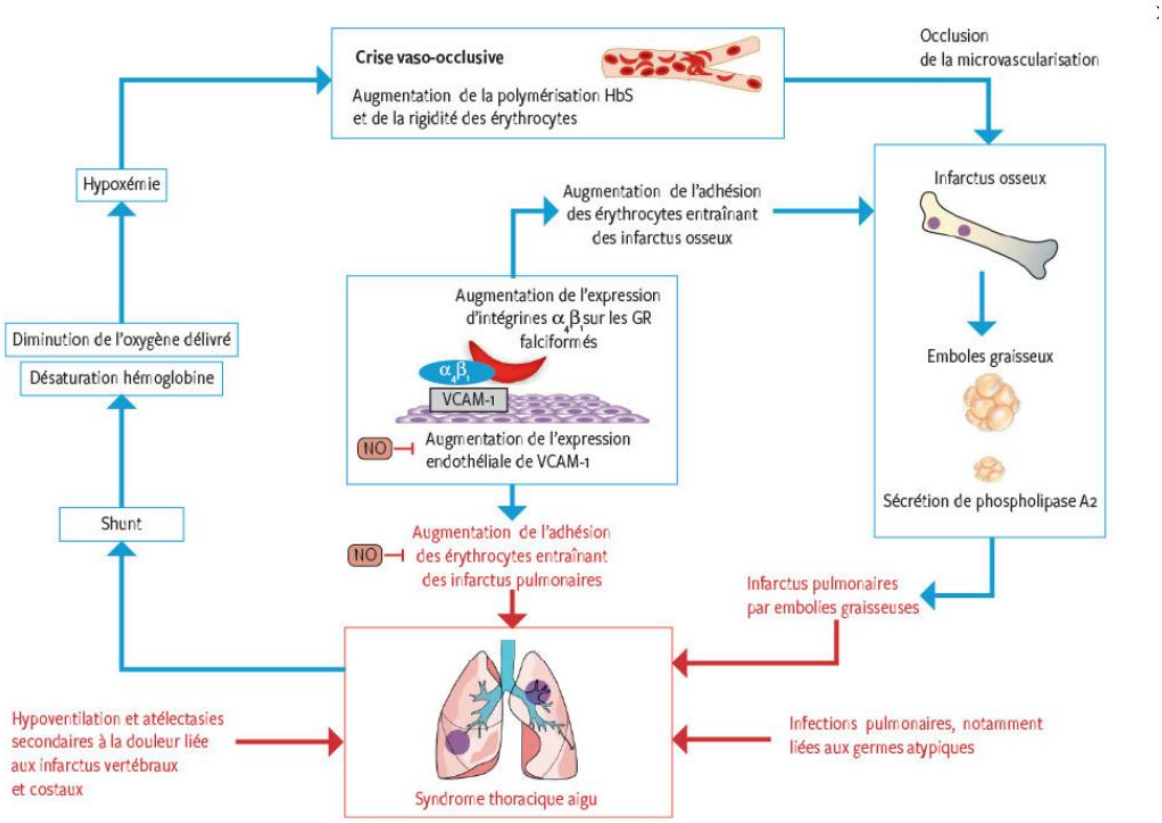


Figure 16 : Cycle clinique de la drépanocytose (24)

La vaso-occlusion est un phénomène pouvant intéresser tous les organes vascularisés.

Chez les nourrissons, l'hémoglobine fœtale (HbF) étant présente, les symptômes n'apparaissent que vers l'âge de 3 mois. La petite enfance est ensuite une période critique durant les cinq premières années de vie où les manifestations peuvent être graves avec parfois un pronostic vital engagé (STA, AVC, infections, séquestrations spléniques…).

2. Complications

Les principales complications sont :

- Atteintes cardiaque et pulmonaire : des cardiomégalies, liées à l'anémie chronique, sont fréquemment observées avec comme principale complication de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dont le retentissement clinique sous forme de dyspnée est difficile à diagnostiquer. Cette HTAP est responsable de mort subite de patients, notamment dans les milieux sportifs.
- Accident vasculaire cérébral (AVC) : c'est l'une des complications aigües observées pouvant entraîner le décès ou des séquelles neurologiques et psychomotriciennes.

Cette complication représente bien sûr une urgence médicale qui nécessite une prise en charge hospitalière afin de maintenir une HbS en dessous de 30 %. (25)

- Atteinte rénale : les néphropathies drépanocytaires sont, à long terme, fréquemment constatées. Une surveillance annuelle de la fonction rénale doit être réalisée.

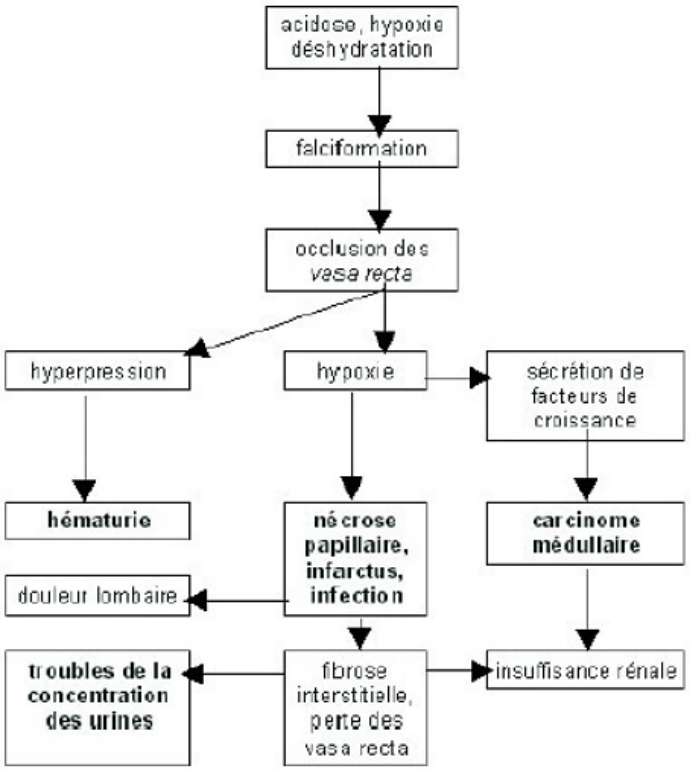


Figure 17 : Schéma en cascade menant vers des complications urinaires et rénales (26)

- Atteinte ophtalmologique : rétinopathie drépanocytaire entraînant une occlusion vasculaire périphérique évoluant vers une rétinopathie proliférante.
- Atteinte osseuse : de nombreuses complications sont susceptibles de survenir. En particulier l'ostéonécrose aseptique de la tête humérale et fémorale qui est bilatérale dans 50 % des cas. Cette douleur d'intensité progressive devient constante et invalidante.
- Atteinte cutanée : les ulcères cutanés sont souvent d'évolution compliquée et invalidante. Souvent localisés aux membres inférieurs, la guérison est difficile et lente.
- Atteinte biliaire : formation de lithiases biliaires. L'ictère cutanéomuqueux doit donc être un signe d'alerte pour le pharmacien d'officine. Une lyse excessive,

responsable d'une libération importante d'hémoglobine dans le sang, entraîne la production de la bilirubine libre. La bilirubine dans le sang engendre la teinte jaune des yeux des drépanocytaires souvent accompagnée d'urines de couleur foncée. Le teint jaune peut aussi être le reflet d'un ictère à bilirubine conjuguée en lien avec une lithiase biliaire pigmentaire fréquente chez les sujets présentant des anémies hémolytiques.

- Les surcharges en fer sont quant à elles de plus en plus rares dans les pays développés. Elles étaient consécutives aux transfusions sanguines qui faisaient suite aux traitements de l'anémie des patients. En France, la rareté de cette affection est due à une prise en charge précoce qui prévoit l'administration de chélateurs de fer tels que la déférasirox (Exjade®), la déféroxamine (Desferal®) ou la défériprone (Ferriprox®). En plus des médicaments, les protocoles d'échange transfusionnel volume par volume permettent d'éviter cette complication.
- Priapisme : une prise en charge médicamenteuse doit être mise en place s'il y a une persistance au-delà d'une heure puisqu'un risque de séquelles sur les corps caverneux est présent. (27) L'éducation des patients est importante pour cette complication afin que la prise en charge médicamenteuse soit adaptée. Certains médicaments augmentent le risque de priapisme comme les alpha-bloquants, la clozapine, la testostérone, le sildénafil, le tamoxifène, l'oméprazole ou la papavérine.

Les complications de la drépanocytose :

Complications aiguës	**Complications chroniques**
Crises vaso-occlusives osseuses	Néphropathie drépanocytaire
Syndrome thoracique aigu	Rétinopathie proliférante
Priapisme	Atteinte pulmonaire
Complications infectieuses	Atteinte cardiaque
Aggravation de l'anémie	Atteinte osseuse
Accident vasculaire cérébral	Ulcères cutanés
Atteinte hépatique (cholécystite, séquestration hépatique)	Lithiase biliaire
Atteinte splénique	

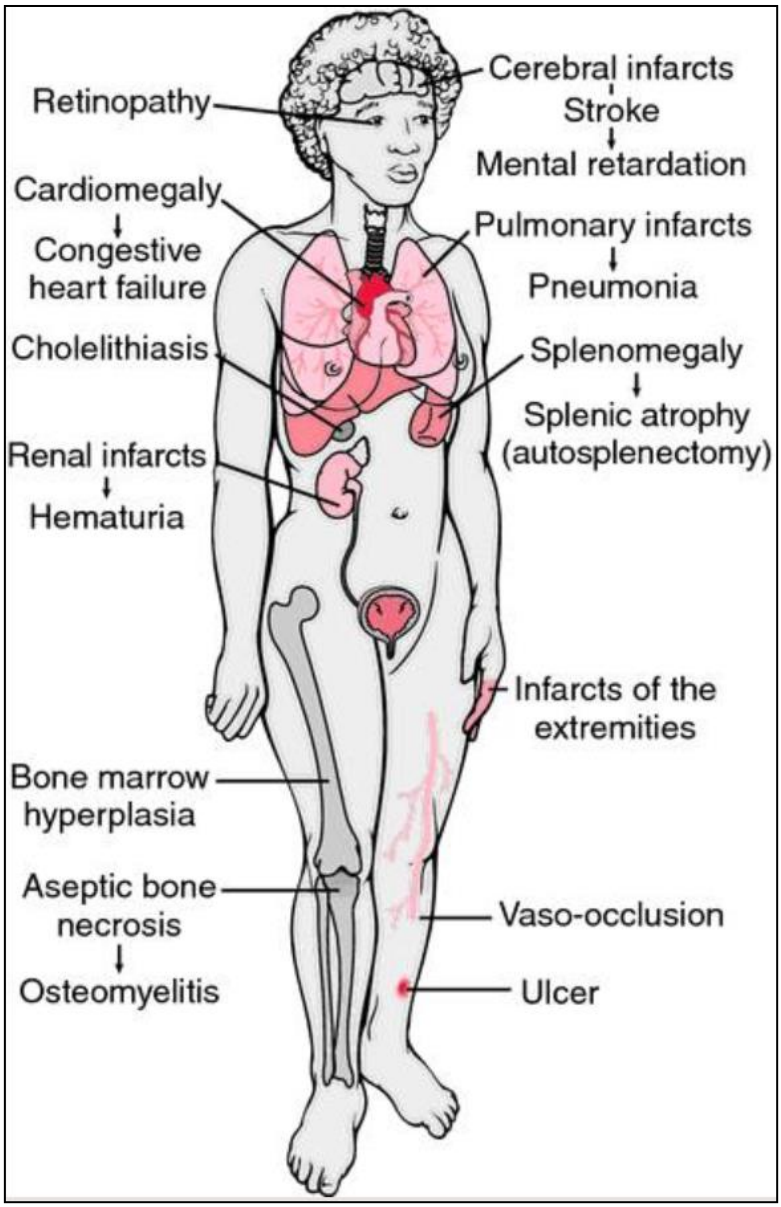


Figure 18 : Les complications de la drépanocytose de façon imagée

Les complications de la drépanocytose peuvent se résumer par l'acronyme : « DREPANOCITOS » :

- **D**ouleur (crises) : crises vaso-occlusives avec douleurs aiguës
- **R**énale : néphropathie drépanocytaire
- **E**rythroblastopénie
- **P**ulmonaire : dyspnée, HTAP
- **A**némie aiguë : parvovirus B19, carence en folates, iatrogénie…

- **N**eurologique : AVC
- **O**stéonécrose : têtes fémorales et humérales (ostéomyélites)
- **C**ardiaque : souffle systolique
- **I**nfections : pneumocoques, salmonelles, *Haemophilus influenzae*
- **T**hrombose veineuse
- **Œ**il : rétinopathie drépanocytaire, décollement de rétine
- **S**aturo-pondéral (retard)

V. Dépistage et diagnostic

Le diagnostic repose sur l'analyse de l'hémoglobine selon les recommandations de la société française de biologie clinique. Ces examens devront s'accompagner d'une numération de la formule sanguine (NFS) et d'un bilan martial pour être interprétés afin de s'interroger sur les diagnostics différentiels.

Les quatre premiers examens présentés ci-dessous sont à disposition :

1. Test d'Emmel :

Le test de falciformation (ou test d'Emmel) met en évidence *in vitro* la polymérisation de l'hémoglobine S. Ce test est encore utilisé en Afrique mais ne permet pas de distinguer les formes homozygotes et les formes hétérozygotes. (28) Il s'agit donc d'un test de dépistage de l'hémoglobine S mais non d'un test de diagnostic des différentes formes génétiques de la drépanocytose. Ce test d'exclusion consiste à déclencher en laboratoire la falciformation des globules rouges en les plaçant dans un milieu désoxygéné, soit en ajoutant du métabisulfite au sang du malade, soit en créant une atmosphère pauvre en oxygène de façon artificielle. Entre lames et lamelles, à l'état frais, on observe les hématies prenant une forme de faucille.

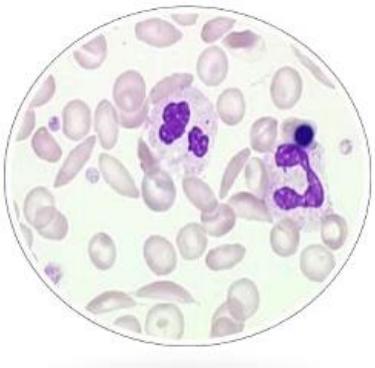


Figure 19 : Test d'Emmel, détection de l'hémoglobine S

2. Test d'Itano

De façon anecdotique, il existe aussi le test de solubilité de l'hémoglobine (ou test d'Itano).

L'hémogobine S, réduite par action d'hydrosulfite de sodium, précipite dans une solution de phosphate.

Il est très utile mais n'est que semi-quantitatif et sa spécificité n'est pas de 100 %. Ceci vient du fait que d'autres hémoglobines, plus rares, peuvent également précipiter. Il peut être faussement négatif chez le nouveau-né ou chez un porteur avec un taux d'HbS faible. Un test positif ne permet donc pas de préciser s'il s'agit d'une drépanocytose homozygote ou hétérozygote.

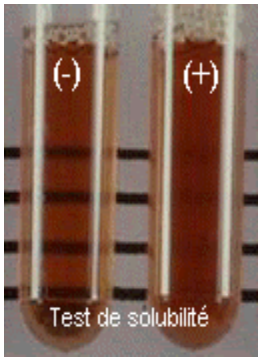


Figure 20 : Test d'Itano

3. Electrophorèse de l'hémoglobine

Il existe en outre la technique de l'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin. Si la bande est anormale, on procède à la confirmation par électrophorèse à pH acide. Cette technique permet de poser le diagnostic en mettant en évidence la présence d'une fraction d'hémoglobine de migration différente par rapport aux hémoglobines normales. Les

formes homozygotes et hétérozygotes peuvent être différenciées, ainsi que d'éventuelles autres anomalies de l'hémoglobine associées (autres mutations thalassémiques).

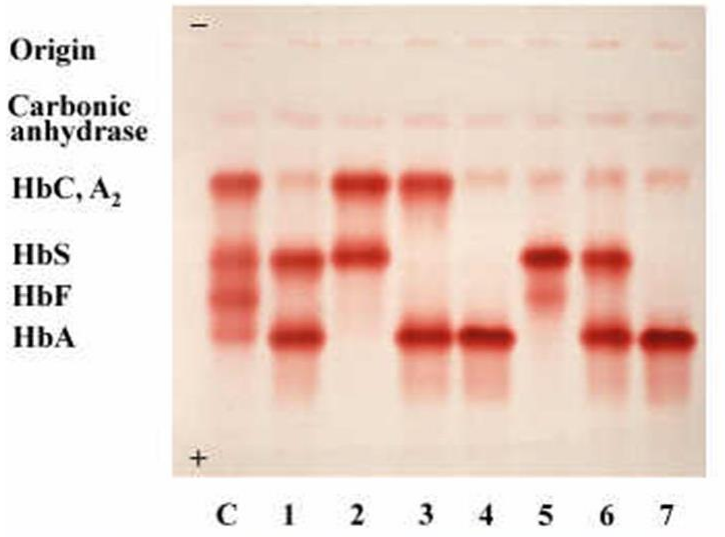


Figure 21 : Exemple d'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin

4. Isoélectrofocalisation

La technique la plus résolutive est celle de l'isoélectrofocalisation (IEF), séparant les hémoglobines de migration identique : les hémoglobines migrent à leur point isoélectrique dans un gradient de pH. L'HbS migre plus lentement que l'HbA vers l'anode puisqu'une élévation du point isoélectrique de l'hémoglobine de 6,95 à 7,25 se réalise lors du remplacement de la glutamine par la valine sur la chaîne bêta. Une électrophorèse à pH acide est ensuite effectuée pour confirmer le diagnostic même si la technique de l'IEF est la plus sensible et la plus spécifique. Signalons pour finir que l'IEF est la méthode de choix pour les nouveau-nés.

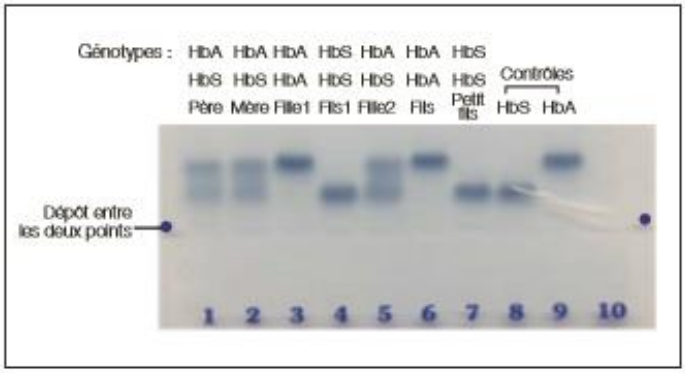


Figure 22 : L'isoélectrofocalisation

5. HPLC

Enfin, il existe la quantification par chromatographie liquide haute pression (ou HPLC) par échange de cations. Les temps de rétention sont différents selon les objectifs du biologiste. Les données phénotypiques sont jointes aux données anamnestiques et à celles de l'hémogramme pour établir le diagnostic.

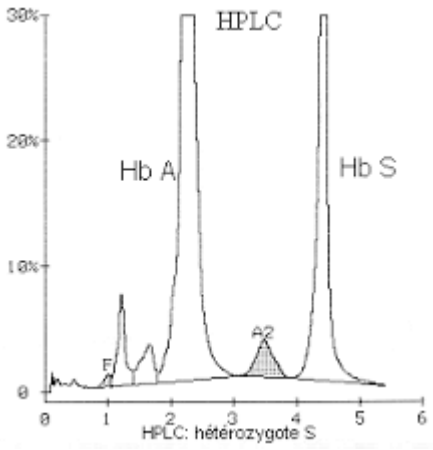


Figure 23 : Quantification par chromatographie liquide à haute pression

6. Techniques génotypiques

Les techniques génotypiques, quant à elles, sont l'étude des gènes et de l'ADN au laboratoire. Ces méthodes d'amplification moléculaire suivies d'une analyse indirecte ou directe ou de séquençage sont utilisées dans deux situations afin de confirmer un diagnostic ou éclairer un conseil génétique. Dans un premier temps, lors d'une analyse d'un syndrome drépanocytaire majeur : la différenciation d'une drépanocytose SS et d'une S bêta^{0}- thalassémie quand une étude familiale n'a pu être réalisée, mais aussi les formes S bêta^{+} thalassémie… Dans un second temps, le diagnostic génotypique sert à la confirmation du diagnostic biologique des hétérozygotes AS dans le cadre d'une demande de prise en charge pour un diagnostic préimplantatoire.

PARTIE 2 : TRAITEMENTS ET RÔLE DU PHARMACIEN

I. Traitements curatifs

Il existe deux traitements curatifs : l'allogreffe de moelle osseuse et la thérapie génique.

1. L'allogreffe de moelle osseuse

Elle est indiquée dans les formes graves avec récidives de STA et CVO malgré un traitement de fond. Les taux de morbidité et mortalité ne sont pas négligeables. C'est pourquoi la décision de réaliser une allogreffe n'est pas anodine et n'est envisagée que dans des situations individuelles très spécifiques (formes sévères de drépanocytose, inefficacité prouvée des thérapies existantes). L'allogreffe consiste au remplacement des cellules souches hématopoïétiques du malade par celles d'un donneur apparenté compatible en parfaite santé (greffe géno-identique HLA compatible). Des progrès substantiels sont apparus avec la possibilité de l'utilisation de donneurs alternatifs (cellules de sang de cordon, donneur HLA phéno-identique, donneurs intra-familiaux HLA haplo-identiques), mais le niveau de morbidité et de mortalité résiduelle de ce type de greffe apparaît encore trop élevé en comparaison au traitement conventionnel.

Avant de transfuser le greffon de moelle osseuse du donneur, il faut détruire la moelle osseuse du patient receveur par une technique nécessitant de réaliser une chimiothérapie myéloablative dans le cas de la drépanocytose. A la suite de la destruction complète des cellules souches du patient, les cellules souches du greffon vont directement se nicher dans les cavités osseuses vidées. En environ un mois, ces dernières vont refabriquer l'ensemble des cellules sanguines. Les globules rouges du donneur sont formés chez le receveur. Ce lourd traitement entraîne une hospitalisation de 4 à 6 semaines en moyenne avec un isolement dans l'unité stérile d'un centre de greffe jusqu'à la sortie d'aplasie. Les transfusions sont alors régulières puisque le patient est en aplasie. Un suivi étroit est réalisé pendant une année. Un traitement par immunosuppresseur (ciclosporine habituellement) est également administré les six à douze premiers mois afin de limiter le risque de réaction du greffon contre l'hôte.

La première greffe pour la drépanocytose a eu lieu en 1984 aux Etats-Unis pour un enfant de huit ans. Il ne répondait pas aux indications premières, mais atteint déjà d'une leucémie aigüe, la greffe de moelle osseuse était sa seule chance de survie. (29)

Environ mille deux cents greffes de patients drépanocytaires ont été réalisées en trente ans dans le monde, ce qui reste un nombre très limité à côté des 300 000 naissances annuelles mondiales d'enfants atteints (30).

2. La thérapie génique

La technique de thérapie génique est récente. La stratégie retenue est celle d'un transfert de gène *ex vivo* dans les cellules souches hématopoïétiques. Le gène introduit est un variant du gène de l'hémoglobine A, modifié pour prévenir sa polymérisation. (31)

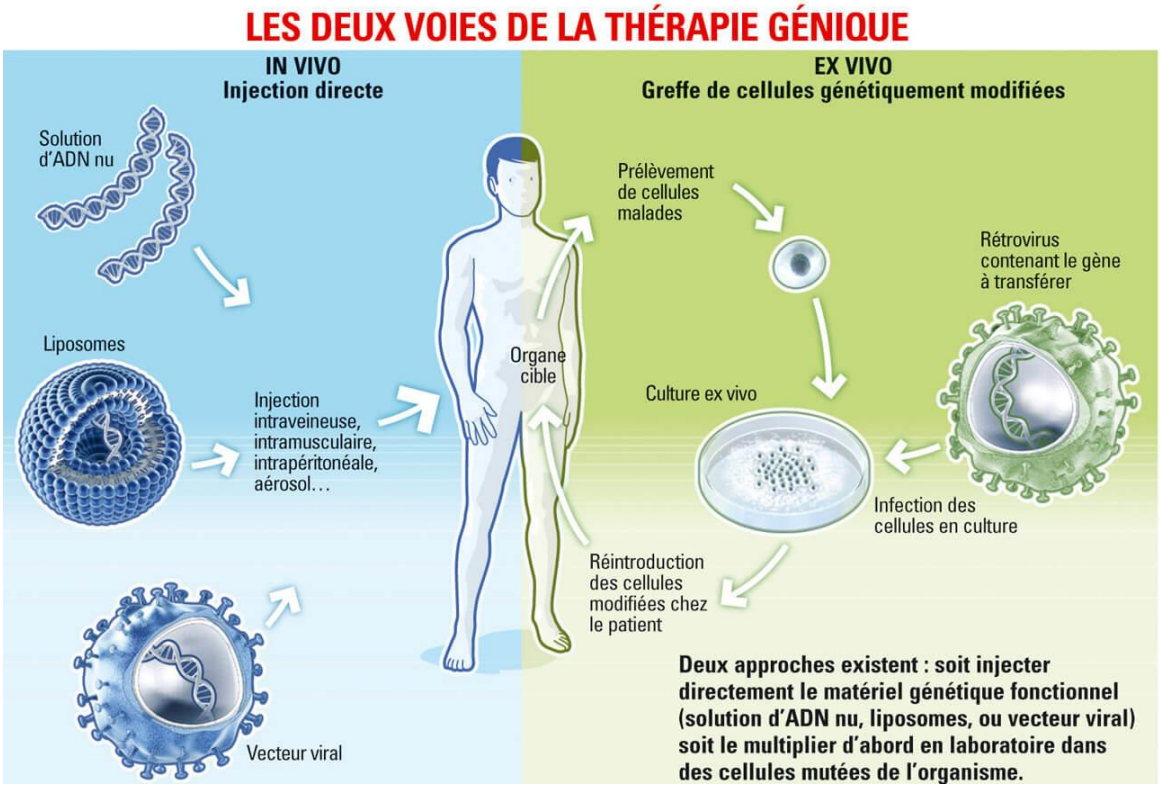


Figure 24 : Les étapes de la thérapie génique

Cette modification empêche les contacts latéraux nécessaires à la polymérisation de l'hémoglobine S résiduelle. (32)

Une équipe médicale française, dirigée par le Pr Marina Cavazzana, a récemment montré que la thérapie génique permettrait, dès 6 mois après l'acquisition du gène de la bêta-globine, que le taux d'hémoglobine anormale (HbS) soit réduit d'au moins 50 % chez les patients traités ; et constatait qu'après 15 mois, aucun cas de crise vaso-occlusive grave ou de syndrome thoracique aigu n'avait été signalé. (33)

II. Traitements de fond

Quatre axes seront développés : la transfusion, l'hydroxyurée, l'antibioprophylaxie et la splénectomie.

1. La transfusion sanguine

<u>La transfusion sanguine se fait dans deux situations :</u>

La première indication de la transfusion est d'augmenter le taux basal d'hémoglobine. Celle-ci est donc utilisée pour les patients ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 7g/dL. Il est recommandé, chez les patients transfusés régulièrement, de surveiller la ferritinémie.

La deuxième indication est la transfusion dite « ponctuelle ». Elle est indiquée dans le cas d'anémie mal tolérée comme lors de complications telles que le syndrome thoracique aigu, une aggravation aiguë d'anémie, une résistance aux antalgiques, un accident vasculaire cérébral, une grossesse, une intervention chirurgicale supérieure à une heure, un priapisme aigu, etc… (34).

Avant une transfusion, il est recommandé de réaliser un phénotypage étendu dans le système Kidd (JK1, JK2), Duffy (FY1, FY2), MNSs (3,4). Outre la RAI (recherche d'agglutinines irrégulières), une épreuve directe de compatibilité doit être réalisée en laboratoire.

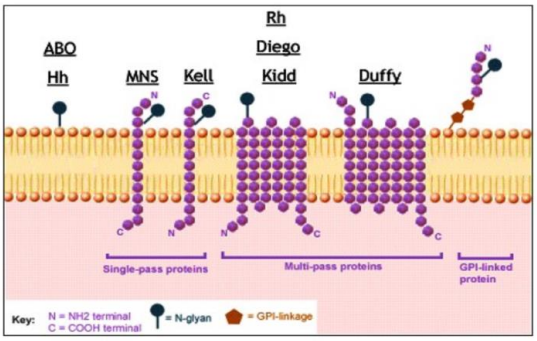


Figure 25 : Membrane de globule rouge et certains des antigènes de groupe sanguin fixés à elle (35)

Il existe des différences au niveau des groupes sanguins en fonction de l'origine géographique. Or, 95 % des donneurs sont d'origine européenne en France

métropolitaine alors que les patients sont majoritairement d'origine afro-antillaise. (36) (37)

Deux techniques :

- Transfusion simple :

La technique manuelle : elle associe une soustraction de sang total et une transfusion de globules rouges. Les avantages de cette technique sont qu'elle ne nécessite pas d'équipement sophistiqué et qu'une seule voie peut être utilisée. L'inconvénient est la difficulté rencontrée pour ajuster le volume des globules transfusés au volume soustrait. Lorsqu'on n'y parvient pas, cela entraîne l'augmentation de la viscosité et la surcharge martiale lors de programmes au long cours. L'instauration d'un traitement chélateur doit parfois être initiée lorsque le taux de ferritine est supérieur à 1000 mg/L sur deux contrôles. (38)

- Echange transfusionnel :

La technique automatisée est un échange par aphérèse ou échange érythrocytaire permettant de remplacer volume à volume les globules soustraits. Le risque d'accumulation de fer est donc minimisé. De plus, du fait qu'il soit isovolémique, il est parfaitement toléré. D'importants volumes de globules rouges peuvent être traités. Cependant, il faut veiller à ne jamais dépasser 10g/dL d'hémoglobine car une crise vaso-occlusive pourrait alors apparaître par hyperviscosité. (39)

Bilan de cette technique :

Les problèmes majoritairement rencontrés lors de transfusions sont la surcharge en fer et les réactions hémolytiques post-transfusionnelles. (40)

Elle reste cependant une technique majeure dans la prise en charge des complications chez le patient drépanocytaire.

2. L'hydroxyurée

a) Généralités

L'hydroxyurée, ou hydroxycarbamide, a été synthétisée au XIX^{ème} siècle mais son indication pour les leucémies n'a été développée qu'au cours des années 1960. Elle diffère de l'urée par la présence d'un hydroxyle sur l'un des atomes d'azote.

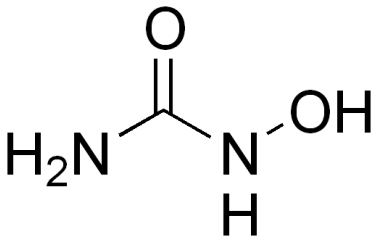


Figure 26 : L'hydroxyurée

Cet antinéoplasique est utilisé depuis de nombreuses années en hématologie et n'a reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) qu'en juillet 2007, dans l'indication de prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes et du syndrome thoracique aigu chez l'adulte et l'enfant de plus de deux ans, sous le nom de Siklos®. (41)

L'Hydréa®, ayant aussi comme principe actif l'hydroxycarbamide, est parfois prescrite hors AMM : cette utilisation est prescrite dans la drépanocytose depuis plus de 10 ans et a fait l'objet de recommandations de la HAS en 2005. (42) La prescription hors AMM de l'Hydréa® a d'ailleurs impacté en 2007 le laboratoire Addmedica, fabricant du Siklos®, entraînant d'une part un retard de commercialisation de son produit en France et d'autre part un ASMR rendu mineur, soit niveau IV (faible taux de prise en charge). Notons que le Siklos® est 18 fois plus cher à dosage équivalent que l'Hydréa®. Ces prescriptions encore réalisées actuellement peuvent s'expliquer pour différentes raisons : des patients peuvent mieux supporter l'Hydréa® en raison d'excipients différents, un refus des patients de modifier leurs traitements d'Hydréa® (commencés avant l'arrivée du Siklos®) …

b) Règles de prescription

Le Siklos® est soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en hématologie, en pédiatrie ou en médecine interne. Le renouvellement de la prescription peut être réalisé par le médecin traitant.

c) Dosages

Il existe deux dosages :

Le Siklos®	
	
Comprimé pelliculé blanc, de forme oblongue, marqué par une entaille sur chaque face. Chaque demi-comprimé est gravé d'un « H » sur une face. Chaque comprimé contient 100 mg d'hydroxycarbamide et peut être divisé en deux parties égales de 50 mg. Siklos® 100 mg est présenté en flacon plastique contenant 60 comprimés.	Comprimé pelliculé blanc, de forme oblongue, marqué par trois entailles sur chaque face. Chaque quart de comprimé est gravé d'un « T » sur une face. Chaque comprimé contient 1000 mg d'hydroxycarbamide et peut être divisé en quatre parts égales de 250 mg. Siklos® 1000 mg est présenté en flacon plastique contenant 30 comprimés.

La posologie est basée sur le poids corporel du patient. La dose initiale d'hydroxycarbamide est de 15 mg/kg par jour et la dose habituelle est comprise entre 15 et 30 mg/kg par jour. Dans des circonstances exceptionnelles, une dose maximale de 35 mg/kg par jour peut être justifiée sous étroite surveillance hématologique. La dose de Siklos® doit être maintenue aussi longtemps que le patient présente une réponse, clinique ou hématologique, au traitement. Cette réponse peut par exemple être une augmentation de l'hémoglobine F (HbF), du volume globulaire moyen (VGM), ou l'absence de neutropénie. Cependant, en cas de non-réponse, se traduisant par la réapparition des crises ou par l'absence de diminution de la fréquence des crises, la dose quotidienne peut être augmentée par paliers de 2,5 à 5 mg/kg par jour en utilisant la formulation la mieux adaptée.

Des études antérieures ont montré l'efficacité biologique et clinique de l'hydroxyurée lorsqu'elle est augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée, mais les données des essais

contrôlés qui comparent directement les effets font défaut. Les dernières recherches au sujet du dosage du Siklos® ont montré que, sans insuffisance rénale, il ne fallait pas avoir peur d'augmenter les doses. La fenêtre thérapeutique documentée est étroite. (43) Une étude, basée sur une stratégie de randomisation prospective en double aveugle, a été réalisée récemment et publiée en juin 2020. Elle se base sur des valeurs cliniquement significatives de différentes hémoglobines, dont l'hémoglobine fœtale, et également sur des résultats cliniques importants tels les événements indésirables liés à la drépanocytose, les interventions médicales et les effets toxiques limitant la dose en laboratoire. Après 18 mois de réalisation de cette étude, le comité de surveillance des données et de la sécurité a recommandé l'arrêt de l'essai pour des raisons de sécurité et d'éthique, et après avoir noté en particulier une diminution significative des complications cliniques chez les enfants du groupe ayant reçu une augmentation du dosage, sans que celle-ci fasse augmenter les effets toxiques. En effet, à la clôture de l'essai, un pourcentage significativement plus important d'enfants avait atteint le seuil de critère de jugement principal dans le groupe avec « augmentation de dosage » par rapport au groupe à « dose fixe ». Le nombre d'événements indésirables liés à la drépanocytose (y compris les CVO et les cas de STA ou de pneumonie), ainsi que le nombre de transfusions et d'hospitalisations, étaient inférieurs de plus de 50 % chez les enfants avec un « dosage augmenté » par rapport à ceux du groupe à « dose fixe », et cela, avec des profils de sécurité et de toxicité similaires. Les avantages cliniques supplémentaires sont à mettre en parallèle avec les effets toxiques plus importants encourus et une nécessité de surveillance fréquente de la NFS. Cette étude met aussi en avant la difficulté de la réalisation de tests de laboratoire de façon périodique dans certains pays à faibles ressources (comme l'Afrique subsaharienne). (44) Les dosages des médicaments selon le poids ou la tranche d'âge sont plus accessibles et attractifs pour les pays à ressources limitées. Il est donc possible de déduire de cette étude que l'augmentation de la dose d'hydroxyurée est sûre et offre des avantages cliniques considérables. De plus, l'absence d'effets toxiques supplémentaires laisse à penser qu'une surveillance périodique de tous les 2 à 3 mois serait suffisante. Il ne faut néanmoins pas négliger les risques d'infertilité ou de tératogénicité liés à une exposition prolongée à l'hydroxyurée. Cependant, les données existantes sur le suivi à long terme des patients recevant de l'hydroxyurée suggèrent que ces risques sont plus théoriques que réels.

d) Les modes d'action du Siklos®

Les modes d'action du Siklos® et les bénéfices de l'hydroxycarbamide dans la drépanocytose se définissent en cinq points (figure 28) :

- Dans un premier temps, il y a une induction d'HbF. Il y a donc un recrutement de progéniteurs érythroïdes avec des niveaux d'HbF élevés. L'HbF inhibe la polymérisation de l'HbS et donc la falciformation des globules rouges (figure 27).

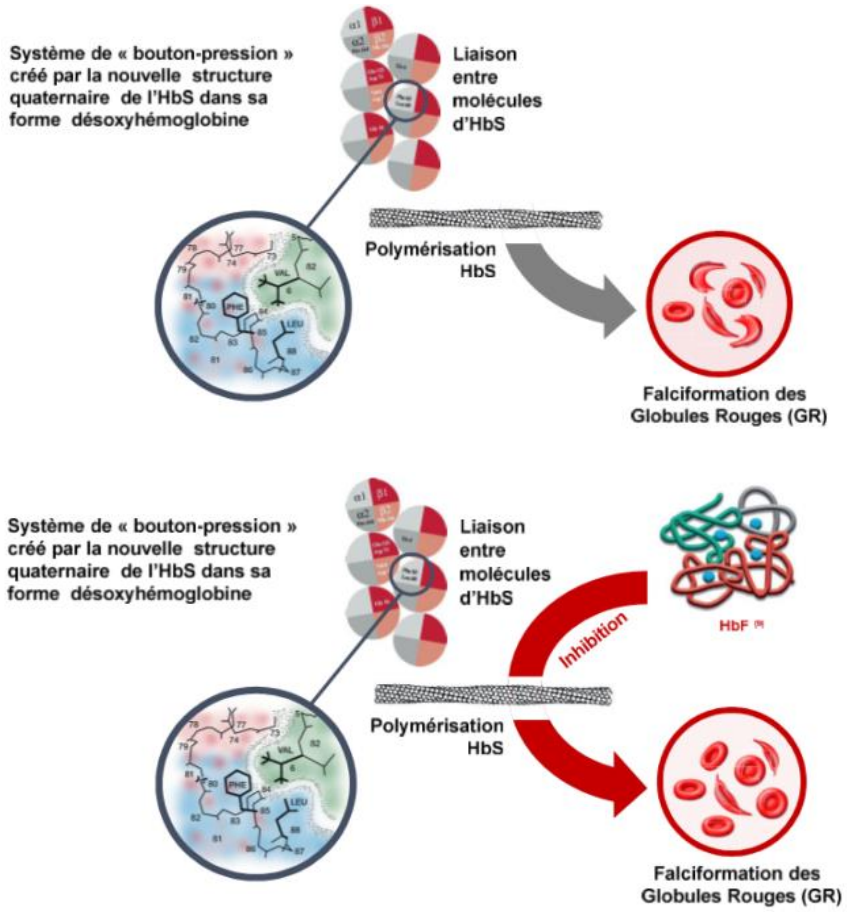


Figure 27 : Induction d'HbF

- Dans un second temps, une myélosuppression intervient, entraînant la réduction de la production de plaquettes mais aussi de polynucléaires neutrophiles par la moelle osseuse et une diminution de la production des médiateurs pro-inflammatoires.

- Troisièmement, une réduction des interactions avec l'endothélium intervient à trois niveaux : Un premier impact sur les globules rouges et réticulocytes. En deuxième, sur l'endothélium avec une modification de l'expression des récepteurs membranaires et de leurs fonctionnalités. Et en troisième, sur les polynucléaires neutrophiles : une diminution du nombre de neutrophiles circulant et de leur adhésivité, impliqués dans la vaso-occlusion.
- Quatrièmement, une augmentation des qualités rhéologiques des globules rouges a lieu : une augmentation de la déformabilité, une diminution des molécules d'adhésion présentes dans les membranes lipidiques, une hydratation des globules, une réduction de la densité et de l'hémolyse et en conséquence, une augmentation de l'hémoglobine totale.
- Et enfin cinquièmement, l'hydroxycarbamide utilisée dans le traitement de la drépanocytose est un donneur local de monoxyde d'azote (NO), celui-ci entraînant une vasodilatation et une réduction de l'activation des plaquettes.

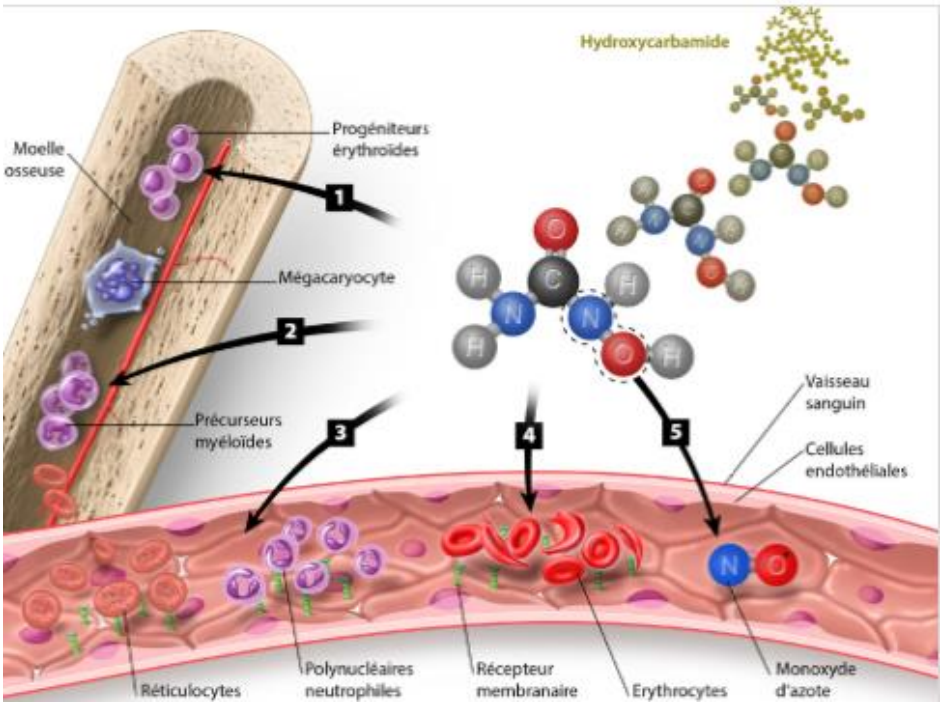


Figure 28 : Les modes d'action du Siklos® (d'après Addmedica)

Des facteurs prédictifs de réponse à l'hydroxycarbamide existent : il est nécessaire de vérifier avant le traitement si le taux d'HbF et si le nombre de polynucléaires neutrophiles du patient sont élevés.

e) Indications et populations cibles

Comme vu précédemment, l'hydroxyurée augmente le taux d'HbF dans le globule rouge drépanocytaire et joue ainsi le rôle de protecteur contre les effets de l'HbS. Ce traitement intervient dans la prévention des crises vaso-occlusives, des syndromes thoraciques aigus et du priapisme. C'est par conséquent un traitement à visée symptomatique Et l'efficacité de ce médicament est analysable selon différents paramètres : la diminution du nombre de CVO et l'intensité de l'hémolyse, mais aussi l'amélioration de l'état général, et enfin l'augmentation de la concentration en hémoglobine, du VGM et du pourcentage d'HbF.

La population cible de ce traitement correspond aux drépanocytaires symptomatiques ayant des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes y compris celles du syndrome thoracique aigu (en particulier en cas de survenue de plus de 3 CVO hospitalisées par an et/ou plus de 2 STA). Ce traitement serait efficace, aussi bien dans la forme homozygote que dans la forme hétérozygote S bêta thalassémique. (45)

Le nombre de jours hospitalisés serait significativement réduit lors de l'hospitalisation (on passe en moyenne de 29 à 3 jours avec la prise de Siklos®). (46)

f) Estimation du nombre de patients utilisant le Siklos® en France

La prévalence précise de la drépanocytose en France n'est pas disponible. Cependant, ce traitement étant destiné aux drépanocytoses sévères, la prévalence peut être approchée à partir des chiffres de l'ALD, dans la section consultable en ligne : « syndromes drépanocytaires majeurs » (SDM). (47) En 2016, cela représente 12 610 patients, soit une prévalence de 2,1.

Sachant que les données de la CNAMTS couvrent 88 % de la population française, nous pouvons estimer à environ 14 330 le nombre de personnes atteintes de SDM en 2016. D'après une étude de cohorte rétrospective française, 17 % des patients correspondent aux indications du Siklos® parmi les drépanocytaires. Ce qui représente entre 2400 et 2500 patients. Cette constatation met donc en évidence l'importance pour le pharmacien de connaître ce traitement. (48)

g) Principaux effets indésirables

D'après le Vidal, la tolérance de l'hydroxycarbamide a été évaluée lors d'étude rétrospective à partir d'une cohorte de 123 adultes suivis durant 13 ans et d'une cohorte de 352 adolescents et enfants âgés de plus de deux ans et dont la période de suivi a pu aller jusqu'à 12 ans. La myélosuppression avec neutropénie est la réaction indésirable la plus souvent rencontrée. Les affections hématologiques suivantes sont les plus fréquemment observées : affections du système nerveux (avec céphalées et vertiges), atteintes vasculaires (comme des hémorragies), altérations de la peau et du tissu sous-cutané, affections des organes de reproduction et du sein (oligospermie, azoospermie et aménorrhée).

Cette chimiothérapie présente des zones d'ombre, en particulier sur les risques inconnus de leucémogenèse ou de cancérogénèse et sur la fertilité ultérieure des garçons (une oligospermie et azoospermie réversibles sont fréquemment observées chez l'homme et une altération de la fertilité est observée chez les rats mâles). Concernant les femmes en âge de procréer, ce traitement est contre-indiqué chez la mère allaitante et à éviter chez la femme enceinte (tératogène chez les rates).Une contraception adaptée doit être systématiquement mise en place. La prescription est quant à elle discutée au cours du premier voir même du second trimestre de grossesse

3. La prévention des infections bactériennes

La prévention est centrée sur les infections à *Streptococcus pneumoniae*. Cette bactérie invasive, colonisant le nasopharynx, surtout chez les enfants, est à l'origine de pneumonie, méningite, septicémie… On recense environ 1 million de décès par an dans la population générale. (49) Chez les sujets drépanocytaires, le risque accru d'infection est classiquement expliqué par une asplénie fonctionnelle, cette dernière tant provoquée par de multiples thromboses affectant la rate et par une agrégation des hématies dans les capillaires en raison de leur non-déformabilité et de leur falciformation.

Chez l'enfant, la prophylaxie se réalise par la vaccination et l'antibiothérapie. La vaccination n'est pas suffisante pour les patients drépanocytaires en raison de leur asplénie fonctionnelle et du déficit du complément dont ils souffrent. Néanmoins, l'utilisation de vaccins de plus en plus polyvalents dans la population générale (Pneumo-23®) a permis une diminution importante de la morbidité et de la mortalité. Il en est de

même pour le méningocoque (ou *Neisseria meningitidis*) classiquement responsable d'un risque infectieux accru chez les patients hypo- ou asplèniques : la vaccination contre les infections invasives à méningocoques est recommandée pour les enfants ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle. La protection vaccinale doit être aussi à jour pour les autres vaccins (diphtérie, tétanos, poliomyélite, *Haemophilus influenzae* de type B, ROR, tuberculose, hépatite B…). L'antibiothérapie par la pénicilline V (Oracilline®) peut se faire jusqu'à 5 ans chez les patients de génotype SC et peut être plus longue chez les patients homozygotes. La posologie est de 100 000 UI/kg/jour pour les enfants pesant jusqu'à 10 kg, puis 50 000 UI/kg pour les enfants de 10 à 40 kg (en 2 prises par jour). (50)

4. La splénectomie

La splénectomie est une intervention chirurgicale visant à retirer la rate. Elle ne peut être réalisée qu'après l'âge de 5 ans en raison des risques d'infection pneumococcique. La rate étant l'organe de destruction des globules rouges, la lignée érythrocytaire et le taux d'hémoglobine augmentent à la suite de l'intervention. Ces deux paramètres constituent une bonne indication de la splénectomie au cours de la drépanocytose. (51)

III. De nouvelles thérapeutiques

Plusieurs approches thérapeutiques ont vu récemment le jour dans le but de prévenir la morbidité de la maladie. Ces thérapies cherchent à atténuer la gravité de la maladie en interférant avec différentes facettes de la physiopathologie de la drépanocytose. (52) (53)

1. Crizanlizumab (ADAKVEO®), Novartis

Ce nouveau traitement, utilisé aux Etats-Unis, a reçu l'autorisation de l'Agence américaine du médicament (FDA) pour les patients états-uniens de plus de seize ans, atteints de drépanocytose. La commission européenne a elle aussi autorisé ce médicament avec les mêmes indications le 30 octobre 2020, mais Adakveo® n'est, à ce jour, pas commercialisé en France car les négociations entre le laboratoire qui produit ce médicament et les autorités sanitaires françaises sont en cours afin de définir un prix et des modalités de prise en charge par l'assurance maladie. Cependant, certains patients peuvent déjà bénéficier d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), sous certaines conditions et sur demande par le médecin spécialiste de la drépanocytose, et avoir ainsi accès au traitement.

Le crizanlizumab agit sur les anticorps monoclonaux ciblés contre la P-sélectine. (54) La P-sélectine favorise l'agglutination des cellules du sang entraînant les CVO.

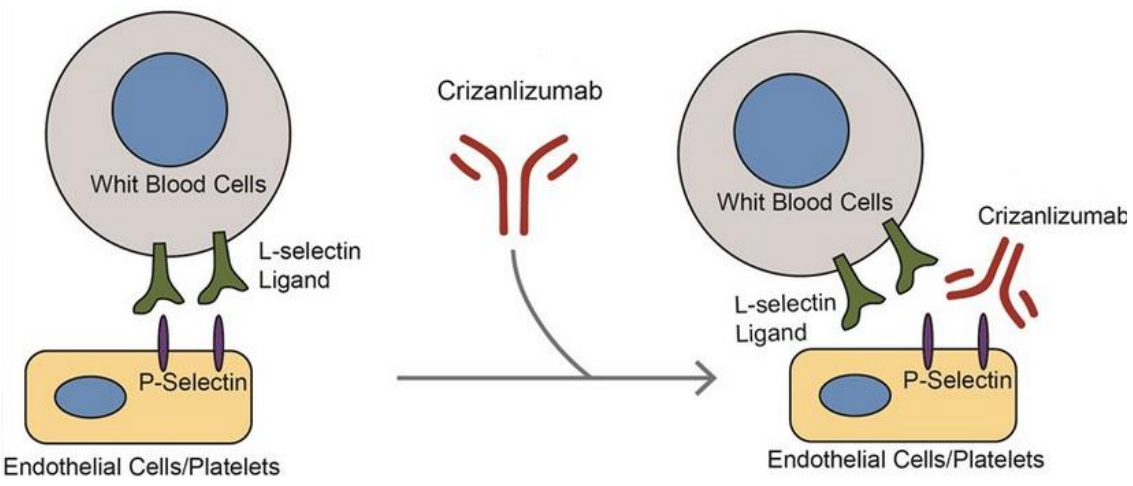


Figure 29 : Mécanisme d'action du crizanlizumab

L'Adakveo®, de par son indication dans la prévention des CVO, est le premier traitement susceptible, depuis plus de dix ans, d'être accepté sur le marché. (55) Le crizanlizumab avec deux injections à 15 jours d'intervalle puis une injection toutes les 4 semaines sembleraient peut-être une solution à l'amélioration de l'observance des patients trouvant contraignant la prise journalière de Siklos®



Figure 30 : ADAKVEO®, crizanlizumab

2. Voxelotor (OXBRYTA®), GBT

Il s'agit d'un nouveau traitement. L'autorisation, accordée en novembre 2019, a fait l'objet d'une procédure accélérée par la FDA. L'Agence européenne des médicaments a accepté la demande d'autorisation de mise sur le marché de GBT (*Global Blood Therapeutics*) pour Oxbryta® (voxelotor) en Janvier 2021.

Ce médicament est destiné au traitement de l'anémie hémolytique dans la drépanocytose,

L'Oxbryta® est préconisé pour les patients âgés de douze ans et plus. Il cible la cause profonde de la maladie : en se liant à l'hémoglobine mutée afin d'en augmenter l'affinité pour l'oxygène, il empêche l'hémoglobine de s'agréger. C'est donc un inhibiteur de la polymérisation de l'hémoglobine S désoxygénée. (56)

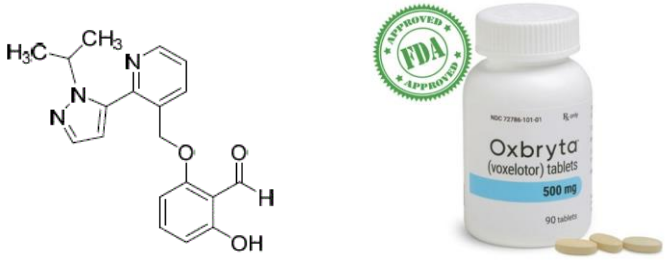


Figure 31 : OXBRYTA®, voxelotor

3. Hydroxycarbamide (XROMI®), Nova Laboratories Ireland Limited

Son indication est la prévention des CVO chez les individus de deux ans et plus. C'est un « médicament hybride », c'est-à-dire qu'il contient la même substance active qu'un médicament de référence, le Siklos®, mais sous une forme liquide. L'EMA a donné son autorisation en juillet 2019.



Figure 32 : XROMI®, hydroxycarbamide (57)

4. Thérapie génique par *CRISPR associated protein 9* (Cas9)

CRISPR est l'acronyme de « *Clustered*, *Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* ».

Cas9 a été découvert en 2012 par une Française : Emmanuelle Charpentier. En collaboration avec l'Américaine Jennifer Doudna, elle a mis au point des ciseaux constitués d'un brin d'ARN contenant une séquence se fixant sur l'ADN à un endroit précis. Cas9, endonucléase (enzyme), coupe ensuite l'ADN formant deux ADN actifs pour chaque brin de la double hélice. Le système permet d'inactiver un gène, de le remplacer ou de modifier son expression. Cette technique est donc novatrice et révolutionnaire. (58)

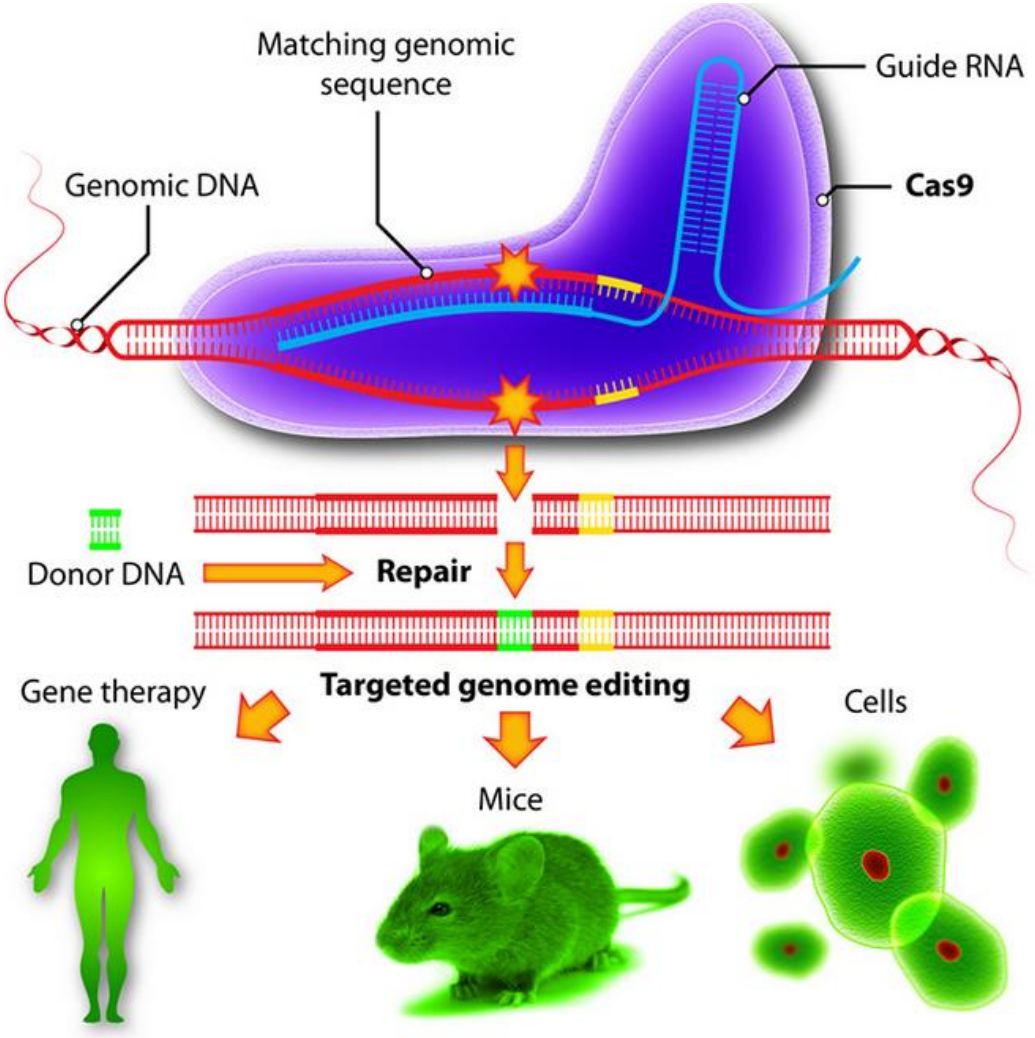


Figure 33 : *CRISPR associated protein 9* (Cas9)

Le kit de modification (ou « editing » en anglais) contient un ARN « guide » (en bleu sur le schéma ci-dessus) reconnaissant une séquence bien précise du génome (en rouge avec l'étoile jaune) ; il transporte avec lui et ainsi guide, d'où son nom, le ciseau moléculaire Cas9 (la grosse protéine en

mauve) à l'endroit ciblé. Une fois coupé, l'ADN peut être réparé ou modifié par insertion d'un fragment d'ADN approprié. (59)

Le blocage de la production à l'âge adulte de la globine gamma vient de la modification d'un nucléotide de la chaîne d'ADN dans le gène contenant les informations nécessaires à sa production. Or la suppression de cette modification, par l'intervention des « ciseaux génétiques » *CRISPR*-Cas9, réactiverait la synthèse de globine gamma et corrigerait le phénotype drépanocytaire dans les cellules.

IV. Phytothérapie

1. Généralités

Comme vu précédemment, cette pathologie touche beaucoup de pays en voie de développement. Or, les molécules comme le Siklos®, la thérapie génique, etc., sont souvent inaccessibles financièrement pour les populations concernées de ces zones à risque. De ce fait, les populations cherchant à se soigner malgré tout, elles ont développé des « traitements » à base des plantes disponibles autour d'elle. L'utilisation de tisanes naturelles est donc couramment réalisée pour tenter, dans la mesure du possible, de pallier aux crises douloureuses. Ces thérapeutiques ont le mérite d'exister, mais sont cependant absolument non comparables avec les médicaments décrits précédemment et utilisés en France. Nous allons essayer de montrer succinctement dans cette partie les thérapeutiques traditionnelles existantes et d'appréhender sur le plan scientifique et méthodologique la valeur des études qui leur ont été accordées. En préambule, nous pouvons dire dès à présent que le principal reproche qui peut leur être adressé est leur caractère essentiellement empirique, le fait qu'elles n'aient été réalisées qu'*in vitro* pour la plupart, et enfin, qu'elles sont généralement anciennes.

Plus de 75 plantes médicinales ont été recensées en République démocratique du Congo (RDC) montrant une activité antidrépanocytaire *in vitro* (dans les sous-parties qui suivent, nous décrirons les mécanismes d'action éventuels et supposés de quelques-unes de ces plantes ainsi que les façons de les utiliser).

La recherche d'une activité antifalcémiante est le point commun de l'ensemble des plantes utilisées en Afrique. Une étude a été réalisée de 2012 à 2014 dans le but de montrer, que,

d'un point de vue de pharmacognosie, les anthocyanes et les triterpénoïdes seraient responsables de l'activité antidrépanocytaire de cinquante-trois plantes. (60)

En 2007, un combiné de plusieurs molécules identifiées par un chercheur béninois avait été breveté et par la suite fortement controversé par la communauté internationale. Il s'agissait du premier brevet accordé à un chercheur d'origine africaine par l'Institut français de la propriété industrielle (INPI), et le médicament concerné était le VK 500, contenant 500mg de différents extraits de plantes dont *Fagara zanthoxyloides*, qui permettrait de renforcer le système immunitaire. Le conditionnel est à utiliser en raison d'une méthodologie scientifique non respectée (selon les normes européennes). Il en est de même pour le médicament, très peu onéreux, fabriqué depuis 2010 : le Faca®, composé des extraits de deux plantes : le pommier de Sodome (*Calotropis procera*) et le fagara jaune (*Fagara zanthoxyloides*). Une étude de décembre 2018 (61), ne montrant pas d'effet significatif au Faca®, il est donc impossible de prouver actuellement ses éventuels effets thérapeutiques .

Deux autres médicaments à base de plantes existent également : le Niprisan®, fabriqué depuis 2001 (62) et le Ciklavit® (63). Mais encore une fois, aucun bénéfice systématique n'a pu être montré jusqu'à présent, et les études empiriques précédemment citées ne sont pas été avérées scientifiquement. Ainsi, dans une étude sur le Ciklavit® datant de 2020 (64), aucune conclusion sur son efficacité n'a pu être produite.

2. Le pois de bois d'Angole, *Cajanus cajan* (L.) Huth, (Fabacées)

Le pois de bois (ou pois d'Angole) est fréquemment utilisé dans les recettes traditionnelles guadeloupéennes (mais aussi africaines). On a montré *in vitro*, que son extrait aqueux faisait baisser le taux de drépanocytes d'environ 50 % après trente minutes de contact avec les globules rouges. (65) Une autre étude a montré, qu'*in vitro*, la proportion de cellules en faucille était diminuée de 50 %. (66) Ekeke *et al.* avait évoqué auparavant que c'est la grande proportion d'acides aminés, en particulier la phénylalanine (26,3 %), présente dans les graines de *Cajanus cajan* qui était à responsable de l'activité antifalcemiante. (67)

La partie active de la plante serait la graine. Différentes théories sur le mécanisme d'action existent mais restent à définir plus précisément. L'une des théories évoquées s'appuie sur la présence de 785 mg d'isoleucine (acide aminé essentiel) par 100 grammes de partie

comestible dans les graines mûres. Or l'isoleucine est connue pour avoir la capacité de diminuer l'agrégation des hématies falciformes. Cette baisse d'agrégation aboutirait à une diminution des crises douloureuses, mais, en l'état actuel de la recherche, il est prématuré de confirmer ce mécanisme qui reste à expérimenter. (68) (69)

3. Le fagarier, *Fagara zanthoxyloides* (Rutacées)

Le fagarier (*Fagara zanthoxyloides*) est un petit arbre du Sénégal, d'une hauteur de 7 à 10 mètres. Ce sont ses racines, à l'odeur parfumée, qui sont utilisées traditionnellement en raison de leur action inhibitrice de l'hémolyse des globules rouges par l'acide hydroxyméthylbenzoïque et le zanthoxylol. Le professeur nigérian M. Sofowora, a observé que le sang, en contact avec les extraits de racines, restait rouge, ce qui lui a permis de repérer les propriétés antihémolytiques de ces racines et d'en conclure, un peu rapidement peut-être, à leurs vertus antidrépanocytaires. Voici la posologie, telle qu'indiquée dans l'ouvrage du professeur Sofowora, qui permettrait cette inhibition (70) : 100 g de racines dans 100 ml d'eau, après macération, 5 millilitres 3 fois par jour, ou 1 g de poudre 3 fois par jour pendant 5 jours.

4. *Morinda lucida* Benth. (Rubiacées)

In vitro, cette plante a montré son activité antidrépanocytaire (71). Les anthocyanes, présents dans ce *Morinda*, sont à l'origine des résultats positifs.

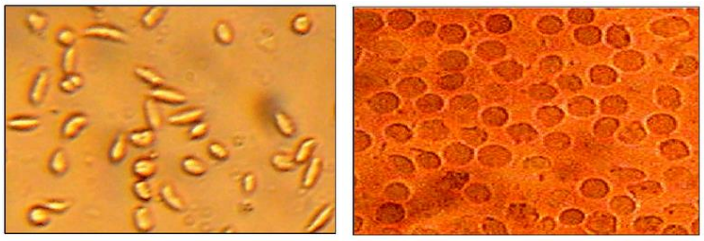


Figure 34 : Images montrant l'activité des anthocyanes, extraits de *Morinda ludica* sur la falciformation des cellules lors de la drépanocytose.
A gauche : Cellules non traitées (Control) (x500)
A droite : Cellules traitées avec 39,06 µg/ml d'extraits de *Morinda lucida* (EtOH) (x500) (72)

Cette étude met en avant, toujours de façon *in vitro*, l'importance de la concentration et donc de l'effet « dose-dépendant » de l'anthocyanine sur la normalisation des cellules falciformes. Cette normalisation augmente avec la concentration d'extrait de *Morinda*

lucida et atteint un plateau avec une concentration de 0,195 µg/ml, comme on le voit sur la figure 35 ci-dessous :

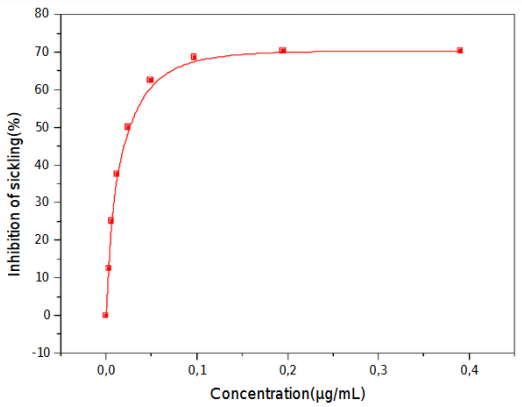


Figure 35 : L'effet « concentration-dépendant » des extraits d'anthocyane de *Morinda lucida* sur des cellules drépanocytaires (72)

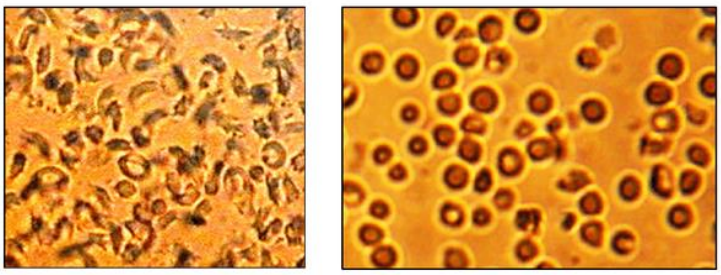


Figure 36 : Morphologie de sang traité avec 0,195 µg/mL d'alcaloïdes quelconques (à gauche) et d'extraits d'anthocyane de *Morinda lucida* (à droite) (x500) (72)

Ces cellules sanguines morphologiques SS ont été observées dans des conditions hypoxiques, c'est-à-dire après désoxygénation de l'hémoglobine. Comme on peut le voir sur les images ci-dessus, une normalisation des érythrocytes du sang SS échantillon traité avec de l'extrait d'EtOH et des extraits d'anthocyanes (figure 36, à droite) de *Morinda lucida* indique l'impact de l'extrait sur la maladie des globules rouges tandis que les extraits d'alcaloïdes (figure 36, à gauche) n'ont montré aucune activité. Les globules rouges passent donc de la forme falciforme à des cellules normales biconcaves lorsqu'ils sont en contact de l'extrait de *Morinda lucida*. Ces valeurs concordent avec les valeurs précédemment rapportées. (73) (72)

Les anthocyanes agiraient comme de puissants antioxydants aidant à protéger les cellules des radicaux libres. Les effets supposés sur la santé des anthocyanes chez l'Homme sont en lien avec leurs effets positifs sur les parois des vaisseaux sanguins. (71) L'activité

antioxydante des anthocyanes est principalement due à leur rôle d'agents réducteurs, c'est-à-dire à la fois de donneurs d'hydrogène et de capteurs d'oxygène singulet. De plus, ils ont un potentiel de chélation des métaux.

La capacité des extraits d'anthocyanes d'inverser les événements pathologiques conduisant à la falciformation des globules rouges sous faible tension d'oxygène, peut représenter une explication rationnelle de l'utilisation de cette plante dans la prise en charge de la drépanocytose par les médecins traditionnels congolais.
Ces avancées médicales restent cependant réduites à l'analyse *in vitro*, et les études présentées ne prouvent en rien l'efficacité dans un potentiel traitement drépanocytaire. Depuis 2008, aucune autre étude méthodique et rationnelle n'a été réalisée.

5. *Ocimum canum* (Lamiacées)

Comme pour le *Morinda lucida* Benth., on a montré *in vitro* que les anthocyanes présents dans les feuilles de basilic *canum*, originaire d'Afrique tropicale et d'Asie, ont un effet de normalisation des drépanocytes (74). Ici encore, l'impact positif sur les cellules falciformes augmenterait avec la concentration d'extrait d'anthocyanes pour atteindre une valeur constante à 15 µg/ml (avec un taux de normalisation de 88,5 %). Cette conclusion pourrait permettre d'expliquer l'utilisation de cette plante dans la médecine traditionnelle congolaise mais des études supplémentaires, non existantes à ce jour, seraient à développer.

6. *Morinda lucida* Benth. (Rubiacées) et *Newbouldia laevis* P. Beauv. (Bignoniacées)

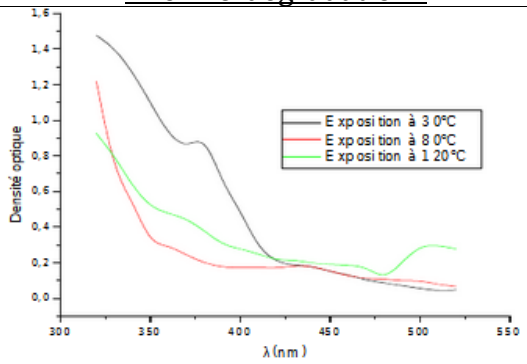
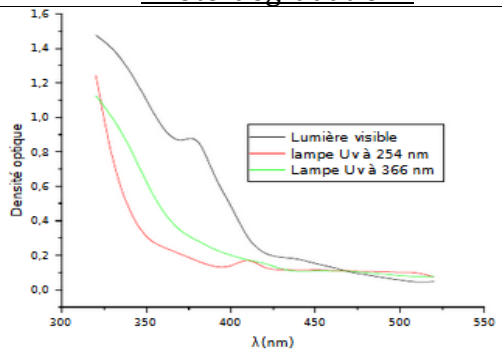
Le traitement traditionnellement utilisé au Togo est la décoction de *M. lucida* en curatif et, en préventif, une association de poudre d'écorce de racines de *N. laevis* et de *Zanthoxylum macrophyllum*. (75)

Il a été démontré que lorsque les hématies sont incubées en présence d'extraits végétaux et de métabisulfite de sodium 2 %, on observe à nouveau une diminution de concentration dose-dépendante du taux de cellules falciformes. Cette étude n'a pas été réalisée en conditions réelles : elle a cette fois pris comme témoin un sang incubé en présence de NaCl à 0,9 %. Le pourcentage de falciformation des hématies en présence des extraits semi-éthanoliques de *M. lucida* et de *N. laevis* est de 89 et 92 % (respectivement). Cette étude a

permis de démontrer un argument supplémentaire : il est possible d'utiliser le sang AS plutôt que SS (SS étant difficile à trouver) pour réaliser ce type d'analyse. Par ailleurs, le test de toxicité limite a montré une non-toxicité. Le DL50 serait supérieur à la dose administrée de 5 g/kg puisque aucun changement ni décès de rat n'a eu lieu. Le potentiel toxique à court et long terme reste cependant à évaluer.

7. *Centella asiatica* (Apaciacées), *Thomandersia hensii* (Thomandersiacées), et *Maesopsis eminii* (Rhamnacées) (76)

Ces trois plantes sont elles aussi supposées efficaces au niveau de la normalisation des érythrocytes falciformes. Une autre étude de 2014 a révélé la sensibilité des anthocyanes à la lumière UV et à la chaleur. Les pigments anthocyanes sont en effet instables lorsqu'ils sont soumis à ces deux paramètres.

Thermo-dégradation :	Photo-dégradation :
	
Figure 37 : Spectres des extraits d'anthocyanes à différentes températures (temps d'exposition : 5 heures) (76)	**Figure 38 : Spectres non dégradé et dégradé des extraits d'anthocyanes en fonction des rayons UV** (76)

Or, ces plantes sont généralement exposées au soleil et la décoction est préconisée comme moyen de préparation par les « tradipraticiens ». L'instabilité des anthocyanes pousse à conseiller de sécher les plantes à l'ombre et de ne pas les bouillir longtemps.

8. Conclusion sur ces analyses et études phyto-thérapeutiques

Les études réalisées ne le sont pour la plupart qu'*in vitro*. C'est pourquoi il est impensable de les comparer avec les médicaments précédemment évoqués dans cette thèse. Au vu des données disponibles, il ne peut être exclu que la consommation de ces plantes, lors d'une inaccessibilité aux soins, puisse avoir un léger impact sur la pathologie. Mais, des

études scientifiques avec des effectifs plus importants, en double aveugle notamment, n'existant pas, il est donc impossible de démontrer scientifiquement l'efficacité de ces plantes. De plus, les conditions d'utilisation ne conviennent pas, car malgré leurs caractéristiques thermolabiles et photosensibles, elles sont employées en décoction, après séchage au soleil.

Les données sont donc incertaines quant à l'efficacité ou aux effets nocifs des interventions pharmacologiques.

V. Le rôle du pharmacien

1. Réalisation d'un suivi

Le pharmacien peut s'assurer que la réalisation de bilans et qu'un suivi par des spécialistes (ophtalmologue, stomatologue, dentiste, etc., afin de prévenir les foyers infectieux…) sont bien effectifs. Il faut d'autre part garder à l'esprit que l'apparition soudaine d'une surdité, d'une perte de vision, d'un déficit moteur ou d'une sensibilité, etc., peuvent être en rapport avec un AVC ou une atteinte ischémique neurosensorielle.

La surveillance de la vaccination par le pharmacien d'officine peut aussi être réalisée à l'aide du dossier pharmaceutique (DP) et du dossier médical partagé (DMP). La vaccination antipneumococcique est recommandée. Encore plus que chez l'enfant sain, les vaccins ont une importance capitale chez le drépanocytaire. Les infections, en particulier à pneumocoque, sont l'une des causes majeures de complications graves (pneumonies, méningites) surtout pendant les premières années de la vie.

<u>Chez les enfants :</u>

Le *PREVENAR* 13 est recommandé selon le schéma 2 / 4 / 11 mois. Puis le *PNEUMOVAX* (23 valences) à 2 ans avec rappel tous les 5 ans.

<u>Chez les adultes :</u>

- Chez un adulte non antérieurement vacciné : primo-vaccination par une dose de *PREVENAR 13*, puis 2 mois après une dose de *PNEUMO 23* (ou *PNEUMOVAX*) ;
- Chez un adulte ayant déjà reçu une dose de *PNEUMO 23* ou *PNEUMOVAX*: injection de *PREVENAR 13* si la vaccination antérieure remonte à plus d'un an, et injection ultérieure du *PNEUMO 23* ou *PNEUMOVAX* à répéter dans un délai minimal de 5 ans ;

- Chez un adulte déjà vacciné par *PREVENAR 13*, et *PNEUMO 23* ou *PNEUMOVAX*, nouvelle injection de *PNEUMO 23* ou *PNEUMOVAX* dans un délai de 5 ans après la précédente injection.

Il est recommandé d'administrer le vaccin pneumococcique de préférence deux semaines au moins avant une splénectomie élective ou avant la mise en route d'une chimiothérapie ou de tout autre traitement immunosuppresseur. La revaccination peut être envisagée pour les personnes qui présentent un risque accru d'infection grave à pneumocoques et chez qui le vaccin pneumococcique a été administré plus de cinq ans auparavant, ou pour les personnes dont on sait que les titres d'anticorps pneumococciques diminuent rapidement. Pour certaines populations (par exemple les patients aspléniques) connues pour être à haut risque d'infections fatales à pneumocoques, une revaccination tous les 3 ans peut être envisagée.

Lors de déplacements, il est nécessaire de rappeler au patient l'importance d'emporter sa carte de groupe sanguin, son carnet de santé, un compte rendu de son état de santé ainsi que son carnet vaccinal. Il faudrait également préconiser la mise en place du DMP pour le patient tout en lui expliquant les avantages de ce dernier.

2. Les carences alimentaires

Les carences alimentaires sont fréquemment observées en raison de l'hypercatabolisme et de l'hémolyse chronique provoqués par la drépanocytose (77).

Des carences en folate sont fréquemment constatées, nécessitant une supplémentation quotidienne d'acide folique de 5 mg par jour (voir 10 mg chez les femmes enceintes ou en période de CVO). Cependant, un essai en double aveugle, contrôlé par placébo, et réalisé en 2018, a présenté des preuves mitigées : s'il reconnaissait en conclusion la « possibilité » qu'une supplémentation en acide folique augmente les taux sériques d'acide folique, il indiquait néanmoins que l'effet de la supplémentation sur l'anémie et tout autre symptôme d'anémie restait incertain (78).

D'autre part, les carences en vitamine D sont plus fréquentes chez les drépanocytaires que dans la population générale. Une carence profonde en 25-OH vitamine D3 (25-OH-D3) a été rapportée chez plus des deux tiers des adultes drépanocytaires. Associé à la prise de vitamine D en ampoule, des conseils d'exposition au soleil deux fois par semaine pendant

30 minutes peuvent être transmis au comptoir, ainsi qu'un rappel sur l'importance de manger des produits d'origine animale et gras afin de profiter de cette source de vitamine D, 20 % des besoins étant couverts par l'alimentation. (79) (80)

Concernant le calcium et le phosphore, il est nécessaire d'intervenir en conseillant des eaux riches en calcium, mais aussi certains aliments. Si ces apports sont impossibles à augmenter (par exemple en cas de surpoids), une cure de quelques mois de supplémentation calcique *per os* (500 mg/jour de carbonate de calcium ou autre) est à préconiser. (81)

Un rappel sur une alimentation équilibrée est donc nécessaire pour ces patients au vu des carences fréquemment observées. Des déficits en vitamines A (82), C, E (83) et en zinc (84) sont aussi très fréquents, en raison vraisemblablement de l'augmentation du stress oxydatif.

3. L'hydratation

Rappelons aussi aux patients de bien s'hydrater puisqu'un des facteurs de risque de CVO est la déshydratation. La fièvre, l'activité physique, la chaleur ambiante et les vols longs courriers nécessitent des apports en eau plus importants.

Une étude de 2012 (85) a comparé les changements de viscosité sanguine, d'hydratation, de température corporelle et de fréquence cardiaque entre un groupe de porteurs du trait drépanocytaire et un groupe témoin avant et après un match de football joué dans deux conditions : d'hydratation (*ad libitum*) et de déshydratation. Cette expérience a abouti à la conclusion que l'hydratation lors de l'exercice normalise l'hyperviscosité sanguine chez les porteurs de trait drépanocytaire.

L'eau du robinet est à recommander comme boisson de base. Sinon, il est préférable de consommer les eaux minérales riches en calcium (>150 mg/L) (sauf pour les patients atteints de lithiases rénales calciques). L'eau de Vichy (sauf en cas d'hypertension artérielle) est à préconiser en cas de crise, mais pas au quotidien, car elle possède une teneur trop importante en sel et une teneur trop insuffisante en calcium (86).

4. L'importance de bien manger

L'apport calorique et protidique doit fréquemment être augmenté du fait de l'hypercatabolisme : l'indice de masse corporelle (IMC) est souvent bas (87).

- Faire trois repas : petit déjeuner, déjeuner, dîner et un goûter.
- Penser à manger :
  - Fruits et légumes variés (salade, avocat, orange, etc) à chaque repas
  - Œufs (au moins 2 fois par semaine)
  - Lait, yaourt, fromages : si possible 1 à chaque repas
  - Fruits secs (sauf en cas d'insuffisance rénale sévère car ils apportent aussi beaucoup de potassium et en cas de surpoids car ils apportent beaucoup de calories).
- Boisson de base : eau du robinet ou une eau minérale riche en calcium (Hépar®, Contrex®, Vittel®…). Éviter les sodas et l'alcool, préférer les jus de fruits mais sans en abuser.

Figure 39 : Fiche de conseils diététiques, rédigée par la HAS, et destinée aux patients drépanocytaires

5. Les antalgiques

Une éducation sur les antalgiques doit être réalisée rapidement, et répétée, lors de la prise en charge à domicile du patient drépanocytaire dans le suivi des douleurs dues aux crises vaso-occlusives. Il faut préconiser du repos au calme et au chaud avec des antalgiques de palier I et II (un rappel est à faire sur les posologies et les moments de prises), ainsi qu'un apport hydrique important (2 à 3 litres d'eau et 0,5 litre d'eau de Vichy par jour, en évitant les sodas). Le patient doit aussi être capable d'évaluer les signes de gravité de sa pathologie. En raison d'un risque d'accoutumance, il est important en outre de veiller à la non prise systématique d'antalgiques (42).

6. Prise en charge psychologique

Un soutien psychologique peut par ailleurs être important au vu des désagréments de cette pathologie chronique entraînant des hospitalisations répétées dès le plus jeune âge. (42) La vie de famille, sociale et professionnelle/scolaire est parfois difficile à conduire en parallèle de sa pathologie. Une aide psychologique par différents intervenants est souvent à préconiser. Il existe des réseaux et associations comme le RoFSED (1) (88)(86) (qui accompagne les enfants drépanocytaires et leurs parents, avec des professionnels de santé et de l'enfance) et SOS Globi (regroupement d'associations de patients luttant contre

la drépanocytose et la thalassémie en France) qui permettent d'intervenir dans l'éducation thérapeutique du patient (ETP).

7. Prise en charge des ulcères cutanés

Pour soulager les ulcères cutanés, différentes crèmes sont proposées comme par exemple celles à base de zinc (hors AMM) (42) (89). Il est à conseiller aussi d'éviter les traumatismes des jambes pour prévenir les ulcères (42) (90). Une bonne hydratation et un évitement des œdèmes des membres inférieurs (OMI) font aussi partis des préconisations.

8. Prise en charge du priapisme

Le priapisme, étant une complication touchant les corps caverneux, peut rentrer dans le cadre des missions de conseil du pharmacien lorsqu'un patient l'évoque (91). En premier lieu, une orientation vers le médecin spécialiste est systématiquement nécessaire pour tout priapisme récidivant, mais une analyse médicamenteuse doit en outre être réalisée. Certains médicaments comme les alpha-bloquants, la clozapine, la testostérone, le sildénafil, le tamoxifène, l'oméprazole et la papavérine en augmentent le risque. La prévention et l'ETP sont des axes à ne pas négliger pour cette complication.

9. Être attentif au risque de l'atteinte rénale (92)

Comme vu précédemment, une complication fréquente est l'atteinte rénale. 40 % des patients présentent une macro-albuminurie à 40 ans et de 5 à 18 % souffrent d'insuffisance rénale (93). Le pharmacien a un rôle important à jouer dans cette complication, car il peut agir en prévention de facteurs aggravant, notamment la prise de médicaments néphrotoxiques et l'utilisation de produits de contraste.

10. Prise en charge de douleurs abdominales

Bien sûr, la constipation est très fréquente en raison de la prise d'antalgiques de palier II ainsi qu'aux immobilisations répétées. Mais d'autres causes peuvent intervenir, et il faut alors penser à orienter le patient vers un transfert médicalisé à l'hôpital si celui-ci vient se plaindre pour des douleurs abdominales ayant d'autres origines. Voir tableau ci-dessous.

Causes des douleurs abdominales
chez un patient adulte drépanocytaire

- Lithiase vésiculaire compliquée (cholécystite, angiocholite...)
- Pyélonéphrite aiguë
- Iléus réflexe en réaction à une vaso-occlusion rachidienne ou à la prise d'opioïdes
- Séquestration splénique ou hépatique
- Ulcère gastroduodénal (prise fréquente d'anti-inflammatoires non stéroïdiens)
- Pancréatite aiguë
- Insuffisance cardiaque droite
- Infections (virales, paludisme…)
- Autres causes de douleur abdominale non imputables à la drépanocytose notamment gynéco-obstétricales chez la femme,

Figure 40 : Causes des douleurs abdominales chez un patient adulte drépanocytaire

11. Les activités physiques et de loisirs (vacances)

Les activités physiques modérées et adaptées sont préconisées (toujours associées à une bonne hydratation) mais il convient d'éviter les efforts violents, les plongées en apnée, les séjours en altitude ainsi que les voyages en avion non pressurisé (au-dessus de 1500 mètres). L'altitude, par exemple, demande une adaptation rapide induite par une hypoxie d'altitude. Avant un départ, les différents professionnels de santé intervenant dans le suivi du patient doivent en être informés afin de valider le projet en fonction de la stabilité du traitement, et il est nécessaire que le patient parte avec l'ensemble de ses derniers comptes-rendus récents ainsi que la dernière ordonnance et éventuellement identifie des médecins référents dans le pays de destination. Le traitement de fond, comme pour tout traitement chronique, devra être emporté dans la cabine de l'avion.

Le vol doit être encadré. Des contre-indications existent :

	Situations cliniques	Conduites à tenir
Cardiovasculaire	Angor instable, insuffisance cardiaque non équilibrée	Tout épisode aigu (acte chirurgical, crise douloureuse sévère, infection...) datant de moins d'un mois non réévalué par le médecin référent est une contre-indication au vol aérien
	Infarctus du myocarde ou chirurgie cardiaque	
	Pose de stent ou angioplastie de moins de 3 jours	
Chirurgicale	Laparotomie ou cœlioscopie	Tout épisode aigu (acte chirurgical, crise douloureuse sévère, infection...) datant de moins d'un mois non réévalué par le médecin référent est une contre-indication au vol aérien
	Chirurgie thoracique datant de moins de 14 jours	
	Ophtalmologique ou corps étranger intra-oculaire ± injection de gaz intra-oculaire	
	Intervention neurochirurgicale	
	Fracture plâtrée	
	Amygdalectomie	
Hématologique	Anémie < 6 g/dL	La transfusion préventive sera discutée par le médecin référent
	Thrombophlébite active des membres inférieurs	Précautions particulières des anticoagulants en cas de Moya Moya
	Traitement anticoagulant non équilibré	
	Crise vaso-occlusive non compliquée de moins de 15 jours (traitement ambulatoire)	
Infectieuse	Maladie infectieuse évolutive	
Grossesse	Grossesse quel que soit le terme et après l'accouchement	
Neurologique	Accident vasculaire cérébral	
ORL	Sinusite, otite, vertiges, douleurs dentaires...	
Pédiatrique	Nourrisson < 18 mois	Mise à jour préalable des principaux vaccins
Pneumologique	Syndrome thoracique aigu	Tout épisode aigu (acte chirurgical, crise douloureuse sévère, infection...) datant de moins d'un mois non réévalué par le médecin référent est une contre-indication au vol aérien
	Insuffisance respiratoire chronique	
	Pneumothorax non drainé	
Psychiatrique	Syndrome de sevrage, maladie psychiatrique décompensée	
Plongée sous-marine	Accident de décompression datant de moins de 3 à 7 jours	La plongée est contre-indiquée dans la drépanocytose
	Plongée datant de moins de 24 heures	

D'après Santé des voyageurs sur des vols aériens de longue durée. Rôle du médecin traitant. Bull Acad Nat Med 2010;194:1045-69.

Figure 41 : Contre-indications au vol aérien au cours de la drépanocytose (42)

Le carnet de vaccination doit être à jour mais il faut aussi veiller aux vaccins spécifiques nécessaires pour certaines destinations. Il en est de même pour la mise en place d'un traitement de prévention du paludisme.

Malgré toutes ces précautions, l'hygrométrie, la température et la pression en oxygène sont des facteurs modifiés en cabine pouvant provoquer des symptômes connus de la drépanocytose, et notamment la CVO. Il sera nécessaire d'analyser avec le médecin s'il faut prévoir des chaussettes de contention et un traitement anticoagulant préventif contre l'immobilité pendant les vols de long courrier, ainsi que la possibilité d'une assistance respiratoire en cas de gêne.

12. Désir de grossesse

En cas de désir de grossesse, il faudra préconiser aux patientes d'en parler avec un spécialiste pour la mise en place d'un suivi. Lors de la délivrance du Siklos®, et en raison de sa tératogénicité, il est nécessaire de vérifier l'utilisation d'une contraception chez la femme en âge de procréer.

Les craintes liées au caractère génétique de cette pathologie sont fréquentes. Les femmes drépanocytaires sont directement orientées dans le circuit des grossesses pathologiques, et différents examens ont lieu tout au long de la grossesse. Dans ce cadre, et à nouveau, la prise en charge doit se faire de manière pluridisciplinaire (obstétricien, généticien, psychologue et spécialiste de la drépanocytose).

Un risque existe pour le fœtus, mais il y a aussi un risque pour la mère, d'augmentation de survenue de complications de la grossesse et d'une aggravation de symptomatologie de la drépanocytose.

Pour la suite de la vie de l'enfant, il est important d'expliquer le facteur génétique de cette pathologie. La plupart des enfants drépanocytaires naissent de deux parents porteurs sains, ignorant leur statut, ou qui n'ont pas été informés des modalités de transmission.

VI. L'éducation thérapeutique du patient (ETP)

1. Généralités sur l'ETP

L'ETP est, selon l'OMS, « un ensemble de pratiques visant à permettre au patient l'acquisition de compétences afin de pouvoir prendre en charge de manière active sa maladie, ses soins, sa surveillance en partenariat avec ses soignants ». Dans la loi HPST de 2009, c'est un droit reconnu du patient. C'est maintenant un élément essentiel dans nos pratiques. L'ETP peut être envisagée par les pharmaciens d'officine (94). Il s'adresse à

toute personne ayant une maladie chronique, quels que soient son âge, le type, le stade et l'évolution de sa maladie.

2. Les missions pouvant être mises en avant lors de l'ETP

L'éducation thérapeutique du patient pour les drépanocytaires pourrait être d'informer dans un premier temps sur les situations à risques de complications aiguës vaso-occlusives ou infectieuses (la grossesse, les voyages, certains traitements comme les corticoïdes), mais aussi d'aider à une prise de conscience précoce des complications (par exemple le priapisme, l'ostéonécrose, les évènements neurosensoriels) afin d'éviter des conséquences graves sur la qualité de vie (cécité, surdité, impuissance…).

Dans un second temps, une prise en charge du patient dans sa globalité et une organisation pluridisciplinaire sont nécessaires. Le but étant d'aider à devenir autonome, d'apporter un soutien sur le plan psychosocial, et ainsi que les patients abordent « au mieux » la maladie. De même, le côté socio-économique ne doit pas être oublié. Un programme personnalisé et des entretiens, individuels ou collectifs sur la maladie, peuvent être envisagés.

Enfin, dans un troisième temps, l'observance peut facilement être évaluée au comptoir en vérifiant la chronicité des 28 jours pour les patients venant renouveler leur ordonnance. La bonne observance des traitements médicaux par les patients, et notamment par ceux atteints de maladies chroniques, constitue un enjeu de santé publique majeur. Une adhésion au traitement et une implication du patient devenant « acteur » de son traitement sont deux choses importantes à vérifier pendant l'entretien. L'observance s'applique aux actes, aux traitements prescrits mais aussi aux comportements des personnes impliquées : posologie non respectée, arrêt prématuré de médicaments, prescription non renouvelée… L'information du patient sur sa maladie et la dédiabolisation des médicaments (en rassurant sur les effets indésirables lus sur la notice par exemple) sont les premiers pas d'une mise en place d'une bonne observance.

3. Conclusion sur l'ETP

Pour travailler avec les familles et les enfants malades, nous devons tenir compte des conditions sociales et culturelles dans lesquelles elles vivent, non pas comme si c'était un simple décor mais comme une véritable enveloppe d'éléments structurant leurs manières

d'être et de s'exprimer. La structure humaine se définit par ce qu'elle requiert, pour prendre forme et se développer, de contacts et de relations avec d'autres humains. Par ailleurs, la culture n'est pas totalement homogénéisante puisqu'à l'intérieur d'une même nation, il peut y avoir différentes formes culturelles selon les âges, les sexes, les métiers, etc.

Le RoFSED (1), créé en 2005, a beaucoup élargi le cadre de ses missions pour accompagner les parents d'enfants malades. Ce type de réseau serait à développer dans toutes les régions et pour tous les âges.

Une association dédiée à l'ETP pluridisciplinaire (dont des pharmaciens) a vu le jour en Ile-de-France, sur 11 sites hospitaliers : il s'agit de l'EVAD (Et vivre adulte avec la drépanocytose). Ce programme doit être un modèle d'initiative « pilote ».

PARTIE 3 : ETUDES

Les deux études réalisées pour cette thèse l'ont été sur des échantillons de populations très différents, aussi bien par le nombre que par la localisation géographique.

La première étude, concerne le patient drépanocytaire, a été réalisée en Guadeloupe et les patients ont répondu au questionnaire en ma présence A cela, plusieurs raisons : tout d'abord, il était non envisageable de le confier à des professionnels exerçant dans les services de drépanocytose de toute la France, étant déjà très demandés et même saturés, il n'était pas envisageable de les solliciter pour cela, ni probable qu'ils acceptent. De surcroît, mon lieu d'exercice professionnel (dix-neuf mois en Guadeloupe) a facilité un recueil important puisque cette zone géographique comporte une grande prévalence.

Concernant l'analyse des professionnels, nous aurions pu rester sur le même territoire que pour les patients et donc se cantonner à la Guadeloupe. Mais un état des lieux des connaissances professionnelles de la France entière me paraissait nécessaire : sectoriser encore cette pathologie s'avérait réducteur. L'utilisation d'un « google doc » a été tout à fait possible grâce au vocabulaire commun entre les différents professionnels et à une analyse identique de la pathologie.

Ces deux études seront analysées en parallèle car il me semble important de ne pas isoler l'un par rapport à l'autre : un professionnel de santé ne va pas sans ses patients.

I. Objectifs

1. Pourquoi évaluer l'observance ?

L'observance thérapeutique est une décision personnelle au patient : c'est lui qui décide de prendre ou non son traitement. Ces choix individuels ont des conséquences collectives, ce qui nous amène à nous poser des questions de droit, d'économie mais aussi nous interroge sur l'organisation de notre système de santé.

Voici le calcul à réaliser afin d'évaluer les coûts liés à la mauvaise observance (par pathologie) :

Population traitée
X
Proportion de patients non-observants
X
Différentiel de risque de présenter la complication considérée dans l'année entre patients observants et patients non-observants
X
Coût individuel de la complication considérée
=
Coût total

La notion d'observance est ancienne puisqu'Hippocrate l'évoquait déjà : « Le médecin doit savoir que les patients mentent souvent lorsqu'ils disent suivre leurs traitements» (95). Le terme anglo-saxon de l'observance est *compliance.* Une équipe de pédopsychiatrie ose formuler un parallèle entre ce terme et la complaisance, faisant donc intervenir la dimension affective que celle-ci comporte.

A partir des années 1970 jusque dans les années 2000, de nombreux travaux ont été réalisés sur ce sujet difficilement abordable : « perte de liberté » en 1990 d'après Schmitt, « question potentiellement subversive » sous la plume de Wright en 1993, « vérité pénible à dire ou difficile à entendre », « sujet embarrassant » d'après Alvin en 1997, « mauvais malade, mauvaise conscience » par Consoli en 1998. En 2003, l'OMS indique que la moitié des patients ne prennent pas correctement leurs traitements (96). En juin 2015, Marisol Touraine, Ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, ouvre un colloque sur le sujet s'intitulant « Observance, autonomie, responsabilité » (97). Elle rappelle que l'observance est une problématique actuelle et un enjeu de santé publique. Elle réaffirme aussi le « droit d'arrêter ses traitements » tout en soulignant les « conséquences financières liées au mésusage et au gaspillage » de ceux-ci. L'amélioration de l'observance pourrait être un investissement rentable afin d'éviter des dépenses excessives de santé, tout en améliorant la qualité de vie des patients atteints de pathologies chroniques (96).

Une étude antérieure sur la drépanocytose et l'observance a déjà été réalisée : une analyse médico-psychologique avait été effectuée en 2018 (98), . Dans notre travail, nous avons tenté de répondre à des objectifs supplémentaires à visée plus pharmaceutique et en interrogeant directement les patients.

2. Objectif

J'ai suivi une double approche dans ce travail : la première est d'analyser l'observance afin de permettre une prise en charge et un suivi adéquat, et la deuxième est d'établir un état des lieux des connaissances des pharmaciens d'officine en France (hexagonale et DOM).

II. Matériel et méthodes

1. Questionnaire destiné aux patients

a) Type d'étude

L'étude épidémiologique réalisée est analytique, non expérimentale et observationnelle. Elle a été effectuée à l'aide d'un questionnaire anonyme.

b) Echantillons

➢ (Annexe 1)

Pour effectuer notre étude concernant l'observance, nous avons suivi 69 patients, sélectionnés et volontaires, qui tous faisaient partie de ceux venant aux rendez-vous prévus dans leur prise en charge dans le service de drépanocytose du CHU de Guadeloupe. Au vu de la crise sanitaire (Covid 19), il a fallu s'adapter pour minimiser les contacts. Un suivi régulier dans ce centre spécialisé est proposé à ces patients, dans le but de diminuer la fréquence ou de minorer la gravité des complications. Le questionnaire soumis à ces patients se divisait en quatre parties majeures :

- Dans un premier temps, les généralités sur le patient : à la fois pour le connaître mais aussi pour le rassurer avec des questions très ouvertes
- En deuxième lieu, des questions sur ses connaissances de la maladie
- En troisième lieu, des questions sur la prise en charge des symptômes et complications
- Et enfin, des questions sur l'observance : le sujet principal de ce questionnaire.

Les questions étant souvent ouvertes, les remarques et suggestions des patients vis-à-vis de leur pathologie sont donc fréquentes. Ils ont été plutôt satisfaits dans l'ensemble d'avoir une oreille attentive à leurs problématiques mais ce questionnaire a aussi parfois soulevé quelques questions sur les traitements eux-mêmes même si le but était plus de les écouter que d'exercer réellement le métier de pharmacien en « conseillant ».

c) Recueil des données :

Pour le recueil de données des patients, seuls les Guadeloupéens sont concernés. Afin d'avoir des réponses en quantité suffisante, un contact a été établi avec la coordinatrice et responsable du Centre expert de la drépanocytose en Guadeloupe qui m'a permis d'enquêter sur les sites dont elle avait la charge. Le questionnaire a directement été rempli auprès des patients.

d) Période de l'enquête :

La crise sanitaire a retardé l'échéance, et si le contexte a entraîné un flux moindre de patients dans le service de drépanocytose, il a permis une disponibilité accrue de ceux qui ont été présents. La période estivale ne fut pas un obstacle puisque le service ne fermait pas.

Le lieu de rencontre des patients fut l'hôpital de jour (HDJ) de Pointe-à-Pitre ou lors de consultations dans le service de drépanocytose du CHU de Pointe-à-Pitre. Deux à trois matinées par semaine, pendant un mois (août 2020) ont permis d'interroger ces patients.

e) Critères d'inclusion des patients

Le questionnaire était proposé à tout patient se présentant pour ses soins et ayant rendez-vous dans le service de drépanocytose. Les patients sélectionnés sont tous majeurs. Les mineurs ont été écartés puisque le but n'était pas de connaître l'observance des parents mais bien celle des patients.

f) Méthode d'analyse

Les réponses au questionnaire ont ensuite été retranscrites sur tableur Excel afin d'obtenir des statistiques et des pourcentages sur chaque question.

2. Questionnaire destiné aux professionnels

a) Type d'étude

L'étude réalisée est descriptive transversale multicentrique à l'aide d'un questionnaire anonyme.

b) Echantillons

- (Annexe 2)

Le questionnaire destiné aux professionnels de santé dans le milieu pharmaceutique français (métropole et DOM) a été réalisé à l'aide d'un lien Google Drive partagé sur les différents réseaux sociaux. Le nombre de professionnel y ayant répondu est de 185. La majorité des questions sont fermées et à choix multiples afin d'avoir des données statistiques plus faciles à analyser. Elles sont dans l'ensemble plutôt techniques, et portent sur la maladie. Elles correspondent à des questions auxquelles il peut être important de connaître la réponse lorsqu'un patient se présente avec son ordonnance à ce sujet devant le comptoir.

c) Recueil des données

Les réponses des professionnels ont été recueillies via questionnaire électronique réalisé avec Google Documents, et disponible en ligne par lien Google Drive. Cette méthode a permis aux pharmaciens de remplir directement le questionnaire et que les réponses soient immédiatement disponibles. Cette méthode a rendu possible d'interroger des professionnels exerçant sur tout le territoire français (métropole et DOM).

d) Période de l'enquête

Le questionnaire Google Documents a été partagé durant les mois de juillet et août 2020.

e) Critères d'inclusion des professionnels

Le questionnaire devait être complété par un pharmacien ou préparateur (ou un étudiant de ces professions). Les étudiants en première année de brevet professionnel de préparateur en pharmacie ainsi que les étudiants en licence de pharmacie ont été exclus puisque la pathologie n'est pas encore étudiée à ce stade de leur cursus.

f) Méthode d'analyse

De la même manière que pour le questionnaire destiné aux patients, les réponses ont été retranscrites sur tableur Excel afin d'obtenir des statistiques et des pourcentages sur chaque question.

III. Résultats

1. Questionnaire destiné aux patients
    a) Généralités

Parmi les 69 patients interrogés, l'un a été exclu des analyses puisque ce dernier est devenu AS en raison d'une greffe intervenue en 2002, même s'il est toujours suivi dans le centre de drépanocytose.

Les personnes sélectionnées sont toutes majeures, et tous les âges sont représentés à partir de 18 ans. La personne la plus âgée a 75 ans. La moyenne d'âge est de 38,9 avec un écart type de 16,5 ans. L'échantillon est composé à 56 % de personnes de moins de 40 ans.

La moyenne de l'IMC correspond à la corpulence « normale » : 22,63.

La question portant sur le type de drépanocytose, double hétérozygote (SC, S béta…) ou homozygote, n'a pas été comprise par les patients. Une adaptation a donc été réalisée lors du questionnaire, et la question est devenue : « SS ou SC ou autre » ? 61 % des patients de l'étude sont SS et 32 % sont SC.

47,83 % des patients étaient traités par Siklos® ou Hydrea®, soit quasiment un patient sur deux. Parmi ceux-ci, seuls deux étaient sous Hydrea® (soit 6 %).

76 % des SS de notre échantillon de patients étaient sous hydroxycarbamide.

	18-39 ans	**40-59 ans**	**60 ans et +**	**Total**
Total	**38 (56 %)**	**21 (30 %)**	**9 (13 %)**	**68**
Sexe				
Féminin	17 (45 %)	14 (67 %)	6 (67 %)	37 (54 %)
Masculin	21 (54 %)	7 (33 %)	3 (33 %)	31 (46 %)
Génotypes				
SS	24	11	7	42 (62 %)
SC	11	9	2	22 (32 %)

S Lepore	1	0	0	1 (1 %)
S bêta	2	1	0	3 (4 %)
IMC				
<18.5	5	3	3	11 (16 %)
[18-25] = Normal	25	9	5	39 (57 %)
>25	8	9	1	18 (27 %)
Hydroxycarbamide				
Prenant de l'hydroxycarbamide	18 (47 %)	12 (57 %)	3 (33 %)	33 (49 %)

L'acceptation du questionnaire fut bonne. Aucun patient ne souhaita arrêter au cours d'un entretien débuté. Ils étaient plutôt intéressés de renseigner sur leur pathologie afin de faire évoluer et fructifier les connaissances.

b) Localisation

Géographiquement, tous venaient et habitaient la Guadeloupe, à l'exception d'une seule patiente, étudiante à Toulouse, et continuant le suivi à Pointe-à-Pitre car elle avait la sensation d'une meilleure connaissance de la pathologie par les professionnels en Guadeloupe plutôt qu'en métropole.

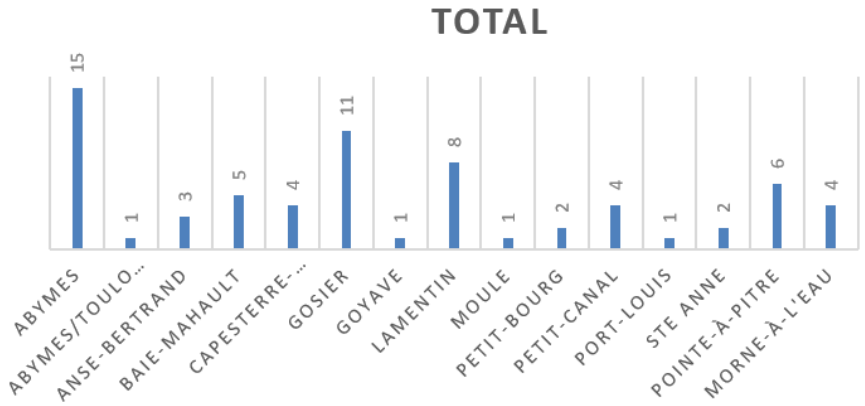


Figure 42 : Représentation géographique de la patientèle sous forme d'un histogramme

La Grande-Terre est majoritairement représentée, puisque la Basse-Terre est surtout suivie au centre hospitalier de la Basse-Terre (CHBT).

Regroupement en fonction de la proximité de l'hôpital :

Villes	18-39	40-59	60 et +	Total
Pointe-à-Pitre / Abymes / Gosier (Villes de Grande-Terre proche du CHU)	23	8	3	34 (50 %)
Baie-Mahault / Petit-Bourg / Lamentin (Villes de Basse-Terre proche du CHU)	7	4	3	14 (21 %)
Autres villes de Guadeloupe	7	9	3	19 (28 %)
Toulouse	1	0	0	1 (1 %)

La proximité de l'hôpital est un facteur important en Guadeloupe : les transports en commun sont inexistants, il y a de nombreux embouteillages…

c) Connaissances des patients la pathologie

<u>Facteurs de protection :</u>

Dans la vie de tous les jours, les patients respectent dans l'ensemble des règles de vie afin de diminuer la fréquence des crises. 37 patients sur 68, soit 54 %, disent consommer plus de 2 litres d'eau par jour. Mais à la question : « buvez-vous suffisamment d'eau ? », 71 % répondent positivement, ce qui interroge sur la différence importante entre ces deux pourcentages. La réponse est certainement liée à la perception de la quantité suffisante. Pour beaucoup, le terme « suffisant » est inférieur à 2 litres, voire même à 1,5 litres. Les dangers liés aux activités traumatisantes ou aux changements importants de température, ainsi que la nécessité du repos sont connus par tous, mais seulement 40 % disent y faire attention dans leur quotidien, et 29 % disent même ne rien faire.

Règles de vie minimisant les crises	18-39 ans	40-59 ans	60 ans et +	**Total**
Consomme plus de 2 litres d'eau par jour	26	11	0	**37 (54 %)**
Fait attention à ses activités, se repose beaucoup. Evite les activités traumatisantes et les changements de température	17	8	2	**27 (40 %)**
Dit ne rien faire	10	4	6	**20 (29 %)**

d) Prise en charge et complications

Prise en charge :

Les symptômes alertant les patients qu'une prise en charge en urgence est nécessaire, se répartissent ainsi, sachant qu'un patient peut être alerté par plusieurs symptômes :

- 77 % pour les douleurs osseuses (soit 53 patients),
- 18 % pour une fatigue importante (soit 12 patients),
- 15 % pour de fortes migraines (soit 10 patients),

D'autres symptômes peuvent alerter aussi : 5 patients signalent une infection et 2 patients, un priapisme.

Le tableau ci-après résume les fréquences annuelles de crises vaso-occlusives pouvant entraîner dans certains cas une hospitalisation :

Nombre de CVO par an	**Total**	18-39 ans	40-59 ans	60 ans et +
0 crise / an	**15 (22 %)**	6 (16 %)	7 (33 %)	2 (22 %)
1 à 5 crises / an	**35 (51 %)**	22 (58 %)	8 (38 %)	5 (55 %)
6 à 20 crises / an	**12 (18 %)**	6 (16 %)	4 (19 %)	2 (22 %)
Plus de 20 crises / an	**6 (9%)**	4 (11 %)	2 (10 %)	0 (0 %)

Nous remarquons que la majorité des patients ont une à cinq crises par an.

Le tableau ci-après montre la fréquence d'hospitalisations par an en fonction des catégories d'âge :

Nombre d'hospitalisations par an	**Total**	18-39 ans	40-59 ans	60 ans et +
0 hospitalisation par an	**33 (49 %)**	15 (39 %)	14 (67 %)	4 (44 %)
1 à 2 hospitalisations par an	**29 (43 %)**	18 (47 %)	7 (33 %)	4 (44 %)
Minimum 3 hospitalisations par an	**6 (9 %)**	5 (13 %)	0 (0 %)	1 (11 %)

Quasiment la moitié des patients ne sont pas hospitalisés.

Les complications :

33 patients sur 68, soit 49 %, ont signalé avoir déjà souffert d'un syndrome thoracique aigu.

Certains patients souffrent de plusieurs complications.

Les complications chroniques retrouvées sont principalement : l'ostéonécrose, les problèmes rénaux, cardiaques, pulmonaires et visuels ainsi que des thromboses veineuses et les problèmes neurologiques. Elles correspondent à ce que nous avions précédemment listé dans la partie 1 au sujet des complications de la pathologie :

Complications retrouvées	18-39 ans	40-59 ans	60 ans et +	**Nombre de personnes souffrant de chaque complication**
Problèmes rénaux	9 (24 %)	7 (19 %)	3 (33 %)	**19 (28 %)**
Problèmes pulmonaires	4 (11 %)	6 (29 %)	2 (22 %)	**12 (18 %)**
Anémie	8 (21 %)	7 (19 %)	3 (33 %)	**18 (26 %)**
Neurologique (AVC)	4 (11 %)	1 (5 %)	2 (22 %)	**7 (10 %)**
Ostéonécrose	4 (11 %)	10 (48 %)	3 (33 %)	**17 (25 %)**
Cardiaque	5 (13 %)	5 (24 %)	6 (67 %)	**16 (24 %)**
Infections	1 (2 %)	2 (10 %)	1 (11 %)	**4 (6 %)**
Thrombose veineuse	0 (0 %)	6 (29 %)	3 (33 %)	**9 (13 %)**
Problèmes visuels	8 (21 %)	9 (43 %)	5 (56 %)	**22 (32 %)**
Problèmes hépatiques	3 (8 %)	3 (14 %)	2 (22 %)	**8 (12 %)**

Ressentis :

Tous les patients sont globalement satisfaits de leur suivi à l'exception de l'un d'eux. En essayant d'approfondir et de comprendre le mécontentement exprimé, il s'est avéré que cette personne souffrait de troubles dépressifs.

Certains des plus jeunes patients ont montré une hésitation au moment de répondre sur leur degré de satisfaction quant à leur suivi. Cela peut s'expliquer car le suivi des adultes repose beaucoup plus sur la propre « responsabilité » du patient, alors que dans le service des mineurs, l'accompagnement des enfants est beaucoup plus « maternisé », et les jeunes adultes doivent donc s'y adapter.

Les patients ayant répondu sont tous suivis sans exception puisque les questionnaires ont été réalisés au sein-même de services de suivi. La fréquence de ce suivi varie d'un patient

à l'autre selon divers facteurs : son anxiété, le nombre de ses crises et sa demande. La variance oscille d'un suivi tous les 15 jours à tous les 2 ans.

e) Au sujet de l'observance

Dans l'ensemble, les patients accordent une grande importance à leur traitement et font preuve d'une très bonne connaissance des traitements de crises et de la supplémentation en acide folique. Pour avoir connaissance de l'ensemble des traitements prescrits aux patients interrogés, il a fallu consulter leur dossier : nous avons pu constater que les indications étaient connues dans 74 % des cas. Par ailleurs, 18 patients sur 68 ont déclaré ne jamais oublier leur traitement, soit 26 % d'entre eux.

Critères de Girerd (Annexe 3) :

Nombre de patients ayant répondu positivement				
Questions posées	18-39 ans	40-59 ans	60 ans et +	**Total**
Avez-vous oublié ce matin ?	12	9	5	**26**
Avez-vous oublié cette semaine ?	15	9	6	**30**
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en rupture de médicament ?	8	7	3	**18**
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	19	11	7	**37**
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	4	7	6	**17**
Avez-vous parfois l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien (effets indésirables) ?	15	9	3	**27**
Pensez-vous avoir trop de médicaments à prendre ?	9	7	5	**21**

Remarques sur les résultats du test d'évaluation de l'observance :

8 patients ont une bonne observance, soit seulement 12 %.

Deux groupes de 20 et 16 patients ont obtenu respectivement un score de 1 ou 2 ce qui correspond à un minime problème d'observance.

Et 24 patients, soit 35 %, ont un score supérieur ou égal à 3, ce qui indique une mauvaise observance.

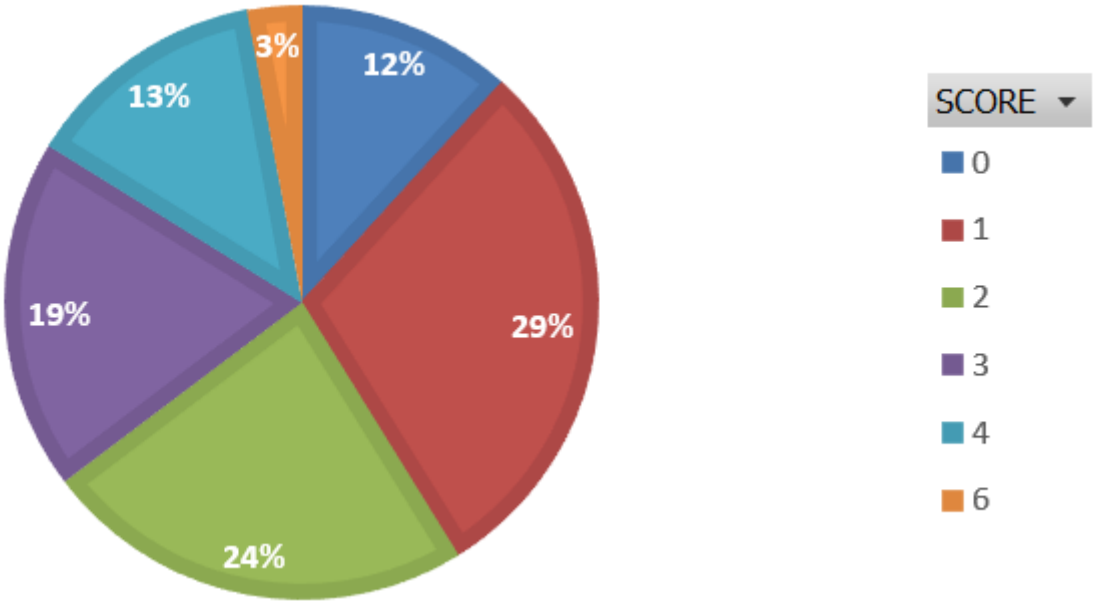


Figure 43 : Diagramme du score de Girerd des patients représentés en pourcentage (%)

En fonction des âges :

La mauvaise observance (score supérieur ou égal à 3) augmente en fonction de l'âge : le pourcentage dans la catégorie des « 18 à 39 ans » est de 26 %, il est de 38 % pour la catégorie des « 40 à 59 ans », et enfin, de 67 % pour la catégorie des « 60 ans et plus ».

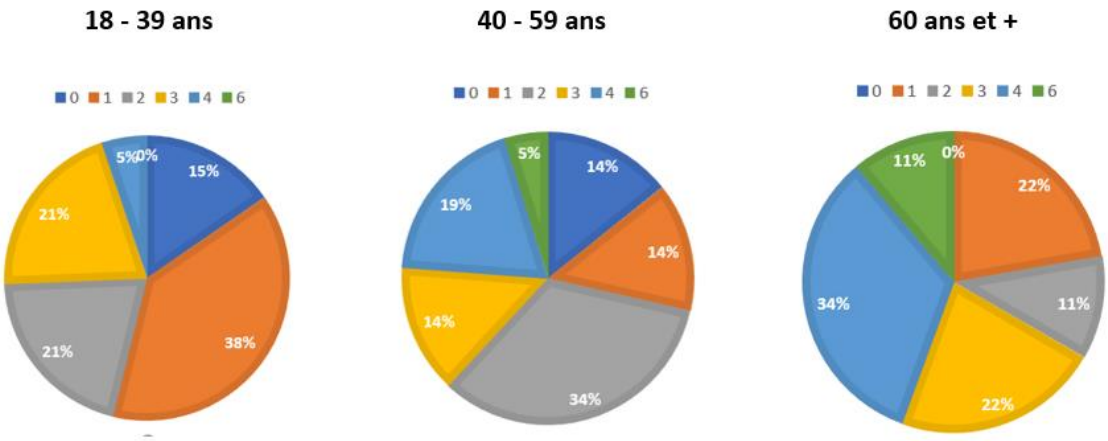


Figure 44 : Diagramme du score de Girerd des patients représentés en pourcentage (%) en fonction des catégories d'âge

Parallèle des résultats du score de Girerd avec le nombre de crises et d'hospitalisations par an :

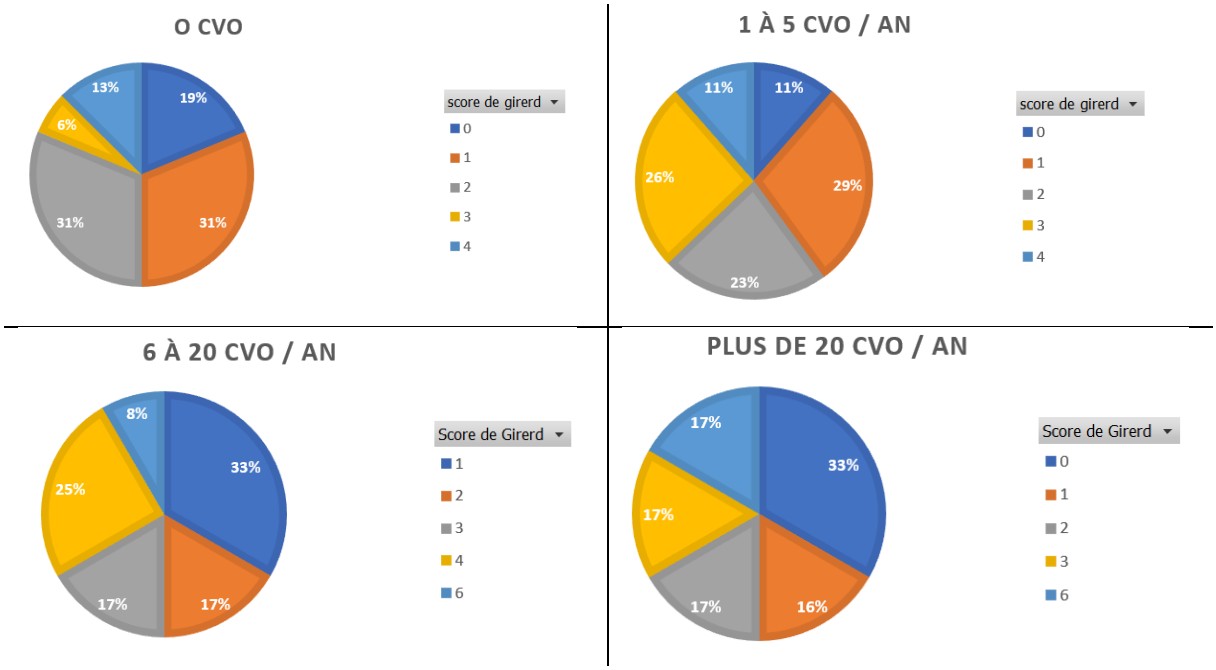
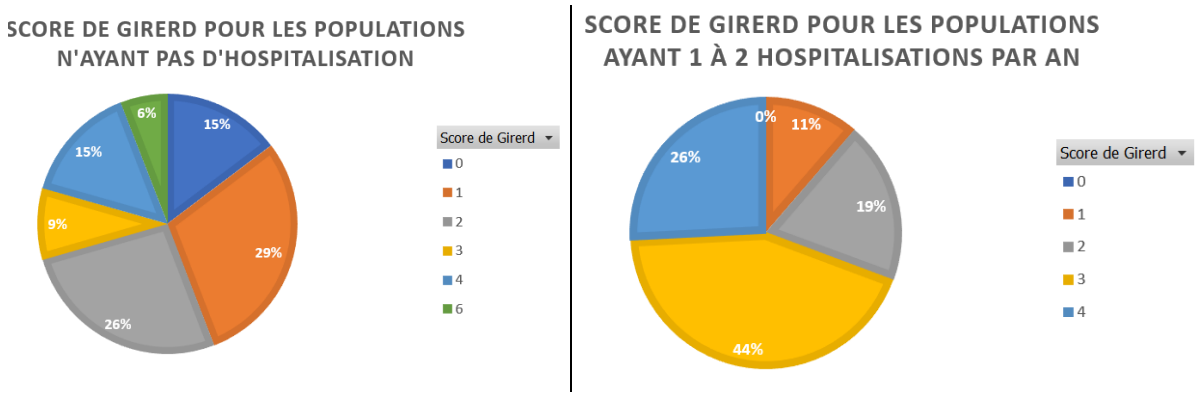


Figure 45 : Diagrammes du score de Girerd en fonction du nombre de crises par an

D'après les diagrammes précédents (figure 45), sont de mauvais observants :

- 19 % [6 % + 13 %] des patients n'ayant aucune crise par an,
- 37 % [26 % + 11 %] de ceux ayant entre 1 et 5 crises par an,
- et 50 % [17 % + 25 % + 8 %] de ceux ayant entre 6 et 20 crises par an.
- et enfin 34 % [17 % + 17 %] de ceux souffrant de crises plus de deux fois par an.



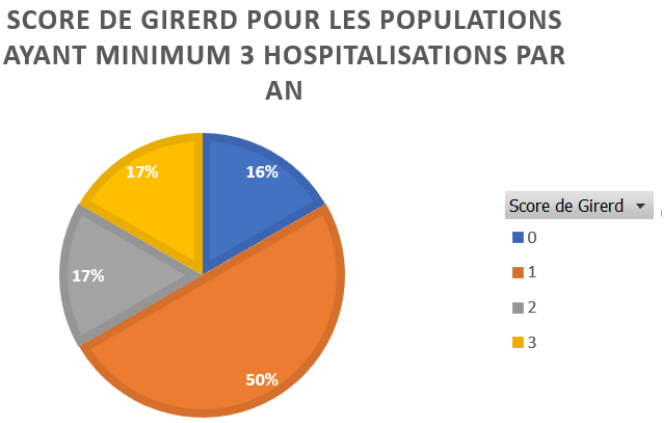


Figure 46 : Diagrammes du score de Girerd obtenu en fonction du nombre d'hospitalisations par an

D'après les diagrammes précédents (figure 46), sont de mauvais observants :

- 30 % [9 % + 15 % + 6 %] des patients n'ayant pas d'hospitalisation,
- 70 % [44 % + 26 %] de ceux ayant entre 1 et 2 hospitalisations par an,
- Et enfin 17 % [17 %] de ceux ayant minimum 3 hospitalisations par an.

Trop de médicaments ?

La question du « trop de médicaments » était à première vue un critère qui n'influencerait pas obligatoirement l'observance. Il s'avère que si on ne tient pas compte de ce critère,73 % des patients ont une bonne observance.

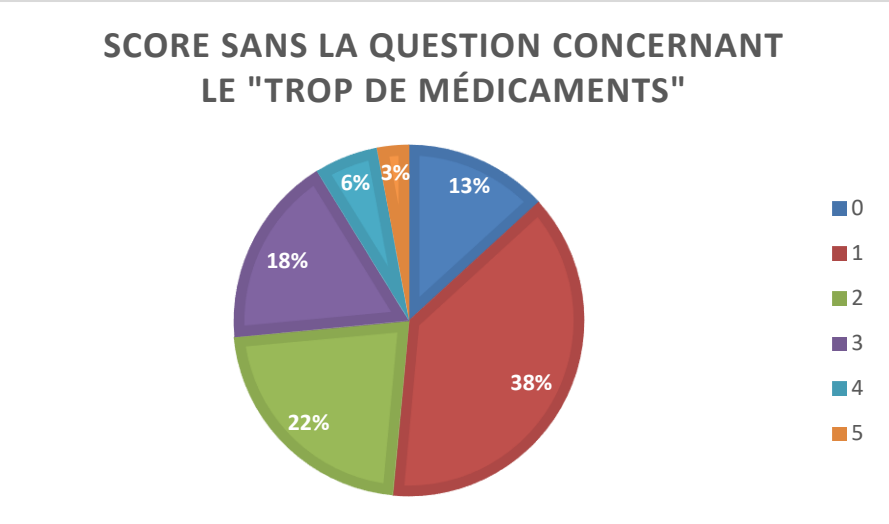


Figure 47 : Diagramme en excluant le score de la « quantité trop importante »

Retard de prise :

Le score de Girerd a été réévalué de la même manière, en excluant cette fois le « retard de prise ».

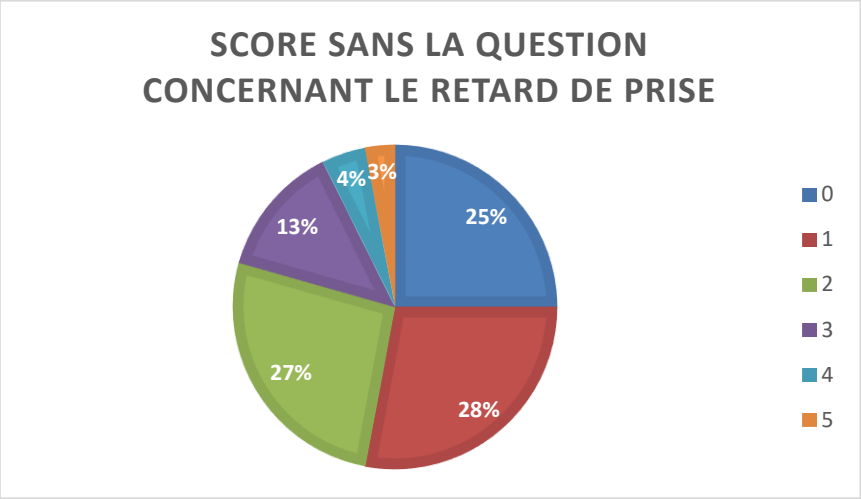


Figure 48 : Diagramme en excluant le score sur le « retard de prise »

Contraintes des traitements :

25 patients, soit 37 %, considèrent que leurs traitements sont contraignants.

Contraignant	18-39 ans	40-59 ans	60 ans et +	**Total :**
Nombre	15	10	5	**25**
En pourcentage	39 %	48 %	56 %	**37 %**

Les principaux traitements retrouvés :

	18-39 ans	40-59 ans	60 ans et +	**Total :**
IEC	4 (10,5 %)	5 (23,8 %)	1 (11,1 %)	**10**
Bêta-bloquant	3 (7,9 %)	2 (9,5 %)	2 (22,2 %)	**7**
Hypotenseurs et diurétiques (hors IEC)	7 (18,4 %)	10 (47,6 %)	6 (66,7 %)	**23**
Adénuric	2 (5,3 %)	2 (9,5 %)	1 (11,1 %)	**5**
Antidépresseurs	3 (7,9 %)	1 (4,8 %)	3 (33,3 %)	**7**
Hydroxycarbamide	18 (47,4 %)	12 (57,1 %)	3 (33,3 %)	**33**
Total :	**21**	**22**	**13**	**56**

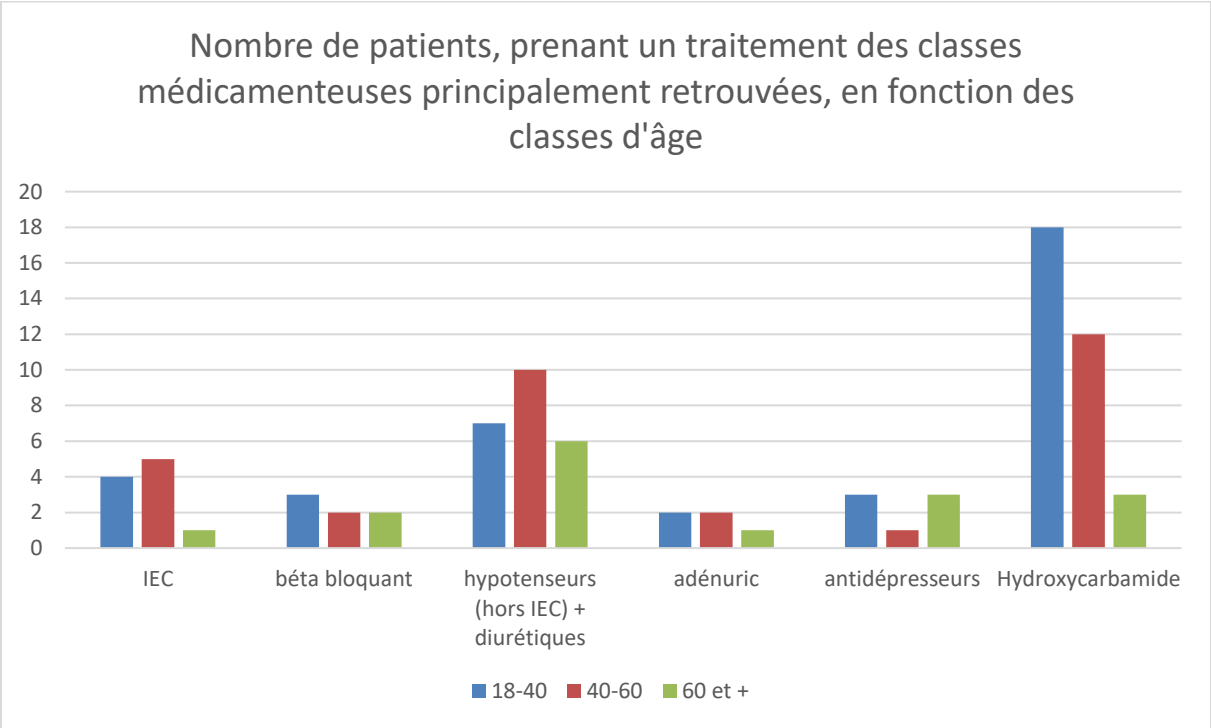


Figure 49 : Graphique du nombre de patients prenant un traitement de ces classes médicamenteuses en fonction des trois catégories d'âge

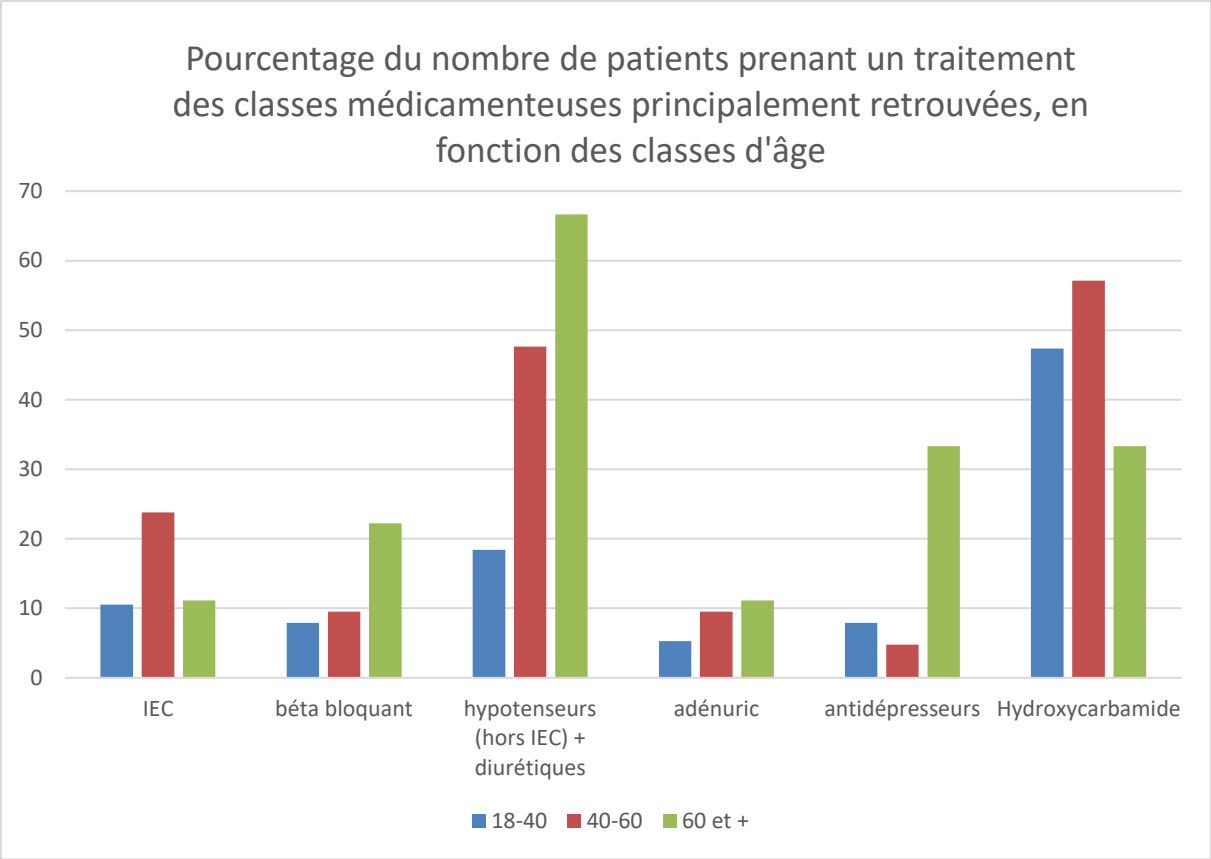


Figure 50 : Graphique du pourcentage de patients prenant un traitement de ces classes médicamenteuses en fonction des trois catégories d'âge

52 patients sur 68, soit 76 %, mettent leurs médicaments en premier dans leur valise lorsqu'ils quittent le domicile pour un week-end ou des vacances.

	18-39 ans	40-59 ans	60 ans et +	**Total**
Lors d'un évènement	28	18	6	**52**
En pourcentage	74 %	86 %	67 %	**76 %**

Seulement 33 patients, soit 48,5 %, ont indiqué que les traitements et bons gestes pour éviter les crises étaient précisés par les pharmaciens et préparateurs en officine. Cette constatation doit être un encouragement à adapter notre conseil.

	18-39 ans	40-59 ans	60 ans et +	**Total**
Richesse du conseil fourni	18	13	2	**33**

par le pharmacien				
En pourcentage	47 %	62 %	22 %	**48,5 %**

2. Questionnaire destiné aux professionnels

a) Généralités

Parmi les 185 professionnels ayant répondu au questionnaire, 28 étaient pharmaciens titulaires, 71 pharmaciens adjoints, 9 pharmaciens hospitaliers, 35 préparateurs, 38 étudiants, 1 pharmacien assistant, 1 pharmacien en industrie, 1 interne en pharmacie et 1 rayonniste. La personne « rayonniste » a été exclue du test dans la suite de l'étude puisque n'étant pas concernée par la délivrance de médicament (figure 51).

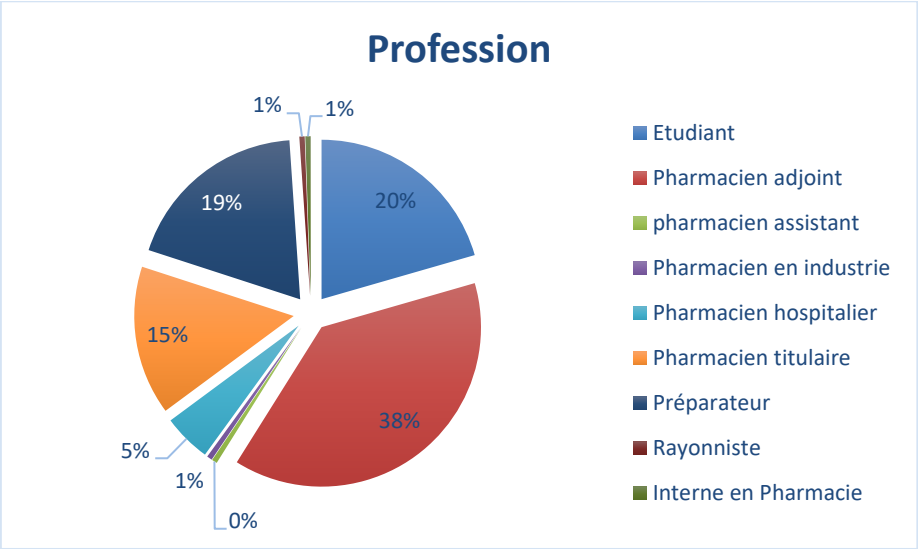


Figure 51 : Diagramme de représentation des professions

b) Localisation

Le questionnaire ayant été envoyé à l'ensemble de la France, voici la représentation géographique des réponses. Toutes les grandes régions sont représentées (figure 52).

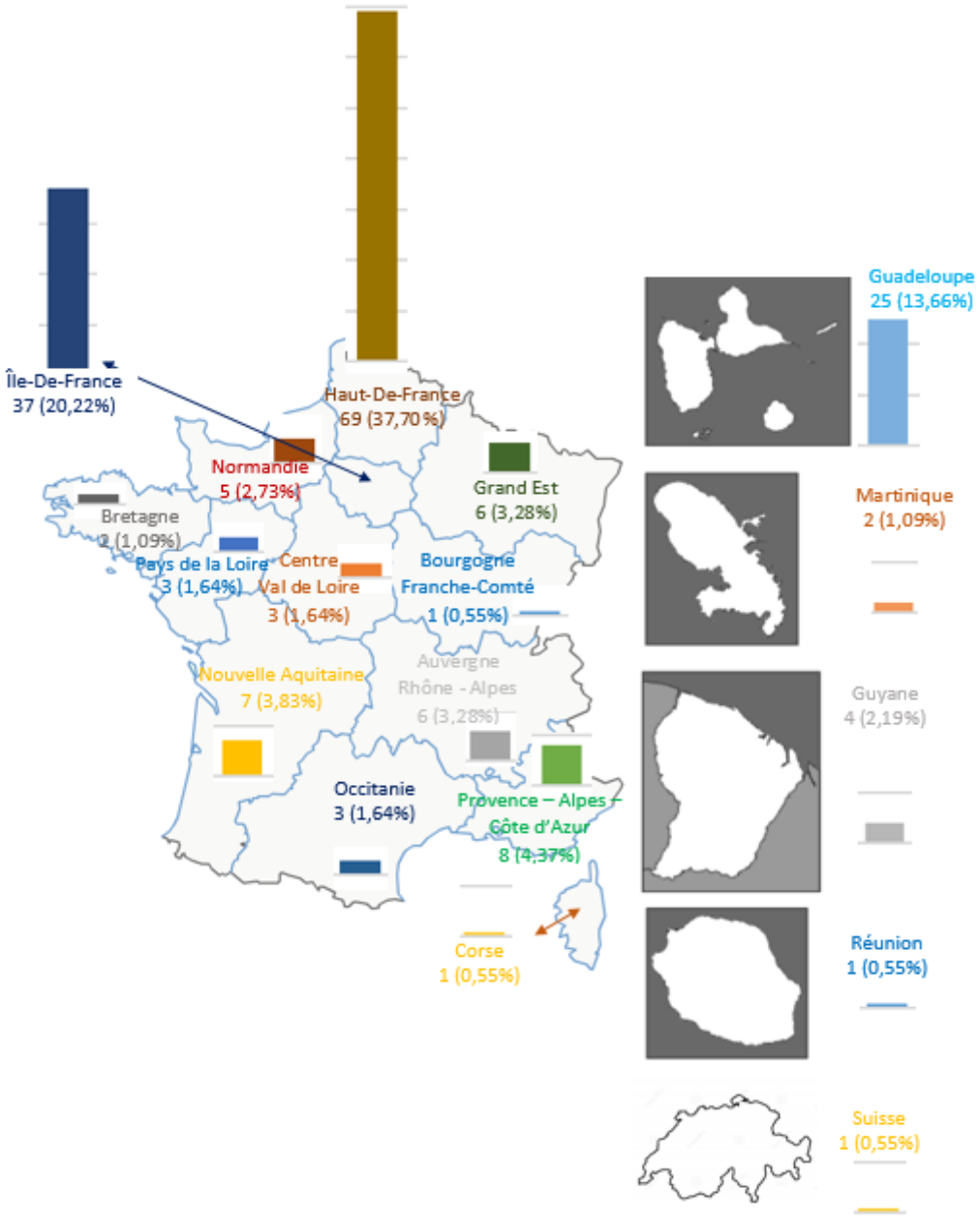


Figure 52 : Représentation des régions d'exercice des professionnels

66 professionnels ont affirmé avoir des drépanocytaires dans leur patientèle, soit 47 % d'entre eux. Mais 17 % ont répondu qu'ils ne savaient pas, ce qui signifierait dans ce cas-là, que le conseil, pour de potentiels patients drépanocytaires, est relativement médiocre.

c) Connaissances des professionnels concernant la pathologie

<u>La drépanocytose, une pathologie génétique autosomique récessive :</u>

Au sujet des questions sur les connaissances, 35 % des professionnels les ont validées correctement en stipulant que la drépanocytose est une pathologie « génétique

autosomique récessive ». Les propositions sont regroupées sur cet histogramme (figure 53) :

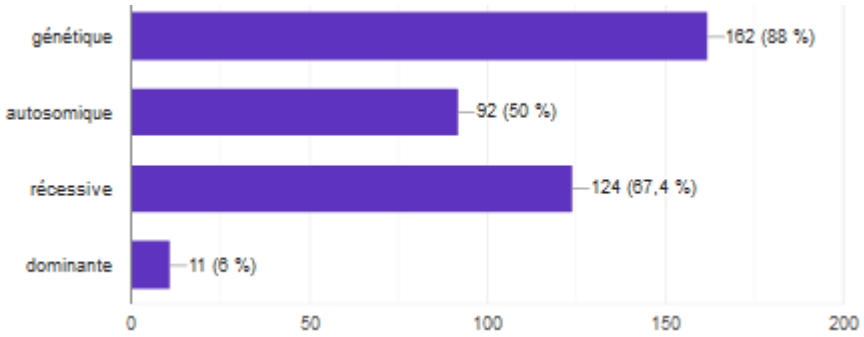


Figure 53 : Histogramme des connaissances sur la génétique de la pathologie

Impact sur les éléments figurés du sang de la drépanocytose :

40 % des professionnels ont répondu correctement à la question suivante qui portait sur les éléments figurés du sang impactés par la drépanocytose. L'hémoglobine étant contenue dans un globule rouge, « les hématies » et « l'hémoglobine » étaient les bonnes réponses. Majoritairement, les deux propositions n'étaient pas cochées mais simplement l'une des deux (figure 54) :

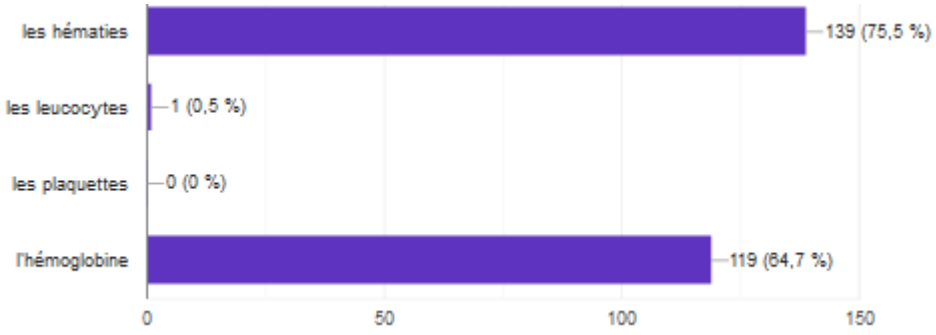


Figure 54 : Histogramme sur les connaissances au sujet des éléments figurés du sang

Concernant la question sur les particularités de l'hémoglobine, la bonne réponse était « l'agglomération d'une hémoglobine anormale conduit les hématies à prendre la forme d'une faucille ». 147 professionnels ont bien répondu. En effet, les chaînes bêta de l'hémoglobine sont celles impactées (19 ont pensé l'inverse) et il n'y a pas de défaut de production d'hémoglobine adulte dans la pathologie (22 ont répondu favorablement à cette proposition).

Nombre et pourcentage de bonne réponse exclusivement (lorsque différentes propositions ont été cochées, la réponse a été considérée comme fausse) :

	Métropole	Dom-Tom
Ayant bien répondu	120	27
Pourcentage :	78 %	84 %

Génotype :

A la proposition « les sujets homozygotes sont asymptomatiques », il fallait bien évidemment répondre « Faux », ce qui fut le cas dans 79 % des réponses. Vingt-sept professionnels n'ont donc pas répondu correctement.

d) Prise en charge et complications

Les complications du Siklos® :

A la question relative aux complications, toutes les réponses étaient correctes. 8 ont répondu parfaitement à la question. Les complications les plus connues par les professionnels sont regroupées dans le graphique ci-dessous (figure 55).

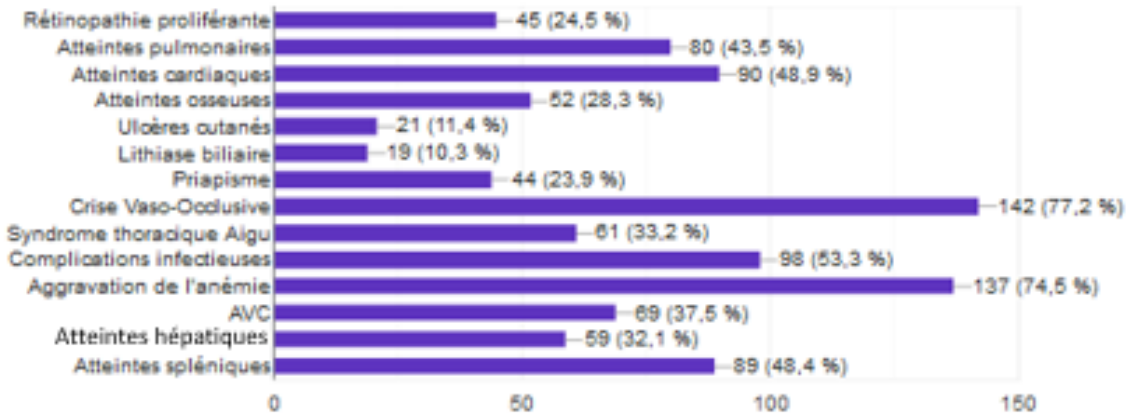


Figure 55 : Histogramme des réponses concernant les complications connues par les professionnels

L'antibiothérapie chez l'enfant drépanocytaire :

L'Oracilline® est le traitement de référence et est administré à tous les enfants drépanocytaires pendant plusieurs années durant leur enfance. Ainsi, il est facile de

repérer un enfant drépanocytaire et de l'accompagner au mieux durant les différentes étapes de son traitement (crises, arrêt antibiotique, vaccinations à jour…). 77 professionnels (soit 42 %) connaissaient cette indication de l'antibiotique (figure 56).

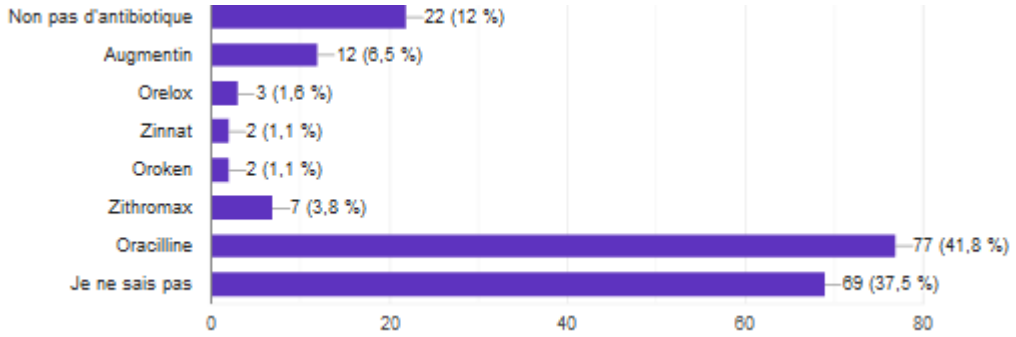


Figure 56 : Histogramme des réponses à la question relative à l'antibiothérapie dans l'enfance drépanocytaire

En réponse exclusive d'« Oracilline® » :

	Métropole	DOM-TOM
Réponse Oracilline® exclusive	50	23
Pourcentage de bonne réponse exclusive	33 %	72 %

Facteurs protecteurs de survenue de crises :

Pour calmer une crise, le pharmacien a son rôle à jouer. C'est l'un des professionnels de santé le plus accessible, sans rendez-vous et à tout moment de la journée. Les préconisations sont une hydratation importante, du repos au chaud, du calme et des antalgiques de palier I et II. 15 professionnels (soit 8 %) ont répondu correctement en sélectionnant les quatre propositions. Le froid et l'activité sportive sont au contraire des facteurs aggravants.

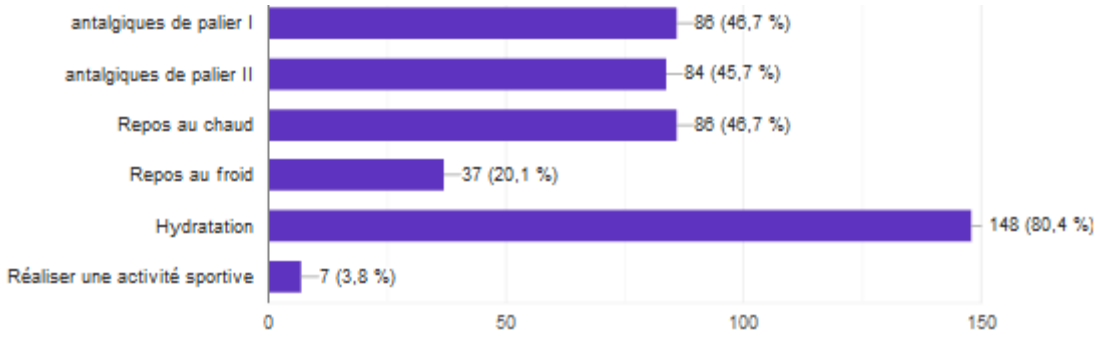


Figure 57 : Histogramme des réponses relatives aux préconisations à prendre pour éviter une crise

Les indications de l'hydroxycarbamide :

L'hydroxycarbamide est prescrit dans toutes les indications proposées dans la question. Une personne a coché correctement toutes les propositions. Le graphique ci-dessous montre les suggestions les plus connues de ce médicament délivré au comptoir ayant pour indication la drépanocytose.

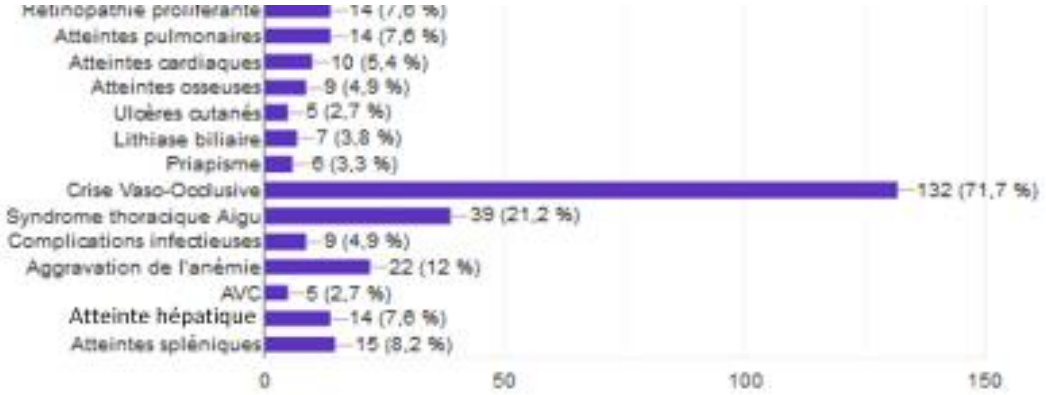


Figure 58 : Histogramme des réponses relatives aux indications du Siklos®

Les effets indésirables de l'hydroxycarbamide :

Les patients sont susceptibles d'avoir une mauvaise observance provoquée par les effets indésirables. Il est important d'en connaître les principaux afin de les accompagner au mieux à ce sujet. Parmi les réponses proposées, il fallait répondre « thrombocytopénie » et « céphalées ». 11 % des professionnels ont répondu correctement.

Dosage de l'hydroxycarbamide :

La dose habituelle pour cette pathologie est entre 15 et 30 mg/kg. 35,3 % des professionnels en avaient connaissance (figure 59).

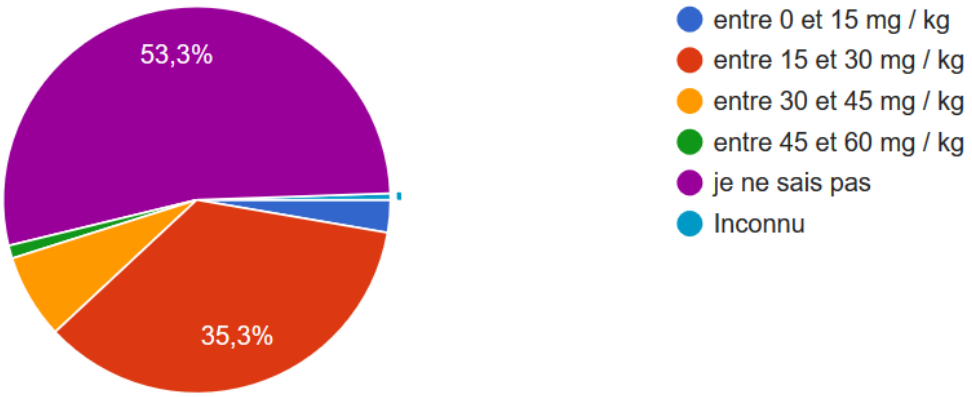


Figure 59 : Diagramme des réponses concernant la dose habituelle de l'hydroxycarbamide

	Métropole (153)	DOM-TOM (32)
Nombre de professionnels connaissant le dosage	47	18
Pourcentage de professionnels connaissant dosage	31 %	60 %

Enfin, 96 % des professionnels estiment qu'une formation sur la drépanocytose serait intéressante.

	Métropole	DOM-TOM
Professionnels souhaitant une formation	145	32
Pourcentage selon la zone géographique d'exercice	95 %	100 %

Pour les pharmaciens le désirant, une affiche avec les points principaux de la drépanocytose a été réalisée et a été mise à leur disposition. L'arsenal pratique des pharmaciens d'officine, en vue de l'éducation thérapeutique des patients drépanocytaires, pourra donc être étoffé.

Comment accompagner vos patients atteints de la drépanocytose :

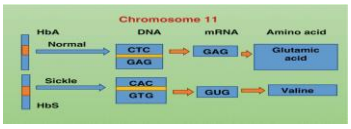
Le nombre d'enfants drépanocytaires naissant dans le monde ne cesse de progresser. En France, cette maladie affecte 400 nouveau-nés par an et environ 20 000 patients. De très nombreux progrès thérapeutiques sont en chantier et de plus en plus d'industries pharmaceutiques investissent ce domaine de recherche.

Qu'est-ce que la drépanocytose ?

Hémoglobinopathie autosomique récessive liée à une mutation du gène bêta globine, situé sur le chromosome 11. La mutation induit la production d'une chaîne bêta globine anormale et donc une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S (HbS) au lieu de l'hémoglobine normale A1 (HbA1). Le ralentissement de la circulation sanguine dans les microvaisseaux peut être occasionné par les situations de stress chez les drépanocytaires, favorisant la polymérisation de l'HbS dans un état désoxygéné, se traduisant par la déformation en faucille (falciformation) et une rigidification des GR.

Principaux génotypes entraînant des syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) graves :

- Formes homozygotes SS : + graves et + fréquentes
- Formes hétérozygotes composites liées à l'association de l'HbS à d'autres hémoglobinopathies : SC, Sbêtathal…



Circonstances favorisant la survenue d'une crise :

- Déshydratation
- Acidose
- Hypoxémie locale ou régénérative (altitude, tabac, surdosage en analgésique…)
- Troubles hormonaux (grossesse, hypoaldostéronisme secondaire)
- Exposition au froid
- Stress majeur
- Corticoïdes

Le pharmacien doit penser à l'hospitalisation si :

- Douleurs sévères ou douleurs non calmées par les antalgiques de palier II, multifocales et/ou durée inhabituelle → CRISE
- Fièvre élevée, signe de sepsis
- Manifestations respiratoires
- Majoration pâleur, majoration ictère
- Manifestations neurologiques
- Surdité brusque
- Manifestations oculaires
- Priapisme
- Altération de l'état général
- Déshydratation
- …



Complications de la drépanocytose : DREPANOCITOS

- **D**oulloureuses (crises) : crises vaso-occlusives avec douleurs aiguës.
- **R**énale : néphropathies drépanocytaires.
- **É**rythroblastopénie.
- **P**ulmonaire (atteinte) : dyspnée, HTAP.
- **A**némie aiguë : parvovirus B19, carence en folates, iatrogénie…
- **N**eurologiques (signes) : AVC.
- **O**stéonécrose : des têtes fémorales et humérales (ostéomyélites).
- **C**ardiaque (atteinte) : souffle cardiaque systolique.
- **I**nfections : pneumocoque, *Haemophilus influenzae*, salmonelles.
- **T**hrombose veineuse.
- **Œ**il : rétinopathie drépanocytaire, décollement de rétine.
- **S**taturo-pondéral (retard).

Traitements, les spécialistes du médicament, c'est nous :

- **Antidouleurs** afin de « gérer la crise » :
  - Rappeler l'utilisation optimale des antalgiques et les différents paliers
- **Acide folique, cholécalciférol… :**
  - Expliquer ces médicaments complémentant des carences
- **Siklos®** :
  - Posologie usuelle: 15 à 30 mg/kg
  - Dose journalière le matin
  - Veiller à la toxicité
  - Principaux EI éventuels : myélosuppresion avec neutropénie, réactions hématologiques, céphalées et vertiges, hémorragies, affections cutanées, oligospermie/azoospermie et aménorrhée
- **Oracilline®** :
  - jusqu'à 5 ans pour les « SC » et plus tard pour les « SS ».
  - posologie : <10 kg : 100 000 UI/kg/jour ; 10 à 40 kg : 50 000 UI/kg (en 2 prises par jour)
- **IEC** en cas d'hypertension artérielle
- Rappeler l'importance des **vaccinations**

IV. Discussion

1. Limite et biais de l'étude

a) Questionnaire destiné aux patients

Conditions de réalisation du questionnaire :

Le biais principal est que la collecte des réponses au questionnaire a été effectuée par moi-même. Il est possible que la tournure de mes questions ait orienté involontairement les réponses fournies. Par ailleurs, la présence de la blouse ainsi que du masque sont également susceptibles d'avoir influencé les résultats obtenus. Ces différents paramètres ont pu créer une distance et une certaine contrainte dans l'expression, en venant corriger en partie ce que pensent réellement les patients de leur pathologie, et même leur discours sur les non prises de traitements.

Lieu :

Le questionnaire n'a pas été réalisé dans des lieux neutres mais dans un service de drépanocytose du Centre hospitalier universitaire de Guadeloupe : un nombre important de patients isolés a certainement été exclu. Les patients interrogés venaient en consultation ou en bilan annuel : ce qui est déjà un signe d'observance. Ce biais est non négligeable.

Population étudiée :

Le questionnaire n'a seulement été soumis qu'à 68 patients, ce qui représente un échantillon trop faible pour pouvoir conclure réellement. Mon étude apporte donc uniquement des indications de tendances, devant être éventuellement consolidées par une étude sur un échantillon plus large.

La population étudiée est exclusivement Guadeloupéenne. En raison de la situation géographique de l'enquête et du CHU choisi pour réaliser le test, elle est même essentiellement circonscrite à la Grande-Terre et au nord de Basse-Terre.

Concernant les génotypes, les patients n'ont pas connaissance de leur appartenance éventuelle au groupe « S-Antilles », et même les dossiers informatiques n'en font pas mention. Le CHU les considère comme « SS ». Les symptômes étant équivalents, le biais est mesuré.

Questionnaire :

Le questionnaire de Girerd est simple, pratique et rapide. L'analyse détaillée montre cependant quelques limites.

Le système de point par réponse est réductible.

A la question de la prise des comprimés le matin, beaucoup répondaient « non » car une mauvaise communication du service à ce sujet avait été réalisée. En effet, le message passé jusque-là était la nécessité d'être à jeun (donc sans médicament et aussi sans eau ce qui est fortement déconseillé dans cette pathologie) afin de réaliser les prises de sang. La question a donc dû être reformulée à « hier » afin de ne pas fausser les résultats. Une communication dans le service a été réalisée postérieurement au questionnaire afin de corriger cette idée reçue pouvant entraîner des effets délétères sur les patients.

Afin d'affiner la compréhension du score de Girerd, celui-ci a été de nouveau analysé en excluant successivement deux des questions posées : dans un premier temps en enlevant la question évoquant la quantité de médicament ; et dans un deuxième temps, en enlevant la question concernant le retard de prise. Une fois chacune de ces deux questions mise à l'écart, le pourcentage, de mauvaise observance est abaissé respectivement à 26 % et 20 %. Ces deux critères ne sont en effet pas obligatoirement liés à une mauvaise observance, car cela n'empêche pas les patients de prendre quand même leurs traitements.

b) Questionnaire destiné aux professionnels

Lieu

Le test se réalisant normalement seul devant son ordinateur, il est possible d'être aidé par un tiers ou d'aller vérifier certaines réponses avant de répondre.

Questionnaire :

Certaines questions ne comportaient pas de proposition « Je ne sais pas ». Des retours de non-réalisation du test pour cette raison ont été rapportés. D'autres ont indiqué avoir regardé sur internet et même avoir mis au hasard. Cette attitude a donc un impact direct sur les résultats.

2. Discussion sur le questionnaire destiné aux patients

a) Généralités

La population étudiée dans notre étude est divisée en trois grandes catégories en fonction de l'âge : 18-39 ans / 40-59 ans / 60 ans et plus. Nous avons fait le choix de subdiviser en trois populations afin de comparer et d'élargir notre champ d'étude. L'observance peut en effet être perçue différemment selon l'âge du patient (99).

Les IMC supérieurs à la normale ont souvent comme explication, par les patients, la prise de leurs traitements (le Siklos® en particulier). Sachant qu'un Guadeloupéen sur deux est en surpoids (100), les personnes souffrant de drépanocytose ont un IMC satisfaisant dans l'étude réalisée ici.

56 % des patients interrogés ont moins de 40 ans et 30 % entre 40 et 60 ans. Les progrès dans la prise en charge de la drépanocytose ont permis d'accroître significativement l'espérance de vie moyenne. Elle est aujourd'hui de plus de 40 ans, mais était inférieure à 20 ans avant les années 1980. L'espérance de vie reste cependant à améliorer. (101)

Le quotidien des patients est aussi un des enjeux à ne pas négliger. Afin de limiter les risques de crises, des activités sont proscrites (considérées comme à risque), des mesures préventives sont parfois à prendre (comme lors de déplacement en avion), des adaptations au milieu professionnel ou scolaire (avec des rendez-vous médicamenteux plus fréquents), etc. Des améliorations sont encore à concevoir pour faciliter la vie courante et la qualité de vie des drépanocytaires.

b) Localisation

La répartition géographique de notre échantillon de patients montre que 50 % de ceux qui viennent en consultation au CHU de Guadeloupe habitent à moins de 10 km. La proximité du CHU aurait donc un impact sur la venue des patients pour leurs soins (102), et donc, de façon plus générale, sur l'observance.

Dans notre étude, 59 % des patients ont strictement moins de 3 crises par an. Cela se vérifie dans les trois tranches d'âge (59 % pour les 18-39 ans / 57 % pour les 40-59 ans / 55 % pour les plus de 60 ans).

c) Facteurs de protection

Les facteurs de protection diminuant le risque de crises sont connus par l'ensemble des patients. 29 % affirment cependant ne pas modifier leurs habitudes quotidiennes et donc ne rien faire de particulier à ce sujet. Concernant les activités traumatisantes, seuls 40 % des patients affirment en tenir compte au quotidien. L'observance médicamenteuse fait également partie des habitudes quotidiennes à prendre en compte. Au sujet de la consommation d'eau, il est intéressant de noter une différence à la question « buvez-vous suffisamment d'eau » et « buvez-vous 2 litres d'eau par jour ». En effet, ces deux réponses ont obtenu respectivement 71 % et 54 %. Cela indique qu'il est nécessaire de repréciser à quoi correspond la « quantité suffisante » d'eau à boire quotidiennement.

d) Prise en charge et complications

Les hospitalisations sont plus fréquentes chez les populations jeunes de notre échantillon de patients étudiés. L'étude de Brousseau en 2010 (103) atteste aussi que la tranche d'âge des 18-25 ans a un plus fort taux de consultation aux urgences et d'hospitalisation. En 2018, une étude béninoise (104) a même été jusqu'à évoquer que les complications aigües touchaient majoritairement les sujets adultes jeunes et de sexe masculin.

On observe sans étonnement que les complications sont plus fréquentes chez les personnes les plus âgées. L'incidence augmente en effet avec l'âge. Ces complications n'entraînent pas obligatoirement des hospitalisations mais plutôt une morbidité et une prise médicamenteuse importante. Comme évoqué dans l'article « Drépanocytose de l'adulte » (105), ces complications chroniques peuvent entraîner des conséquences fonctionnelles lourdes (atteintes rénales, pulmonaires, osseuses…). Une étude de 2019, réalisée en Guadeloupe, a en outre évoqué que les patients drépanocytaires de plus de 60 ans étaient épargnés des complications aiguës mettant en jeu le pronostic vital, mais présentaient de nombreuses complications viscérales chroniques et de nombreuses comorbidités (106).

De surcroît, aucune question n'était prévue dans le questionnaire au sujet des doses de Siklos®. Mais, au fur et à mesure de la réalisation des entretiens avec les patients, la nécessité de la poser s'est fait ressentir : elle l'a donc été aux vingt derniers patients interrogés. Dans le tableau ci-dessous, les doses de Siklos® sont divisées par le poids corporel des patients. Pour rappel, les doses usuelles doivent être comprises entre 15 et

30 mg/kg, avec une dose initiale de 15 mg/kg. Or, pour 8 patients sur 20, soit 40 %, cette dose initiale est « sous-dosée ». Ce dosage peut s'avérer être suffisant : l'augmentation de la dose serait alors inutile. Il aurait été intéressant d'analyser et mettre en parallèle ce « sous-dosage » avec le nombre de crises vaso-occlusives ou d'hospitalisation par an. Pour deux patients, les doses prises sont légèrement au-dessus des doses usuelles. Et la moyenne observée est de 18,14 mg/kg, soit une moyenne basse dans la fourchette des doses usuelles.

Dose / Poids (mg/kg)	
Moins de 15 mg/kg	40 %
De 15 à 30 mg/kg	50 %
Supérieure à 30 mg/kg	10 %

e) L'observance

On remarque également dans notre analyse que l'observance thérapeutique dans la drépanocytose est relativement mauvaise : le test de Girerd a montré une mauvaise observance à hauteur de 35 % en moyenne sur l'ensemble des patients interrogés, quel que soit l'âge et le nombre de crises. Plus exactement : 12 % des patients avaient une bonne observance (score = 0), et 53 % n'avaient qu'un minime problème d'observance (score = 1 et 2). D'autres études relatives à l'observance ont montré des résultats contradictoires. Contrairement au questionnaire réalisé sur la drépanocytose à l'occasion de notre thèse, l'étude réalisée en Picardie et interrogeant 892 patients âgés de plus de 65 ans sur l'observance des traitements chroniques en officine avec le questionnaire de Girerd, a montré de bien meilleurs résultats d'observance malgré une population plus âgée. Dans cette étude, 11,8 % seulement des patients avaient une mauvaise observance, 48,9 % un problème minime d'observance, et 39,3 % faisaient preuve d'une bonne observance. A son échelle, l'étude avait mis en évidence que le travail pour améliorer la connaissance et l'observance du traitement chronique est considérable.(107) D'autres études font également état de meilleures observances : on peut se référer notamment à la thèse de médecine,réalisée par B. Zoghlami, portant sur l'observance dans l'hypertension artérielle en médecine générale. Dans ce travail de thèse, de 311 patients hypertendus vus en médecine générale, 50% de patients avaient une bonne observance, 43% avec un minime problème d'observance et 7% de patients avec une mauvaise observance. (108).

Dans notre étude, il est intéressant d'analyser la notion d'observance en fonction de la fréquence des crises. Les résultats semblent liés : on constate une mauvaise observance chez 19 % des patients ayant 0 crise par an, alors que cette mauvaise observance monte à 37 % chez les patients ayant 1 à 5 crises par an, à 50 % chez les patients ayant 6 à 20 crises par an et 34 % pour les patients ayant plus de 20 crises par an. On peut donc en conclure qu'une mauvaise observance augmente la fréquence des crises.

Même constat lors de la comparaison du Score de Girerd en fonction des hospitalisations : 30 % ont une mauvaise observance lorsqu'aucune hospitalisation est répertoriée contre 70 % pour ceux ayant 1 à 2 hospitalisations par an. L'observance a donc elle aussi un impact sur le nombre d'hospitalisations annuelles des patients drépanocytaires.

L'observance analysée en fonction des catégories d'âge montre que le pourcentage de patients ayant une mauvaise observance augmente avec l'âge : dans la première tranche d'âge (18-39 ans), ils sont seulement 26 %, alors que dans la tranche d'âge intermédiaire (40 à 59 ans) ils sont 38 %, et enfin la tranche d'âge des 60 ans et plus compte 67 % de patients avec une mauvaise observance. Cette conclusion pourrait être liée aux éventuels troubles de mémorisation et d'attention des personnes prenant de l'âge. On peut également supposer une forme de lassitude liée au fait de prendre ces traitements de façon journalière, comme cela nous a parfois été évoqué à l'oral. Cette observation peut être mise en parallèle avec la contrainte de la prise du traitement : sur l'ensemble des patients, 37 % trouvent cela contraignant, mais plus l'âge augmente, plus ce pourcentage augmente : respectivement 39 %, puis 48 %, puis 56 % pour les tranches d'âges de 18-39 ans, de 40-59 ans et de 60 ans et plus. Les effets indésirables peuvent aussi être à l'origine de la mauvaise observance des traitements. Les principaux effets indésirables exprimés par les patients sont :

- Tératogénicité et risques pour la fertilité : plusieurs patients n'ont commencé leur traitement qu'après avoir eu des enfants, ou, par peur, ont procédé « de manière préventive », à la congélation de sperme.
- Toxicité hématologique : myélotoxicité
- Ulcères de jambes : dans la majorité des cas, l'ulcère des jambes est associé à la complication de la drépanocytose elle-même mais il peut aussi être rapporté parmi les effets secondaires chez les patients traités par hydroxycarbamide.
- Prise de poids fréquente.

- Vertiges : un patient a indiqué en souffrir. Une recherche de complications de la drépanocytose telle qu'une anémie ou une complication ORL devra être réalisée.
- Céphalées : comme pour les vertiges, une recherche de complications d'anémie ou ORL sera à réaliser.
- Sécheresse cutanée avec éruptions cutanées et photosensibilisation
- Ongles fragilisés et noircissant
- Chute de cheveux
- Décoloration de la peau

Par ailleurs, les patients ont fréquemment indiqué vouloir « tester leur corps » en arrêtant plus ou moins momentanément leur traitement. Une mauvaise observance résulte donc du désir de tester les réactions de son organisme une fois que le traitement est interrompu.

Les patients sont polymédicamentés. La quantité en médicaments augmente avec l'âge (ce qui se retrouve également dans la population générale). Tous les patients âgés de plus de 60 ans prennent plus de trois médicaments. A partir de ce seuil, fixé par l'Académie française de pharmacie, il existe une majoration significative du risque d'évènements indésirables. La vigilance du pharmacien doit donc se porter sur le risque de iatrogénie (109). Il aurait été intéressant d'affiner le questionnaire de l'observance en fonction du nombre de comprimés pris de façon journalière par le patient.

Les patients ont cependant très majoritairement conscience de l'importance de leur traitement car 76 % répondent positivement à la question de la mise du traitement dans la valise lors d'un déplacement.

Le rôle du pharmacien dans l'accompagnement du patient est de 48.5 %. Le fait de ne pas ou de mal connaître la pathologie entraîne un défaut d'information lors de la délivrance des médicaments, et peut donc influer sur le degré de confiance du patient à l'égard de son traitement. C'est donc l'un des axes d'amélioration à travailler, et nous aborderons cette question dans le paragraphe suivant.

3. Discussion sur le questionnaire destiné aux professionnels

a) Généralités

Le questionnaire a été rempli en grande partie par les professionnels de l'officine : 73 % (pharmaciens adjoints / assistants / titulaires, et préparateurs).

b) Localisation

Toutes les grandes régions de France apparaissent dans les réponses. Aucune corrélation ne peut être faite entre le nombre de drépanocytaires par région et le nombre de professionnels ayant répondu, il faut simplement y voir un lien avec le nombre de contacts professionnels que je pouvais avoir dans chaque région : les professionnels de ma connaissance ayant eu souvent à cœur de participer à l'étude.

c) Connaissances génétiques et médicamenteuses des professionnels

Les bonnes réponses concernant la génétique ainsi que les éléments figurés du sang ne sont respectivement que de 35 et 40 %.

L'antibiotique prescrit aux enfants drépanocytaires était connu de 42 % des professionnels, alors que, sans même d'autres renseignements complémentaires, il doit faire penser immédiatement à cette pathologie dès qu'une instauration chronique est présente. Il en résulte que, lors de la délivrance de ce produit, les conseils aussi bien que les facteurs de protection ne sont pas répétés dans 58 % des cas. Ce résultat, qui montre une hétérogénéité des connaissances au sujet de la drépanocytose, est cependant à nuancer en fonction du taux d'incidence local de la pathologie : on obtient 72 % de bonnes réponses dans les DOM-TOM contre 33 % en métropole.

L'hydroxycarbamide semble essentiellement vu comme un médicament agissant sur les crises vaso-occlusives, et les autres indications ne sont pas connues. La posologie n'est pas connue dans près de 65 % des cas, alors même que sa vérification lors de la délivrance d'un traitement (afin d'éviter toute erreur) fait aussi partie de notre métier. On constate toutefois que le pourcentage de bonnes réponses sur la posologie augmente dès que la délivrance du produit se fait de façon moins occasionnelle : 60 % de bonnes réponses dans les DOM-TOM contre 31 % en métropole.

96 % des professionnels ont estimé à la fin du questionnaire qu'une formation serait intéressante sur le sujet de la drépanocytose. 94,7 % en métropole contre 100 % dans les DOM-TOM. Cette différence non significative montre une envie de se former. Les métropolitains, moins concernés du fait de la fréquence, manifestent des connaissances générales sur la pathologie, nettement inférieures à celles de la Martinique, la Guadeloupe, la Guyane et de la Réunion.

Une proposition de réaliser à nouveau le test destiné aux professionnels, 6 mois après le premier, aurait été intéressante, afin de voir si les connaissances ont été améliorées avec la mise à disposition de l'affiche.

4. Résumés sur les deux questionnaires

Cette étude démontre la nécessité pour le patient de devenir acteur de son traitement. Ce comportement est atteint grâce aux prescripteurs, mais aussi grâce aux pharmaciens délivrant les médicaments d'une pathologie chronique, car, même si la maladie est connue par le patient, il est toujours souhaitable de réexpliquer les enjeux de chaque molécule afin de permettre de comprendre la corrélation entre l'observance et la survenue des crises. Il est aussi important de rassurer les patients sur les effets indésirables et d'évaluer la balance bénéfice-risque favorable à la prise des traitements. Le questionnaire « patients » dévoile le rôle prépondérant du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique des patients drépanocytaires. Le fait d'interroger directement les patients, sans se baser exclusivement sur de l'observationnel informatique, représente une vraie valeur ajoutée qui permet d'enrichir les échanges avec le patient (et les conseils prodigués) en ayant une meilleure appréhension des problématiques rencontrées.

Les traitements des crises comme les antalgiques et les anti-inflammatoires comportent de nombreux effets indésirables. Il est important de continuer de l'aborder aux patients venant chaque mois chercher uniquement les traitements de crises sans prendre les traitements de fond. Les médicaments visant à soulager les crises étant les plus fréquemment vus et pris, de nombreux patients ne mentionnaient que ceux-ci lors de la question portant sur leurs traitements.

Les résultats de notre étude montre que seulement : 12 % des patients interrogés peuvent être considérés comme de parfaitement bons observants. Pour les 90 % restants, la mauvaise observance accroît sensiblement l'importance des complications médicales et psychosociales, entraînant notamment des modifications de posologie des prescriptions en fonction de la clinique, des hospitalisations plus fréquentes, des soins d'urgence, etc. : toutes choses qui représentent par ailleurs un coût supplémentaire inutile, car il peut être considéré comme en partie évitable. Elle diminue en outre la qualité de vie des patients, augmente la probabilité de développer des pharmacorésistances et provoque un gaspillage des ressources. Selon l'OMS, l'« observance insuffisante est la raison principale pour laquelle les patients ne retirent pas tous les bienfaits qu'ils pourraient attendre de leurs médicaments ».

Améliorer l'observance apparaît pour toutes ces raisons comme extrêmement important. Cet objectif implique d'agir en priorité aux côtés du patient pour favoriser son adhésion aux traitements. L'identification des causes d'une mauvaise observance est fondamentale, entre facteurs psychologiques et comportementaux, compréhension des enjeux des traitements, difficultés liées aux produits (intolérance…), crainte de l'hôpital, sous-estimation des risques, peur de la stigmatisation liée à la maladie… La réorganisation des soins sous la forme de parcours coordonnés et pluridisciplinaires de prise en charge doit à tout prix intégrer cette notion capitale d'observance thérapeutique. En officine, chaque consultation de renouvellement et lors de la distribution des médicaments, le pharmacien doit s'assurer de la bonne compréhension et de la bonne adhésion au traitement chronique. Des dispositifs d'incitation doivent être imaginés pour une meilleure association des professionnels, des proches de malades, d'associations et bien sûr des malades, autour de cet objectif partagé.

CONCLUSION :

La drépanocytose est une maladie génétique diagnostiquée chez 300 000 nouveaux patients chaque année dans le monde, et reconnue par l'OMS comme un problème de santé mondiale. Les malades souffrent d'épisodes douloureux et imprévisibles, perturbant leur vie sur tous les plans (physique, social, émotionnel), et voient leur espérance de vie nettement diminuée malgré les progrès réalisés. L'approche coordonnée pour lutter contre cette maladie a encore de nombreux progrès à faire pour être totalement opérationnelle.

La drépanocytose reste un problème de santé peu visible en Europe, particulièrement dans des régions du nord de la France. Elle a des conséquences financières pour à la fois l'individu et sa famille (capacité à travailler, difficulté à terminer ses études…) mais aussi pour la société et les systèmes de santé. Les maladies du sang entraînent une dépense de 23 milliards d'euros par an en Europe (110), il est à regretter que le financement européen pour la recherche en hématologie ne soit pas à la hauteur des enjeux.

Le diagnostic précoce et les soins médicaux réguliers aident à minimiser les complications et à améliorer espérance et qualité de vie. Dernièrement, il a été démontré que, malgré symptômes et complications, de nombreux patients ne cherchent pas à être soignés en raison de mauvaises expériences dans le milieu hospitalier et d'une mauvaise compréhension de leur maladie. (111) Il est réellement nécessaire d'améliorer les stratégies thérapeutiques afin d'optimiser la prise en charge des signes cliniques de crises et des complications. Une menace supplémentaire, pour les drépanocytaires ainsi que pour le système de santé européen, est apparue dernièrement : la covid-19.

Cette étude a permis de pointer une mauvaise observance des drépanocytaires. Or cette observance, nettement insuffisante, a de lourdes conséquences sur la santé des patients et représente un coût important en termes d'hospitalisation. Il est nécessaire de repérer les difficultés des patients.

Afin d'agir au mieux sur la vie des personnes atteintes de drépanocytose, il paraît nécessaire qu'un enrichissement des connaissances sur le sujet de la part des professionnels de santé soit réalisé. Un apprentissage régulier sur les pathologies rares est nécessaire. Les missions du pharmacien s'étendent de plus en plus : vaccination, éducation thérapeutique du patient, bilan de médication, orientation de diagnostic à l'aide

de tests. Un droit de prescription accordé au pharmacien d'officine est même envisagé dans les mois à venir pour certaines pathologies. Dans ce contexte, il est donc primordial que les pharmaciens soient formés davantage aux aspects cliniques d'une pathologie qu'elle soit classiquement retrouvée ou rare.

Expliquer la prescription, la posologie, les effets indésirables, relever les interactions médicamenteuses font partie de l'acte pharmaceutique. Mais pour agir et améliorer l'observance, le pharmacien doit aller plus loin dans sa démarche. Le passage régulier et fréquent en pharmacie des patients suivis pour la drépanocytose peut permettre au pharmacien d'évaluer l'observance lors du dialogue « pharmacien-patient » ou à l'aide de la consultation du Dossier Pharmaceutique. L'observance d'un patient drépanocytaire aura un impact sur le bien-être de son patient mais aussi sur l'activité économique de son officine. Une bonne observance, un conseil adapté et un accompagnement du patient à travers de services (comme l'utilisation de piluliers) auront des effets économiques immédiats.

Me concernant, il m'aura fallu parcourir 8 000 km pour réellement apprendre sur la drépanocytose, pathologie touchant environ 20 000 compatriotes français. Je souhaite par cette thèse contribuer à la diffusion des connaissances la concernant.

Bibliographie

1. RoFSED - Présentation - Available from : http://www.rofsed.fr/le-rofsed/presentation/.

2. Poulos TL. Heme Enzyme Structure and Function. Chem Rev. 2014 Apr 9;114(7):3919–62.

3. Wood WG. Haemoglobin Synthesis during Human Foetal Development. Br Med Bull. 1976 Sep;32(3):282–7.

4. Sama Traoré R. La drépanocytose: un problème majeur en Afrique [Internet]. Available from: https://www.public-health-experts.com/wp-content/uploads/2019/10/Lessentiel-sur-la-dr%c3%a9panocytose.pdf

5. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. The Lancet. 2010 Dec;376(9757):2018–31.

6. Gardos G, Cole JO. Maintenance antipsychotic therapy: is the cure worse than the disease? Am J Psychiatry. 1976 Jan;133(1):32–6.

7. Duployez N. Hématologie , De Boeck Supérieur, 3ème éd. 2020.

8. Lippert TH, De Grandi PB, Hinselmann M, Fridrich R. [Proceedings: Effect of beta-mimetics on uteroplacental hemodynamics]. Arch Gynakol. 1975 Nov 18;219(1-4):336.

9. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality In Sickle Cell Disease. Life Expectancy and Risk Factors for Early Death,. N Engl J Med. 1994 Jun 9;330(23):1639–44.

10. Li ZH. [Postoperative care of patients with arterio-coronary bypass]. Zhonghua Hu Li Za Zhi. 1987 Jul;22(7):291–2.

11. Bonnet D. Repenser l'hérédité. Rev Eur Migr Int. 2012 Jun 1;28(2):171–3.

12. InVS (Institut de veille sanitaire) ; Suzan F., Coordinateur, Bloch J., Morel B.,Galactéros F., Bardakdjian-Michau J., Roussey M., Paty A.-C.,De Montalembert M., Cavazza F.,Gaillard C., Lelong A.-S., Mensah S., Perrin A., Derozier N., Etienne-Julan M.,Elana G., Loko G., Elenga N., Vaz T. , Muszlak M., Noizat-Pirenne F., Bierling P., De Torhout Lehougre M.-P., Gérard B. Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH), n°27-28 - Juillet 2012 - Numéro thématique - "La drépanocytose en France : des données épidémiologiques pour améliorer la prise en charge." 2012 Mar 7;PP 311–30.

13. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France. HAS; 2013.

14. Bhagwat VM, Ramachandran BV. Malathion A and B esterases of mouse liver-I. Biochem Pharmacol. 1975 Sep 15;24(18):1531–3.

15. Nau J-Y. Premiers succès de la thérapié génique contre la drépanocytose. Rev Med Suisse. 2017;13:626–7.

16. Jodal M, Hallbäck DA, Svanvik J, Lundgren O. A Method for the Continuous Study of Net Water Transport in the Feline Small Bowel. Acta Physiol Scand. 1975 Dec;95(4):441–7.

17. Ferreira A, Marguti I, Bechmann I, Jeney V, Chora A, Palha NR, et al. Sickle hemoglobin confers tolerance to Plasmodium infection. Cell. 2011 Apr 29;145(3):398–409.

18. Ferreira A, Marguti I, Bechmann I, Jeney V, Chora A, Palha NR, et al. Sickle Hemoglobin Confers Tolerance to Plasmodium Infection. Cell. 2011 Apr;145(3):398–409.

19. McWhinnie DL, Morris PJ. Combination drug therapies for immunosuppression in transplantation. Ann Acad Med Singapore. 1991 Jul;20(4):498–502.

20. Coque N, Montalembert M. Diagnostic d'une hémoglobinopathie. Feuill Biol. 2013;

21. Puurunen J. Centrally applied histamine increases gastric acid secretion in rats. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1988 Jul;338(1):96–8.

22. Orkin SH, Nathan DG. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood [Internet]. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009 [cited 2020 Apr 21]. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=445050

23. Jacob E, Beyer JE, Miaskowski C, Savedra M, Treadwell M, Styles L. Are There Phases to the Vaso-Occlusive Painful Episode in Sickle Cell Disease? J Pain Symptom Manage. 2005 Apr;29(4):392–400.

24. Cull-Candy SG. Effect of denervation and local damage on extrajunctional L-glutamate receptors in locust muscle. Nature. 1975 Dec 11;258(5535):530–1.

25. Kirkham FJ. Therapy insight: stroke risk and its management in patients with sickle cell disease. Nat Clin Pract Neurol. 2007 May;3(5):264–78.

26. Raynal G., Bracq A., Tillou X., Limani K., Petit J. Les complications rénales de la Drépanocytose. Association française d'urologie; 2007.

27. Chinegwundoh FI, Smith S, Anie KA. Treatments for priapism in boys and men with sickle cell disease. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017 Sep 19 [cited 2020 Nov 16]; Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004198.pub3

28. Mukinayi Mbiya B, Tumba Disashi G, Gulbis B. Sickle Cell Disease in the Democratic Republic of Congo: Assessing Physicians' Knowledge and Practices. Trop Med Infect Dis. 2020 Jul 29;5(3):127.

29. Ansari J, Moufarrej YE, Pawlinski R, Gavins FNE. Sickle cell disease: a malady beyond a hemoglobin defect in cerebrovascular disease. Expert Rev Hematol. 2018 Jan 2;11(1):45–55.

30. Gluckman E. Allogeneic transplantation strategies including haploidentical transplantation in sickle cell disease. Hematology. 2013 Dec 6;2013(1):370–6.

31. Gilgenkrants S. Le temps des gitans. 2002;11.

32. Negre O, Bartholomae C, Beuzard Y, Cavazzana M, Christiansen L, Courne C, et al. Preclinical evaluation of efficacy and safety of an improved lentiviral vector for the treatment of β-thalassemia and sickle cell disease. Curr Gene Ther. 2015;15(1):64–81.

33. Ribeil J-A, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magnani A, Semeraro M, Magrin E, et al. Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2017 Mar 2;376(9):848–55.

34. HAS. Transfusions de globules rouges homologues : produits indications, alternatives. 2014.

35. Thornton JA, Harrison MJ. Letter: Duration of action of AH8165. Br J Anaesth. 1975 Sep;47(9):1033.

36. Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O, Dosik H, Moohr J, et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood. 1990 Oct 1;76(7):1431–7.

37. Noizat-Pirenne F. [Immunohematologic characteristics in the Afro-caribbean population. Consequences for transfusion safety]. Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang. 2003 Jun;10(3):185–91.

38. De Montalembert M, Dumont M-D, Heilbronner C, Brousse V, Charrara O, Pellegrino B, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction in children with sickle cell disease. Haematologica. 2011 Jun;96(6):801–7.

39. Serraj K., Mustapha M., Housni B., Andrès E. Complications aiguës de la drépanocytose de l'adulte : de la physiopathologie au traitement. Médecine Thrapeutique. 2012;18(4):239–50.

40. Driss F, Tertian G, Becquemont L, Haddad B, Cynober T, Raphael M, et al. [Management of high risk pregnancy in sickle cell disease by a strategy of prophylactic red cell transfusion or automated red cell exchange]. Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang. 2007 Oct;14(4):386–92.

41. Vidal. Siklos® dans le vidal - Available from: https://www.vidal.fr/Medicament/siklos-82425.html.

42. HAS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte, Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. 2010.

43. John CC, Opoka RO, Latham TS, Hume H., Nabaggala C, Kasirye P, et al. Hydroxyurea Dose Escalation for Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. N Engl J Med. 2020 Jun 25;382(26):2524–33.

44. Smart LR, Hernandez AG, Ware RE. Sickle cell disease: Translating clinical care to low-resource countries through international research collaborations. Semin Hematol. 2018 Apr;55(2):102–12.

45. Habibi A, Godeau B, Galacteros F. Drépanocytose et réanimation. Réanimation. 2007 Aug;16(4):310–7.

46. Mellouli F, Bejaoui M. [The use of hydroxyurea in severe forms of sickle cell disease: study of 47 Tunisian paediatric cases]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. 2008 Jan;15(1):24–8.

47. Ameli. Prévalence des ALD en 2006 - Available from: https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-delongue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2016.php.

48. Couque N, Girard D, Ducrocq R, Boizeau P, Haouari Z, Missud F, et al. Improvement of medical care in a cohort of newborns with sickle-cell disease in North Paris: impact of national guidelines. Br J Haematol. 2016;173(6):927–37.

49. Labie D, Elion J. Chez les drépanocytaires, le pneumocoque se joue de la prévention et s'adapte à la maladie: Conséquences vaccinales. Médecine/sciences. 2014 Nov;30(11):946–8.

50. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. N Engl J Med. 1986 Jun 19;314(25):1593–9.

51. Dick K-R, Kouamé D-B, Ouattara O, Nigue L, Brou I, Gouli J-C, et al. Intérêts des splénectomies au cours des drépanocytoses et thalassémies majeures de l'enfant. J Pédiatrie Puériculture. 2005 Nov;18(7):333–9.

52. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2019 Jan 24;14(1):263–92.

53. Conran N, Belcher JD. Inflammation in Sickle Cell Disease. Connes P, editor. Clin Hemorheol Microcirc. 2018 Mar 28;68(2-3):263–99.

54. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2017 Feb 2;376(5):429–39.

55. Man Y, Goreke U, Kucukal E, Hill A, An R, Liu S, et al. Leukocyte adhesion to P-selectin and the inhibitory role of Crizanlizumab in sickle cell disease: A standardized microfluidic assessment. Blood Cells Mol Dis. 2020 Jul;83:102424.

56. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, Ware RE, Nduba V, El-Beshlawy A, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2019 Aug 8;381(6):509–19.

57. EMC. Xromi® (Hydroxycarbamide) 100 mg/ml oral solution - Patient / Parent Guide - Important safety information about serious side effects that you need to be aware of before, during and after treatment - Available from : https://www.medicines.org.uk/emc/rmm/1606/Document. 2019.

58. Demirci S, Uchida N, Tisdale JF. Gene therapy for sickle cell disease: An update. Cytotherapy. 2018;20(7):899–910.

59. Criscione F. The Road Ahead for Using Gene Drive Systems. igtrcn. 2014 Jul 25;

60. Ngbolua K-T-N. Activité antifalcémiante (antisickling activity) de plantes utilisées contre la drépanocytose en médécine traditionnelle congolaise. 2012.

61. Villaret J, Marti G, Dubois F, Reybier K, Gaudre N, Haddad M, et al. Adaptation of a microbead assay for the easy evaluation of traditional anti-sickling medicines: application to DREPANOSTAT and FACA. Pharm Biol. 2018 Jan 1;56(1):385–92.

62. Wambebe CO, Bamgboye EA, Badru BO, Khamofu H, Momoh JA, Ekpeyong M, et al. Efficacy of niprisan in the prophylactic management of patients with sickle cell disease. Curr Ther Res. 2001 Jan;62(1):26–34.

63. Imaga NA, Chukwu CE, Blankson A, Gbenle GO. Biochemical assessment of Ciklavit®, a nutraceutical used in sickle cell anaemia management. J Herb Med. 2013 Dec;3(4):137–48.

64. Oniyangi O, Cohall DH. Phytomedicines (medicines derived from plants) for sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020 25;9:CD004448.

65. Lasme M. Etude phytochimique et évaluation de l'effet antifalcimiant des graines de Cajanus cajan (Fabacées), une plante utilisée en médecine de tradition africaine. UFR Félix Houphouet-Boigny; 2013.

66. Pousset J-L. Plantes médicinales d'Afrique: comment les reconnaître et les utiliser. Aix-en-Provence: Secum/Edisud; 2004.

67. Ekeke G, Shode F. Phenylalanine is the Predominant Antisickling Agent in Cajanus cajan Seed Extract. Planta Med. 1990 Feb;56(01):41–3.

68. Tschibangu D. Phytochemical and anti-drepanocytosis studies of Cajanus cajan, Callistemon Vimonalis, Melaleuxa Bracteata Guineense. [Guinée]; 2010.

69. Emmanuel N. Phytomedicines of Sickle Cell Crisis in Mezam Division, Cameroon: Preventive and Curative Cares. Br J Pharm Res. 2014 Jan 10;4(7):787–805.

70. Sofowora A. Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique. Paris : Berne: Karthala ; Académie suisse des sciences naturelles; 1982. 378 p. (Economie et développement).

71. Tshimankinda MP, Mudugo V, Ngbolua KTN. In vitro Antisickling Activity of Anthocyanins Extracts from Morinda lucida Benth (RUBIACEAE) in Medicinal Plants: Phytochemistry, Pharmacology and Therapeutics. [Delhi]; 2010.

72. Gupta VK, Singh GD, Surjeet S, Kaul A, editors. Medicinal plants: phytochemistry, pharmacology, and therapeutics. Delhi: Daya Pub. House; 2010. 1 p.

73. Mpiana PT, Mudogo V, Tshibangu DST, Ngbolua K.N., Shetonde OM, Mangwala KP, et al. In vitro Antisickling Activity of Anthocyanins Extract of a Congolese Plant: Alchornea cordifolia M. Arg. J Med Sci. 2007 Jul 1;7(7):1182–6.

74. Dinangayi Tshilanda D. In vitro Antisickling Activity of Anthocyanins from Ocimum canun (Lamiacea). 2015.

75. Joppa KM, Vovor A. Effet de Morinda Lucida Benth. (Rubiaceae) et de Newbouldia Leavis P.Beauv. (Bignoniaceae) sur la falciformation. 2008.

76. Yuma P, Mpiana P, Bokota M, Wakenge I, Muanishay C, Gbolo B, et al. Étude de l'activité antifalcémiante et de la thermo- et photo-dégradation des anthocyanes de Centella asiatica, Thomandersia hensii et Maesopsis eminii. Int J Biol Chem Sci. 2014 Mar 24;7(5):1892.

77. Touré M, Fané B, Guindo A, Diarra K, Coulibaly M, Dembélé A, et al. 31ème Congrès de la Société française d'hématologie - Available from : http://www.john-libbey-eurotext.fr/medline.md?doi=10.1684/hma.2014.0895. Hématologie. 2014 Mar;20(S3):24–41.

78. Dixit R, Nettem S, Madan SS, Soe HHK, Abas A, Vance L, et al. Folate supplementation in people with sickle cell disease. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, editor. Cochrane

Database Syst Rev [Internet]. 2018 Mar 16 [cited 2020 Nov 16]; Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011130.pub3

79. Osunkwo I, Ziegler TR, Alvarez J, McCracken C, Cherry K, Osunkwo CE, et al. High dose vitamin D therapy for chronic pain in children and adolescents with sickle cell disease: results of a randomized double blind pilot study. Br J Haematol. 2012 Oct;159(2):211–5.

80. Lee MT, Licursi M, McMahon DJ. Vitamin D deficiency and acute vaso-occlusive complications in children with sickle cell disease: Vitamin D and Sickle Cell Complications. Pediatr Blood Cancer. 2015 Apr;62(4):643–7.

81. Antwi-Boasiako C, Kusi-Mensah YA, Hayfron-Benjamin C, Aryee R, Dankwah G, Kwawukume L, et al. Total Serum Magnesium Levels and Calcium-To-Magnesium Ratio in Sickle Cell Disease. Medicina (Mex). 2019 Aug 29;55(9):547.

82. Brownell JN, Schall JI, Mcanlis CR, Smith-Whitley K, Norris CF, Stallings VA. Effect of High-dose Vitamin A Supplementation in Children With Sickle Cell Disease: A Randomized, Double-blind, Dose-finding Pilot Study. J Pediatr Hematol Oncol. 2020 Mar;42(2):83–91.

83. Wasnik RR. Evaluation of Serum Zinc and Antioxidant Vitamins in Adolescent Homozygous Sickle Cell Patients in Wardha, District of Central India. J Clin Diagn Res [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 16]; Available from: http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2017&volume=11&issue=8&page=BC01&issn=0973-709x&id=10320

84. Antwi-Boasiako C, Dankwah G, Aryee R, Hayfron-Benjamin C, Doku A, N'guessan B, et al. Serum Iron Levels and Copper-to-Zinc Ratio in Sickle Cell Disease. Medicina (Mex). 2019 May 21;55(5):180.

85. Diaw M, samb A, Diop S, Sall ND, Ba A, Cissé F, et al. Effects of hydration and water deprivation on blood viscosity during a soccer game in sickle cell trait carriers. Br J Sports Med. 2014 Feb;48(4):326–31.

86. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P, et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. Rev Médecine Interne. 2015 May;36(5):5S3–5S84.

87. Eke CB, Chukwu B, Ikefuna AN, Ezenwosu OU, Emodi IJ. Bioelectric Impedance Analysis of Body Composition of Children and Adolescents with Sickle Cell Anemia in Enugu, Nigeria. Pediatr Hematol Oncol. 2015 May 19;32(4):258–68.

88. RoFSED - Présentation - Available from : http://www.rofsed.fr/le-rofsed/presentation/.

89. Monfort J-B, Senet P. Leg Ulcers in Sickle-Cell Disease: Treatment Update. Adv Wound Care. 2020 Jun 1;9(6):348–56.

90. Swe KMM, Abas ABL, Bhardwaj A, Barua A, Nair NS. Zinc supplements for treating thalassaemia and sickle cell disease. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013 Jun 28 [cited 2020 Nov 21]; Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009415.pub2

91. Costa DO, Araújo FA, Xavier A, Araújo L, Silva U, Santos E, et al. Self-care of men with priapism and sickle cell disease. Rev Bras Enferm. 2018 Oct;71(5):2418–24.

92. Isaza-López M, Rojas-Rosas L, Echavarría-Ospina L, Serna-Higuita L. Caracterización de las complicaciones renales en pacientes con anemia de células falciformes. Rev Chil Pediatría. 2020 Feb 6;91(1):51.

93. Guasch A, Navarrete J, Nass K, Zayas CF. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: Prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. J Am Soc Nephrol JASN. 2006 Aug;17(8):2228–35.

94. Némirovsky B. Parcours de soins, Drépanocytose, Tout praticien aura à assumer des soins de proximité. Le concours médical; 2016.

95. Duverger P, Malka J, Ninus A. Prescription et observance: Réflexions d'une équipe de pédopsychiatrie. Enfances Psy. 2004;25(1):31.

96. Sabaté E, World Health Organization, editors. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. 198 p.

97. Marisol Touraine. Ministère des Affaires sociales et de la Santé, «Intervention de Marisol Touraine Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes Ouverture du colloque « Observance, autonomie, responsabilité »,» http://social-sante.gouv.fr/actualites/presse/discours/article/intervention-de-marisol-touraine-ministre-des-affaires-sociales-de-la-sante-et-117859. Mar 6, 2015.

98. Oudin-Doglioni D, Gay M-C, Lehougre M-P, Arlet J-B, Galactéros F. Les représentations de la drépanocytose comme déterminants de l'observance thérapeutique. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2019 Jun;177(6):517–25.

99. Jankowska-Polańska B, Świątoniowska-Lonc N, Sławuta A, Krówczyńska D, Dudek K, Mazur G. Patient-Reported Compliance in older age patients with chronic heart failure. Brunner-La Rocca H-P, editor. PLOS ONE. 2020 Apr 16;15(4):e0231076.

100. Yacou C., Cornely. Surcharge pondérale chez les adultes de 16 ans ou plus. 2015.

101. Gomes E., Castetbon K., Goulet V. Mortalité liée à la drépanocytose en Frace: âge de décès et causes associées (1979-2010). 2015 Mar 10;

102. Bligaard Madsen S, Burau V. Relational coordination in inter-organizational settings. How does lack of proximity affect coordination between hospital-based and community-based healthcare providers? J Interprof Care. 2021 Jan 2;35(1):136–9.

103. Brousseau DC, Panepinto JA, Nimmer M, Hoffmann RG. The number of people with sickle cell disease in the United States: National and state estimates. Am J Hematol. 2009;NA – NA.

104. Dodo R, Zohoun A, Baglo T, Mehou J, Anani L. Urgences drépanocytaires au Service des Maladies du Sang du Centre National Hospitalier Universitaire-Hubert Koutoukou Maga de Cotonou, Benin. Pan Afr Med J [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 6];30. Available from: http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/30/192/full/

105. Lionnet F, Stankovic K, Girot R. Drépanocytose de l'adulte. EMC - Hématologie. 2009 Jan;4(2):1–19.

106. Alavoine B. État de santé des personnes âgées drépanocytaires suivies en Guadeloupe. Faculté de médecine Hyacinthe Bastaraud; 2019.

107. Rhalimi M, Rauss A, Housieaux E. Drug-related problems identified during geriatric medication review in the community pharmacy. Int J Clin Pharm. 2018 Feb;40(1):109–18.

108. Zoghlami B, Buisson J-G. Evaluation de l'observance dans l'hypertension artérielle en médecine générale. [Limoges]: Université de Limoges; 2004.

109. Académie Nationale de Pharmacie. Personnes âgées et médicaments - Available from : https://www.acadpharm.org/dos_public/Agees.pdf. 2015 Jun.

110. Roche. Communiqué de presse : Roche à l'aube d'une ère nouvelle dans le domaine des tests hématologiques avec le lancement du nouvel analyseur cobas m 511. 2017 Jan 23;

111. James J, Andemariam B, Inusa B, El-Rassi F, Francis-Gibson B, Nero AC, et al. Management Strategies and Satisfaction Levels in Patients with Sickle Cell Disease: Interim Results from the International Sickle Cell World Assessment Survey (SWAY). Blood. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):1017–1017.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire patients

Ce questionnaire est effectué dans le but de réaliser une thèse pharmaceutique sur la prise en charge des patients Drépanocytaires. Répondez aux questions du mieux que vous pouvez. Ce formulaire restera anonyme. [Pour finir le test n'a jamais été réalisé seul par les patients]

Généralités :

- Quel est votre âge ?
  ……
- Sexe : ☐Féminin ☐ Masculin
- Poids : …… Taille : ……
- Quelle ville habitez-vous en Guadeloupe ?
  ……
- Êtes-vous membre d'une association de drépanocytaire ? (Si oui, laquelle)
  ☐Oui ☐ Non
  ……

Connaissances :

- Connaissez-vous votre type de drépanocytose ?
  ☐Homozygote ☐ Hétérozygote

[La question n'était pas comprise par les patients. Cette question était donc remplacée à l'oral par « SS ou SC ? »]

[A deux reprises, les patients ne connaissant pas leurs types de drépanocytose, le renseignement a donc été pris dans le dossier informatique de l'hôpital]

- Quelle est la particularité de vos globules rouges ?
  ……
- Quelles règles respectez-vous pour éviter une crise ?
  ……
  ……

Prise en charge

- Quel(s) symptôme(s) vous alerte(nt) pour une prise en charge en urgence ?
  (Douleurs osseuses, grosse fatigue, infections, maux de tête…)
  ……

- Quelles sont les fréquences annuelles de vos crises vaso-occlusives (douleurs au niveau thoracique)?
  ……
  Suite à cela combien d'hospitalisations par an ?
  ……

- Avez-vous déjà eu un syndrome thoracique aigu (pathologie pulmonaire spécifique de la drépanocytose) ? Si oui cela a-t-il entraîné des complications pulmonaires ou respiratoires ?
  ☐Oui ☐ Non
  ……

[Une explication du STA est réalisé lors du recueil de donnés]

- Subissez-vous des complications chroniques ? Si oui, lesquelles ?
  ☐Oui ☐ Non
  - Douleur, problèmes rénaux, problèmes pulmonaires, anémie, neurologique (AVC), ostéonécrose (mort des tissus osseux), cardiaque (souffle systolique), infections, thrombose veineuse, problèmes visuels, problèmes osseux

  Autres : ……
  ……

- Etes-vous suivi par un médecin spécialiste de la drépanocytose ?
  Si oui, à quelle fréquence ?
  ☐Oui ☐ Non
  ……

- Etes-vous satisfait de votre suivi ?
  ☐Oui ☐ Non
  ……

<u>Au sujet de l'observance :</u>

- Quel est votre traitement ?
  ……
  ……
  ……
  ……
  ……
  ……
  ……
  ……
  ……

[Parfois non répondu précisément donc vérification sur le dossier patient informatique de l'hôpital]

- Connaissez-vous l'indication de chaque traitement ?
  ……
  ……
  ……
  ……
  ……
  ……
  ……
  ……
  ……

- Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre traitement ?
  ……
  Avez-vous oublié ce matin ?
  ☐Oui ☐ Non
  Avez-vous oublié une fois cette semaine ?
  ☐Oui ☐ Non

- Depuis la dernière consultation avez-vous été en rupture de médicament ?
  ☐Oui ☐ Non
  ……

- Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?
  ☐Oui ☐ Non
  ……

- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?
  ☐Oui ☐ Non
  ……

- Avez-vous des effets indésirables ? (Si oui, lesquels)
  ☐Oui ☐ Non
  ……
  ……
  ……

- Pensez-vous avoir trop de médicaments à prendre ?
  ☐Oui ☐ Non
  ……
  ……

- Trouvez-vous cela contraignant ?
  ☐Oui ☐ Non
  ……

- Votre pharmacien a-t-il une place importante dans la prise en charge de votre traitement ? Si oui : à quel sujet (rappel de venir chercher traitement, rappel sur les bons gestes pour éviter les crises, …) ?
  ☐Oui ☐ Non
  ……
  ……
- Quand un changement intervient dans votre rythme de vie (vacances, fêtes) : avez-vous des difficultés de la prise du traitement ?
  ☐Oui ☐ Non
  ……
  ……
  ……

Annexe 2 : Questionnaire professionnels

Drépanocytose

Dans le cadre de la réalisation de ma thèse, je vous fais parvenir un questionnaire afin d'évaluer les connaissances des pharmaciens et préparateurs dans la maladie étudiée : la drépanocytose

Êtes-vous ? *

- ○ Pharmacien titulaire
- ○ Pharmacien adjoint
- ○ Préparateur
- ○ Etudiant
- ○ Autre...

Quel est votre département (lieu d'exercice? *

Réponse courte

Avez-vous des cas de drépanocytose dans votre patientèle? *

- ○ Oui
- ○ Non
- ○ Je ne sais pas

La drépanocytose est une maladie *

- [ ] génétique
- [ ] autosomique
- [ ] récessive
- [ ] dominante

La drépanocytose touche: *

- [ ] les hématies
- [ ] les leucocytes
- [ ] les plaquettes
- [ ] l'hémoglobine
- [ ] Autre...

Quelle est la particularité de l'hémoglobine ? *

- [ ] l'agglomération d'une hémoglobine anormale conduit les hématies à prendre la forme d'une faucille
- [ ] les chaînes béta de l'hémoglobine sont normales contrairement aux chaînes alpha
- [ ] un défaut de production d'hémoglobine adulte normal est présent
- [ ] Autre...

Les sujets homozygotes sont asymptomatiques ? *

- ( ) Vrai
- ( ) Faux

Les principales complications: *

- [ ] Rétinopathie proliférante
- [ ] Atteintes pulmonaires
- [ ] Atteintes cardiaques
- [ ] Atteintes osseuses
- [ ] Ulcères cutanés
- [ ] Lithiase biliaire
- [ ] Priapisme
- [ ] Crise Vaso-Occlusive
- [ ] Syndrome thoracique Aigu
- [ ] Complications infectieuses
- [ ] Aggravation de l'anémie
- [ ] AVC
- [ ] Atteintes hépatiques (cholecystite, séquestration hépatique)
- [ ] Atteintes spléniques

Pensez-vous qu'un traitement antibiotique préventif quotidien est utilisé chez l'enfant drépanocytaire ? *

- [ ] Non pas d'antibiotique
- [ ] Augmentin
- [ ] Orelox
- [ ] Zinnat
- [ ] Oroken
- [ ] Zithromax
- [ ] Oracilline
- [ ] Je ne sais pas

Gestes à préconiser pour calmer une crise vaso-occlusive : *

- [ ] antalgiques de palier I
- [ ] antalgiques de palier II
- [ ] Repos au chaud
- [ ] Repos au froid
- [ ] Hydratation
- [ ] Réaliser une activité sportive

Indications du Siklos (R): *

- [ ] Rétinopathie proliférante
- [ ] Atteintes pulmonaires
- [ ] Atteintes cardiaques
- [ ] Atteintes osseuses
- [ ] Ulcères cutanés
- [ ] Lithiase biliaire
- [ ] Priapisme
- [ ] Crise Vaso-Occlusive
- [ ] Syndrome thoracique Aigu
- [ ] Complications infectieuses
- [ ] Aggravation de l'anémie
- [ ] AVC
- [ ] Atteintes hépatiques (cholecystite, séquestration hépatique)
- [ ] Atteintes spléniques

Effets Indésirables du Siklos (R) *

- [ ] Azoospermie ou Oligospermie irréversible
- [ ] Thrombocytopénie
- [ ] Perte de poids
- [ ] Céphalées
- [ ] Autre...

La dose habituelle du Siklos (R) est : *

- ( ) entre 0 et 15 mg / kg
- ( ) entre 15 et 30 mg / kg
- ( ) entre 30 et 45 mg / kg
- ( ) entre 45 et 60 mg / kg
- ( ) je ne sais pas
- ( ) Autre...

Estimez-vous qu'une formation sur cette pathologie serait intéressante ? *

- ( ) Oui
- ( ) Non
- ( ) Autre...

Annexe 3 : Score de Girerd

CRIP
Cercle de réflexion
de l'industrie pharmaceutique

Test d'évaluation de l'observance[1]

	oui	non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre médicament ?	☐	☐
Depuis la dernière consultation avez-vous été en panne de médicament ?	☐	☐
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	☐	☐
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	☐	☐
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	☐	☐
Pensez-vous que vous avez trop de médicaments à prendre ?	☐	☐
	Total de Oui	

Réalisation du test

Au cours d'une consultation pour le renouvellement de l'ordonnance du traitement antihypertenseur toutes les questions sont posées par le médecin à son patient.

Interprétation du test

Total des OUI = 0	Score = 0 : Bonne observance
Total des OUI = 1 ou 2	Score = 1 ou 2 : Minime problème d'observance
Total des OUI ≥ 3	Score ≥ 3 : Mauvaise observance

[1] Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Med.* 2001 June;30(21):1044-1048.

Conception, rédaction : Carla Dias Barbosa
| Mapi – Patient-Centered Outcomes | cdias@mapigroup.com | www.mapigroup.com
Septembre 2014 | www.lecrip.org | 1

DUFRESNE Alexia

Sickle cell disease :

Patient medical compliance with sickle cell disease (SCD) at the Pointe-à-Pitre University Hospital (Guadeloupe) and an inventory of pharmacists' knowledge of the disease in France

University of Picardy Jules Verne
Pharmacy – Amiens

May 3, 2021

KEY WORDS : Sickle cell disease – Guadeloupe – compliance – therapeutic education – medical care - hematology

SUMMARY : Every year, babies around the world are born with sickle cell disease. This inherited blood disorder historically affecting people of African descent results in an abnormality in the oxygen-carrying protein haemoglobin found in red blood cells. In France alone, it affects close to 20,000 people, with 40 *new cases born* each year, and its numbers are expected to climb.

It's therefore not surprising that many therapeutic advances are underway and more and more pharmaceutical industries are investing in this area of research. However, more needs to be done.

In full consultation with the Plan Maladies Rares 3, actors from the associative world, patients and their families, and paramedical staff have concerns about the future initiatives of the government to fight it. For instance, the disease is not currently on the program of the national medical internship competition, and it covers very little on the research.

Today, marriages increasingly ignore borders and heritage, mixing blood, chromosomes and genes. In the years to come, white babies with very distant ancestors of African, South European or Asian descent will also suffer from major sickle cell syndrome.

This physically disabling disease has significant financial, moral and social impacts, and it is imperative that we take action. There are no regions immune from this pathology.

This thesis has established an inventory of pharmacists' knowledge of the disease in France. It also has included research that was carried out on sickle cell patients in Guadeloupe.

DUFRESNE Alexia

La drépanocytose : Observance chez les drépanocytaires du CHU de Pointe-à-Pitre (Guadeloupe) et connaissances du pharmacien dans l'accompagnement du patient

Université de Picardie Jules Verne
UFR de Pharmacie

3 mai 2021

MOTS CLÉS : Drépanocytose – Guadeloupe – Observance -éducation thérapeutique - prise en charge - hématologie

RÉSUMÉ : Le nombre d'enfants drépanocytaires naissant dans le Monde ne cesse de progresser. Cette maladie affecte 400 nouveau-nés par an et environ 20 000 patients en France. De très nombreux progrès thérapeutiques sont en chantier et de plus en plus d'industries pharmaceutiques investissent ce domaine de recherche. En pleine concertation du Plan Maladies Rares 3, les acteurs du monde associatif, les patients et familles de patients ainsi que le corps paramédical expriment leurs interrogations sur les futures orientations du gouvernement pour lutter contre la drépanocytose, maladie génétique sévère du globule rouge, ne tolérant aucune compétence ou retard dans la prise en charge.
Parallèlement le sujet n'est pas au programme du concours national d'internat en médecine, très peu abordé dans les études pharmaceutiques, particulièrement dans la filière officinale.

De plus, le monde est devenu aujourd'hui un village planétaire où les mariages mixtes ignorent les frontières et mélangent les origines, les sangs, les chromosomes et les gènes. Il n'est donc pas impossible que dans les années qui viennent, des bébés blancs ayant des ancêtres très lointains d'ascendance africaine, sud-européenne ou asiatique, soient atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur. Nous sommes donc tous concernés par cette maladie grave et très invalidante physiquement, financièrement, moralement et socialement, et nous sommes solidairement condamnés à partager les efforts que nous impose la lutte contre la drépanocytose. Il n'y a pas de régions où la pathologie doit être moins connue.

Cette thèse est ainsi réalisée pour établir un état des lieux des professionnels de l'officine en France. Et en parallèle une recherche sur l'observance des traitements des patients drépanocytaires en Guadeloupe a été opérée.

JURY :

Président : Dr SIX Isabelle
Directeur de thèse : Dr GUILLAUME Nicolas

Membres extérieurs :
Dr BERNIT Emmanuelle
Dr DAHOMAY Francine