



HAL
open science

Crizanlizumab, étude de l'impact médico-économique de ce nouveau traitement dans la prise en charge des patients atteints de la drépanocytose, au sein du CHU de la Martinique

Lucile Delpi

► To cite this version:

Lucile Delpi. Crizanlizumab, étude de l'impact médico-économique de ce nouveau traitement dans la prise en charge des patients atteints de la drépanocytose, au sein du CHU de la Martinique. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04147072

HAL Id: dumas-04147072

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04147072v1>

Submitted on 30 Jun 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE D'EXERCICE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE
PHASE D'APPROFONDISSEMENT

Soutenue le 16 décembre 2022

Par M^{elle} **DELPI Lucile**

Née le 6 septembre 1994

Conformément aux dispositions du décret n°2019-2020 du 04 octobre 2019

----oOo----

**CRIZANLIZUMAB, ÉTUDE DE L'IMPACT MÉDICO-ÉCONOMIQUE
DE CE NOUVEAU TRAITEMENT DANS LA PRISE EN CHARGE
DES PATIENTS ATTEINTS DE LA DREPANOCYTOSE,
AU SEIN DU CHU DE LA MARTINIQUE**

----oOo----

JURY :

Président : Pr HONORÉ Stéphane

Membres : Dr LEGRIS-ALLUSSON Véronique

Dr LOKO Gylna

Dr MATTHIAS Fanny

Dr WOLFF Estelle

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M.Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandre WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAU
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	-----------------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE – CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE – CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valérie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire Mme

Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché Mme

TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Stéphane HONORÉ,

Qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Je suis très reconnaissante pour le temps que vous avez pris à juger mon travail. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

À Madame le Docteur Véronique LEGRIS-ALLUSSON,

Je vous remercie pour votre accueil dans votre service dans le cadre de mon inter-CHU. Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir fait confiance dans cette tâche, même à distance. Que ce travail soit le témoin de ma gratitude.

À Madame le Docteur Gylna LOKO,

Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de votre centre et de m'avoir permis l'accès aux données nécessaires à l'élaboration de cette thèse. Merci pour votre collaboration et soyez assurée de ma profonde considération.

À Madame le Docteur Fanny MATHIAS,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. J'ai vraiment aimé être une de tes internes pendant ce semestre à l'Hôpital Nord et je serai ravie de travailler, à nouveau, avec toi.

À Madame le Docteur WOLFF Estelle,

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury malgré ma demande quelque peu tardive. Soyez assurée de mon plus profond respect.

À ma famille,

À mon papa et mon frère,

De toujours être présents. Par votre amour, votre patience et votre soutien constant, merci d'avoir cru en moi tout au long de mes études. J'espère vous rendre fiers.

À mamie Marthe et papi Pierrot

Merci d'avoir pris soin de moi pendant toutes ces années. Mes semaines de révision passées à vos côtés étaient bien plus supportables. Je vous remercie pour votre soutien inconditionnel.

À tatie Evelyne, tonton Didier et tatie Fabienne,

Qui avez participé à cette longue aventure par une parole, un sourire, une embrassade. Merci d'être là pour les moments importants.

À tatie Yvette,

Et à tous nos déjeuners partagés. Ta présence à mes côtés depuis ma première année est inestimable. Merci pour tous tes encouragements.

À mamie Marguerite et tatie Colette,

Par tous ces appels téléphoniques passés, merci pour votre bienveillance depuis toujours. Sans oublier **papi Gaston** qui nous regarde de là-haut.

À mes cousins, cousines

Audrey, Anthony, Damien, merci pour ces nombreux week-ends et repas familiaux passés ensemble. Ces moments de convivialité sont toujours ressourçant.

Gwendoline, Baptiste, Gauthier, Camille, loin des yeux mais pas loin du cœur, merci de votre épaulement à n'importe quel moment de ces études.

Dimitri, merci pour tous ces moments, parfois furtifs, qu'on a pu partager depuis toutes ces années.

Une pensée à mes petits cousins, **Tom, Antoine et Félix**, ne grandissez pas trop vite.

À mes amis, ma seconde famille,

À mes colocataires marseillais,

Merci d'avoir partagé ces trois années marseillaises, vous avez rendu cet internat que plus beau. À **Bruno et Thomas**, de nos révisions toulousaines à nos soirées marseillaises, il n'y avait qu'un pas. Merci d'être à mes côtés depuis des années. À **Pierre**, ta gentillesse et ta positivité ont rendu ces 6 derniers mois, bien plus tolérable. Je suis heureuse de te compter parmi mes amis. À **Laurine et Hortense**, de qui je ne peux plus me passer depuis cette année à l'internat. Nos soirées filles à base de vin et de potins vont beaucoup me manquer. Vous êtes un soutien permanent, une écoute attentive, une épaule sur laquelle pleurer et je vous remercie d'être entrées dans ma vie. Vous m'apportez énormément.

À mes amies de la faculté, les fantasks,

Et à toutes nos années de galère que les études de pharmacie nous auront fait traverser, merci d'avoir fait ce voyage à mes côtés. À **Rose**, ta joie de vivre et ton rire communicatif m'ont toujours remonté le moral. À **Fanny**, merci pour tous ces moments de complicité passés ensemble à Toulouse comme à Marseille. Je te suis reconnaissante d'être mon amie. À **Alice**, du lycée jusqu'en Martinique, on en a partagé des choses. Ton dynamisme m'inspire. À **Camille**, ma colocataire de soirée. Merci pour tout ce que tu m'as apporté.

Et bien sûr, à nos soirées au nombre incalculable, qui ont fait de ces études, un très bon souvenir. Aujourd'hui nous sommes toutes pharmaciens, soyons fières.

Aux filles du hand, tac ça part, **Marlene, Solène, Léa, Julie, Camille, Maïlys, Lisa,**

De coéquipières à amies, la limite n'a probablement jamais existé. Les mots me manquent pour décrire ce qui nous lie. Piliers de ma vie et soutiens infaillibles, merci de toujours être là.

Aux copines du lycée, les troubads, **Charlotte, Perrine, Mégane, Alice,**

Toujours unies malgré nos études et nos vies éparpillées en France et ailleurs. Vous êtes mes premières amies et je compte vous avoir à mes côtés pour encore de nombreuses années.

Aux copains du temps du lycée,

Merci de faire partie de ma vie, promis je rentre bientôt. Petit mot pour toi, **Sarah**, merci de ta présence. Je suis heureuse d'être ton amie.

À mes colocataires martiniquais, cette coloc' de féroces, **Karen, Paola, César, Bâton, Clément, Richie, Fred, Jérémy, Lucas,**

Merci d'avoir découvert cette île avec moi. Je n'oublierai jamais tous ces moments partagés ensemble, à 10. A ces 6 mois qui furent bien trop courts.

À tous mes co-internes,

Merci d'avoir partagé ces différents semestres avec moi. Merci de m'avoir supportée. Mention spéciale à **Océane**, co-interne du bout du monde. Tu as égayé ces 6 mois en Martinique. Merci pour ton aide et ton soutien dans l'écriture de cette thèse. J'ai pu garder le moral grâce à toi.

À tous ceux que je n'ai pas cités, et qui ont contribué, de près ou de loin, à ce travail et au pharmacien que je suis aujourd'hui, merci.

Comment terminer ces remerciements sans avoir une pensée pour toi, *Maman*.

Toi, qui n'a jamais douté de mes capacités et de ma réussite, je te remercie de m'avoir transmis ta force et ta détermination. De là-haut, j'espère que tu me regardes et que tu es fière de moi et de la personne que je suis devenue. Tu me manques chaque jour qui passe.

**« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation
aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs. »**

RÉSUMÉ

La drépanocytose est la pathologie génétique rare la plus répandue dans le monde. En France, elle est considérée comme une priorité de santé publique par les autorités nationales. En effet, dans certaines régions comme en Île-de-France ou dans les DROM, l'incidence est élevée et des moyens de prise en charge sont nécessaires.

Cette pathologie à la symptomatologie variable, mais aux atteintes multi-organiques, nécessite un suivi pluridisciplinaire régulier et adapté à chaque patient.

Les traitements actuels présents sur le marché européen, ne se consacrent seulement qu'à soulager la symptomatologie importante de cette pathologie. Seule la greffe de cellules souches est une approche curative, mais elle reste encore trop peu développée.

L'arrivée sur le marché de nouvelles thérapeutiques comme le crizanlizumab (Adakveo®), ayant une action sur la physiopathologie de la maladie donne un nouvel axe de prise en charge.

Ce travail met donc en exergue la potentielle efficacité clinique et l'impact économique associé à ce nouvel anticorps au sein du CHU de la Martinique. L'étude comprenait 4 patients aux caractéristiques peu comparables mais globalement représentatives de la population drépanocytaire vivant sur l'île de la Martinique. Avec les dossiers médicaux papiers de chacun des patients, toutes les données nécessaires ont pu être centralisées dans un tableur standardisé. Les résultats suggèrent donc une diminution significative du taux annuel de crise vaso-occlusives, comme l'avait décrit l'étude SUSTAIN sur la crizanlizumab (Adakveo®). Ce principal critère suppose donc une diminution des ré-hospitalisations lorsque le patient est traité par ce nouveau traitement. Le nombre de jours en hospitalisation pour les patients serait alors réduit de moitié. En découle, une diminution de l'impact économique malgré le prix élevé du flacon de crizanlizumab (Adakveo®). Cette analyse sera à confronter avec les données de vie réelles que doit faire paraître l'étude SUSTAIN en décembre 2025.

Avec l'espérance de vie qui s'allonge pour cette pathologie, la recherche de nouvelles thérapeutiques pour soulager ces patients doit être maintenue et approfondie pour aider cette population grandissante.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	7
RÉSUMÉ.....	13
TABLE DES MATIÈRES	14
LISTE DES TABLEAUX.....	16
LISTE DES FIGURES ET GRAPHIQUES	17
LISTE DES ANNEXES	18
LISTE DES ABRÉVIATIONS	19
INTRODUCTION.....	21
PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS.....	22
I) LA DREPANOCYTOSE, MALADIE ENDEMIQUE DE CERTAINES REGIONS DE FRANCE	22
A. L'HEMOGLOBINE, ELEMENT PATHOLOGIQUE	22
B. GENETIQUE ET MODE DE TRANSMISSION	23
C. DEPISTAGE NEONATAL ET DIAGNOSTIC	25
D. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA DREPANOCYTOSE EN FRANCE	28
E. PHYSIOPATHOLOGIE.....	29
1) <i>La vaso-occlusion</i>	31
2) <i>L'anémie et l'hémolyse</i>	32
F. MANIFESTATIONS CLINIQUES	34
1) <i>Les complications aiguës</i>	35
2) <i>Les complications chroniques</i>	36
3) <i>Le suivi biologique</i>	38
II) ÉTAT DES LIEUX ACTUEL DE LA PRISE EN CHARGE	39
A. LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR : LES ANTALGIQUES	39
B. LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES	40
C. LE TRAITEMENT TRANSFUSIONNEL	40

D. LA PROPHYLAXIE DES INFECTIONS.....	43
E. HUDROXYCARBAMIDE/HYDROXYUREE – SIKLOS®	44
F. CRIZANLIZUMAB – ADAKVEO®	46
<u>PARTIE 2 : ÉTUDE REALISÉE</u>	48
I) CONTEXTE.....	48
II) OBJECTIFS.....	49
III) TYPE D’ETUDE	50
IV) MATERIELS ET METHODES.....	50
A. POPULATION ETUDIEE.....	50
B. RECUEIL DES DONNEES	50
C. ANALYSE STATISTIQUE	51
V) RESULTATS.....	51
A. CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS	51
B. SUIVI MEDICAL.....	52
C. ANTECEDENTS ET COMPLICATIONS CHRONIQUES DE LA DREPANOCYTOSE	52
D. INITIATION DU NOUVEAU TRAITEMENT ET OBSERVANCE.....	54
E. ÉVALUATION DE L’EFFICACITE CLINIQUE	55
F. VARIATION DES PARAMETRES BIOLOGIQUES	56
G. ENQUETE DE SATISFACTION	57
VI) IMPACT MEDICO-ECONOMIQUE	58
<u>DISCUSSION</u>	60
I) DESCRIPTIF DE L’ETUDE.....	60
II) LIMITES DE L’ETUDE	64
III) PERSPECTIVES DE L’ETUDE.....	65
<u>CONCLUSION.....</u>	67
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	69
<u>ANNEXES.....</u>	74
<u>SERMENT DE GALIEN.....</u>	77

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Critères de ciblage des nouveau-nés à risque de SDM en France métropolitaine, 2012	25
Tableau 2: Bilan du dépistage néonatal de la drépanocytose, France, 2013 (17)	28
Tableau 3: Évolution du dépistage de la drépanocytose en Martinique.....	28
Tableau 4: Caractéristiques principales des patients drépanocytaires selon leur phénotype ...	34
Tableau 5: Résumé des différentes complications de la drépanocytose	37
Tableau 6: Caractéristiques biologiques des SDM	38
Tableau 7: Caractéristiques de la population	51
Tableau 8: Principales complications chroniques liées à la drépanocytose	53
Tableau 9: Nombre d'administrations du crizanlizumab (Adakveo®).....	54

LISTE DES FIGURES ET GRAPHIQUES

Figure 1: Proportion des différentes chaînes de globine au cours de la vie.....	22
Figure 2: Schéma de la transmission génétique de la drépanocytose	24
Figure 3: Étude de l'hémoglobine selon différentes techniques.....	27
Figure 4: Représentation en 3 dimensions d'une molécule d'Hb.....	30
Figure 5: Physiopathologie de la drépanocytose.....	30
Figure 6: Contribution de l'hémolyse aux phénomènes de vaso-occlusion	33
Figure 7: La prévalence des complications selon l'âge	35
Figure 8: Indications pour la transfusion de GR	41
Figure 9: Type de transfusion recommandée selon l'indication.....	42
Figure 10: Vaccins recommandés chez les patients drépanocytaires.....	43
Figure 11: Mode d'action de l'hydroxycarbamide/hydroxyurée (HC/HU)	45
Figure 12: Rôle des nouvelles thérapeutiques dans les mécanismes pathologiques	46
Figure 13: Mécanisme d'action du crizanlizumab (Adakveo®).....	47
Figure 14: Nombre de CVO l'année précédant l'instauration du crizanlizumab (Adakveo®)..	52
Figure 15: Taux annuel de CVO	55
Figure 16: Variation de l'Hb S pendant une année	56
Figure 17: Répartition des patients selon la réapparition ou non de CVO.....	57
Figure 18: Répartition de l'apparition de CVO à domicile chez les patients ré-hospitalisés...	58
Figure 19 : Prévision budgétaire des coûts et des dépenses sur une année.....	59

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Incidence de la drépanocytose en population ciblée en France depuis le début du dépistage néonatal jusqu'en 2016	74
Annexe 2: Drépanocytose : évolution du dépistage 2006-2010, France.....	75
Annexe 3: Résultats du dépistage en Martinique – CHU de la Martinique, service biologie..	75
Annexe 4: Dépistages et interventions recommandés pour la prise en charge des complications chroniques	76

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAP	Autorisation d'accès précoce
ADN	Acide désoxyribonucléique
ALAT	Alanine-Amino-Transférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASAT	Aspartate-Amino-Transférase
ASMR	Amélioration du service médical rendu
AVC	Accident vasculaire cérébral
BRB	Bilirubine
CGR	Culot de GR
CHUM	Centre hospitalier universitaire de la Martinique
CO ₂	Dioxyde de carbone
CRDA	Centre de référence de la drépanocytose, des thalassémies, des maladies du GR et de l'érythropoïèse
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CVO	Crise vaso-occlusive
Désoxy-HbS	Hb S sous forme désoxygénée
DROM	Départements et régions d'outre-mer
EMA	European medicines agency
GB	Globules blancs
GHS	Groupe homogène de séjour
GR	Globule rouge
HAS	Haute autorité de santé
Hb	Hémoglobine
Hb A	Hémoglobine adulte
Hb F	Hémoglobine fœtale
Hb S	Hémoglobine sickle
HbAS	Drépanocytose hétérozygote
HbSS	Drépanocytose homozygote
HC/HU	Hydroxycarbamide/hydroxyurée

HDJ	Hospitalisation de jour
HPLC	Chromatographie liquide à haute tension
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IEF	Isoélectrofocalisation
LDH	Lactate déshydrogénase
NFS	Numération de la formule sanguine
NO	Monoxyde d'azote
O ₂	Dioxygène
OMS	Organisation mondiale de la santé
PNN	Polynucléaires neutrophiles
Post-ATU	Post-autorisation temporaire d'utilisation
RAI	Recherche d'agglutinines irrégulières
ROS	Espèces réactives de l'O ₂
SA	Semaine aménorrhée
SDM	Syndrome drépanocytaire majeur
SMR	Service médical rendu
STA	Syndrome thoracique aigu
TLR4	Toll like receptor 4

INTRODUCTION

Découverte en 1957 au niveau moléculaire, la drépanocytose est la première maladie génétique identifiée(1). Il s'agit d'une pathologie du globule rouge (GR) ou hématie dans laquelle l'hémoglobine (Hb) est anormale. Elle fait donc partie du grand groupe des hémoglobinopathies.

Apparue en Afrique et en Inde, cette maladie exotique est aujourd'hui présente aussi en Amérique, au Maghreb, en France et plus particulièrement aux Antilles(2).

L'Hb anormale présente chez les patients drépanocytaires est dite « Hb S », en lien avec le mot anglais « sickle » signifiant « faucille »(3). En effet, l'observation au microscope d'un frottis sanguin permet de mettre en évidence la présence d'hématies en forme de faucille ou drépanocytes, responsables par la suite de l'anémie falciforme. Cette dernière, qualifiée d'hémolytique, est l'une des principales complications chroniques. À cela, se rajoute une fréquence élevée de crises douloureuses, appelées crises vaso-occlusives (CVO) et un risque accru d'infections(4).

Cette maladie polymorphe aux manifestations cliniques différentes selon l'âge des patients, est généralement découverte dans l'enfance si le diagnostic néonatal n'a pas été réalisé.

La prise en charge actuelle repose sur la prévention des complications qui permet de diminuer et de retarder la survenue d'épisodes délétères. Elle nécessite un suivi médical régulier et pluridisciplinaire afin de limiter les atteintes d'organes comme les reins, les poumons, le cœur ou encore les yeux(3).

Ainsi, grâce au progrès de la science avec la mise sur le marché de nouvelles thérapeutiques, l'espérance de vie de ces patients est aujourd'hui supérieure à 40 ans alors qu'elle était inférieure à 20 ans dans les années 1980(3). Il est donc observé une augmentation de la prévalence faisant de cette pathologie une priorité de santé publique par les autorités de santé nationales et internationales(5).

L'objectif principal de ce travail est de réaliser une évaluation médico-économique de la prise en charge par le crizanlizumab (Adakveo®) des patients atteints de la drépanocytose. Pour cela,

une analyse rétrospective a été réalisée. Il s'agit de mettre en évidence l'impact de ce nouveau traitement en évaluant principalement son efficacité clinique par le taux annuel de CVO liées à la pathologie permettant d'estimer les potentielles ré-hospitalisations.

PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS

I) La drépanocytose, maladie endémique de certaines régions de France

A. L'hémoglobine, élément pathologique

L'Hb est le principal constituant des GR. C'est une hétéroprotéine de 65 000 Daltons, composée d'une fraction protéique, la globine et d'une fraction prosthétique (non protéique), l'hème(6).

Cette dernière est le groupement commun aux différentes Hb. C'est une protoporphyrine IX qui lie, en son centre, un atome de fer ferreux. Celui-ci permettra de fixer de façon réversible le dioxygène (O₂).

La fraction protéique comprend 4 chaînes polypeptidiques de globine, identiques 2 à 2 : les chaînes α et les chaînes non- α . La chaîne α contient 141 acides aminés tandis que les chaînes non- α qui correspondent aux chaînes β , γ , δ en contiennent 146(7). Ces dernières définissent le type d'Hb qui varie depuis la vie embryonnaire jusqu'à l'âge adulte(8)(Figure 1).

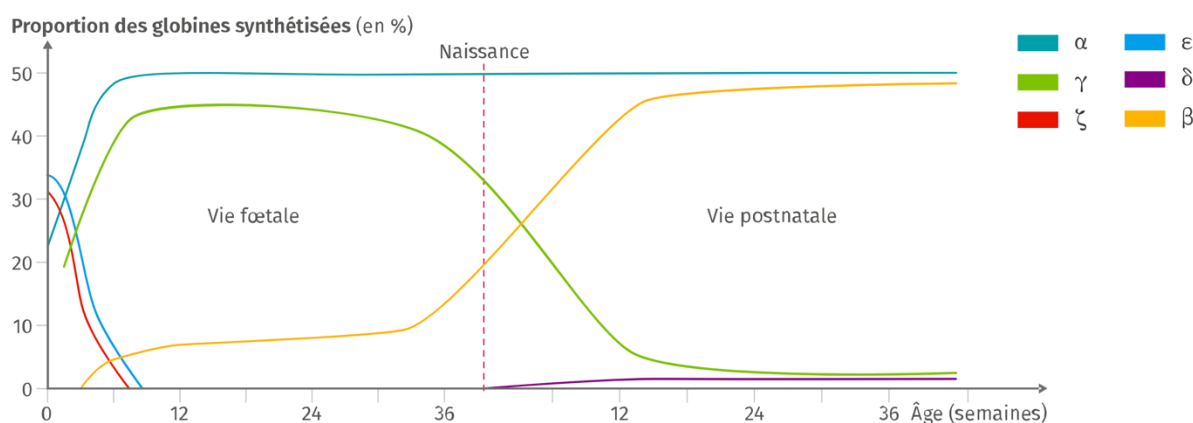


Figure 1: Proportion des différentes chaînes de globine au cours de la vie.

Le rôle principal de l'Hb est de transporter l'O₂ et de participer à l'élimination du dioxyde de carbone (CO₂). Elle permet ainsi de réaliser les échanges gazeux au niveau des tissus périphériques et des poumons. En effet, lorsque la molécule d'Hb se déplace entre la

conformation oxygénée et désoxygénée dans le transport de gaz artério-veineux, elle libère l'O₂ et absorbe du CO₂ et des ions hydrogène dans les capillaires tissulaires. Ce changement conformationnel et les interactions allostériques entre l'O₂ et les sites de liaison du CO₂ se traduisent par l'effet Bohr(9).

Mais l'environnement peut modifier l'affinité de l'Hb pour l'O₂, et par conséquent, il peut moduler la distribution effective du gaz aux différents tissus. Sa capacité à lier plus ou moins l'O₂ dépend de plusieurs paramètres.

B. Génétique et mode de transmission

La drépanocytose est une maladie à transmission autosomique récessive. Il est donc nécessaire de porter les 2 allèles « malades » pour engendrer la pathologie clinique. L'altération de ces allèles est dite homozygote (SS). La mutation unique et ponctuelle est retrouvée dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) au niveau du chromosome 11, qui permet de coder la β-globine(3). Il s'agit d'une inversion d'une paire de base : l'adénine est remplacée par la thymine, modifiant le 6^{ème} codon de GAG en GTG. L'acide glutamique (GAG) est alors remplacé par une valine (GTG), donnant lieu, *in fine*, à l'expression d'une Hb anormale : l'Hb S(4).

À l'inverse de la forme homozygote, si un seul allèle est muté, le sujet est un porteur sain ou hétérozygote (AS), il n'exprime aucune forme clinique de la maladie.

Par conséquent, si 2 parents sont des porteurs sains, la probabilité de concevoir un enfant atteint de la drépanocytose est de un sur quatre. Et si dans le couple, l'un des parents est malade et que l'autre sujet est porteur sain, le risque de transmission est alors de un sur deux(10).

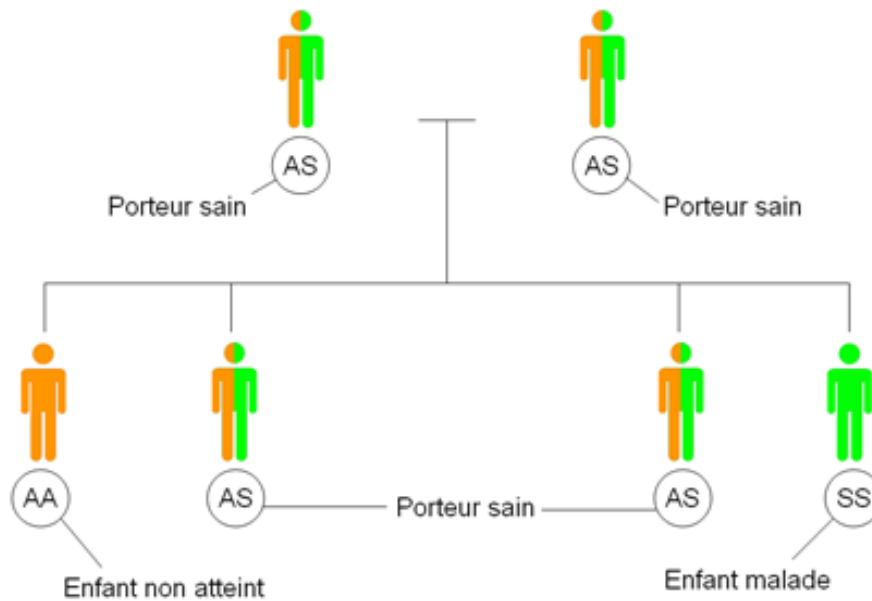


Figure 2: Schéma de la transmission génétique de la drépanocytose

Sur la Figure 2 ci-dessus, les 2 parents sont « AS », c'est-à-dire qu'ils sont porteurs sains (un seul allèle est muté). Leur descendance peut soit donc être « AA » sujet complètement sain, sans aucun allèle muté, soit « AS » comme les parents, soit « SS » sujet atteint par la drépanocytose et symptomatique avec les 2 allèles mutés.

On différencie 3 principaux syndromes drépanocytaires majeurs (SDM). Au niveau mondial, la forme homozygote SS dites HbSS, est la plus fréquente et est responsable des cas les plus graves(3). Ensuite, les formes hétérozygotes composites avec le syndrome HbSC et Hb S/ β -thalassémie (β^+ ou β^o) en font partie aussi et peuvent être potentiellement graves. D'autres formes composites, moins fréquentes existent aussi : HbSO-Arab, HbAS-Antilles, HbS-Antilles C, HbSD-Korlebu, HbSE, HbS-Lepore...(2).

C. Dépistage néonatal et diagnostic

En France, la drépanocytose fait partie des 5 maladies dépistées à la naissance parmi : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la

mucoviscidose. C'est un test biologique réalisé dans le cadre du dépistage de maladies rares(11).

Le dépistage de l'ensemble des nouveau-nés a d'abord débuté par des expériences pilotes dans les départements ou régions d'outre-mer (DROM). D'abord en Guadeloupe et Martinique dès 1985, à la Réunion dans les années 1990, en Guyane et à Mayotte en 1992, puis il s'est étendu à l'ensemble de la France métropolitaine à partir des années 2000. Il est donc devenu systématique chez tous les nouveau-nés des DROM depuis les années 1990(11). En revanche, en France métropolitaine, ce dépistage fait l'objet d'un ciblage. L'origine géographique des parents ou les antécédents de SDM dans la famille sont des critères de ce ciblage, comme mentionné dans le Tableau 1 ci-dessous(2).

<p>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</p> <p>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.</p>

Tableau 1: Critères de ciblage des nouveau-nés à risque de SDM en France métropolitaine, 2012

À partir de janvier 2023, il a été décidé, après des demandes insistantes des associations et des sociétés savantes que le dépistage serait universel en France métropolitaine pour une période de 3 ans. À l'issue de cette période, une évaluation sera effectuée pour déterminer la pertinence éventuelle de ce type de dépistage par rapport à celui ciblé.

Ce dépistage est réalisé à la 72^{ème} heure de vie du nourrisson ciblé ou à risque. Un échantillon sanguin est prélevé au niveau du talon. La goutte de sang est examinée pour rechercher la présence d'Hb S, et pour déterminer la forme génétique du nouveau-né. Le

diagnostic précoce de la maladie conditionne la prise en charge anticipée et le pronostic des patients.

Un dépistage anténatal peut être proposé dans le cadre d'un conseil génétique. En effet, si un couple a déjà un enfant atteint de la drépanocytose ou si l'un des parents du couple est lui-même atteint ou en est porteur sain, il est possible de réaliser un dépistage selon différentes pratiques :

- À la 14^{ème} semaine aménorrhée (SA), par prélèvement placentaire (choriocentèse)
- À la 18^{ème} SA, par ponction du liquide amniotique (amniocentèse).

Une approche de diagnostic non invasif à partir d'une prise de sang maternel est à l'étude. Il s'agirait de rechercher de l'ADN fœtal circulant et ce test pourrait être possible dès la 10^{ème} SA.

Pour les couples ayant recours à la fécondation *in vitro*, il existe un diagnostic préimplantatoire. Il n'est proposé qu'aux couples avec « une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic », incluant donc les couples aux critères cités ci-dessus. Dans ce cas-là, l'anomalie génétique est recherchée par l'analyse de l'ADN et une sélection des embryons sains est réalisée. Cette technique permet d'éviter d'attendre le diagnostic prénatal, à la 14^{ème} SA, *a minima*(3), qui sera suivi potentiellement d'une interruption médicale de grossesse.

Si de l'Hb anormale est détectée à la naissance, il est nécessaire d'étudier l'Hb des parents. À la naissance, de l'Hb fœtale (Hb F) est présente (Figure 1) et ne permet pas de distinguer la forme homozygote (HbSS) des formes composites (Hb S/ β -thalassémie).

Selon les recommandations de la commission de biologie du dépistage néonatal, 4 méthodes de diagnostic différentes peuvent être utilisées en première intention, à l'heure actuelle. On retrouve l'électrophorèse capillaire, l'isoélectrofocalisation (IEF), la chromatographie liquide à haute pression (HPLC) ou encore la spectrométrie de masse (MALDI-TOF)(12). Elles permettent de séparer l'Hb S de l'Hb normale et autres variants d'Hb grâce à leurs différences physico-chimiques. En effet, la modification de la charge de l'acide aminé à l'origine de la mutation, engendre une différence de la migration électrophorétique ou de la force d'interaction sur la HPLC(2).

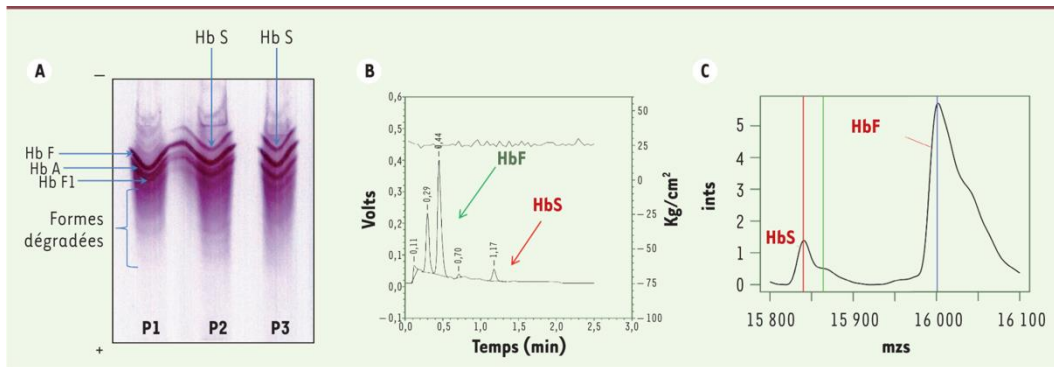


Figure 3: Étude de l'hémoglobine selon différentes techniques

Sur la Figure 3 présentée ci-dessus, 3 techniques sont mises en avant pour étudier l'Hb. La partie A représente une étude par IEF, la partie B par HPLC et la partie C par spectrométrie de masse (MALDI-TOF)(12). Sur les résultats de ces 3 techniques, il est bien mis en évidence différents pics ou différentes zones migratoires selon le type de l'Hb présente.

Si un variant de l'Hb est mis en évidence, il est nécessaire de réaliser une vérification afin de confirmer le diagnostic de la drépanocytose. Pour cela, le laboratoire doit utiliser une seconde technique analytique qui doit être différente de celle mise en jeu en première intention.

Le plus souvent, l'étude de l'Hb donne les interprétations suivantes :

- Avec plus de 50 % d'Hb adulte (Hb A) et moins de 45 % d'Hb S, le sujet est hétérozygote (AS), il est un porteur sain. Un conseil génétique est préconisé aux futurs parents, idéalement avant la conception.
- Avec plus de 50 % d'Hb S, le sujet est atteint de la drépanocytose, soit par la forme Hb SS (homozygote) soit composite par la forme Hb S/β-thalassémie(13).

D. Épidémiologie de la drépanocytose en France

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), en 2006, 5 % de la population mondiale était porteuse d'un gène d'hémoglobinopathie(14). Ainsi, la drépanocytose est la maladie monogénique sévère la plus répandue dans le monde avec 312 000 naissances annuelles

toutes formes confondues. La drépanocytose touche 2 % des naissances en Afrique subsaharienne(15), soit environ plus de 230 000 enfants affectés chaque année(16).

En France, 316 747 nouveau-nés ont bénéficié du dépistage de la drépanocytose durant l'année 2013, soit près de 40 % des naissances(Annexe 1). L'incidence calculée cette année-là est de 1/719 nouveau-nés testés et de 1/1 881 avec l'ensemble des nouveau-nés (Tableau 2). Cette année-là, le taux d'hétérozygote était de 1 pour 37 nouveau-nés. Il est resté stable signifiant ainsi un correct ciblage de la population.

Dépistage de la drépanocytose (N= 316 747 nouveau-nés testés)			
Syndrome drépanocytaire majeur (SDM)	n	Fréquence	IC95 %
Départements, régions et collectivités d'outre-mer (n= 36 844)	88	(1/419)	[1/529-1/346]
Métropole (n= 279 903)	353	(1/793)**	[1/885-1/718]
Total France (en population générale n=829 570)	441	(1/1 881)***	[1/2 075-1/1 721]
<i>** Population ciblée ; *** Population générale</i>			

Tableau 2: Bilan du dépistage néonatal de la drépanocytose, France, 2013(17)

En 2015, les chiffres de la France renseignent 466 naissances d'enfants drépanocytaires, soit une prévalence de 1/1 736 nouveau-nés atteints. Dans les DROM, cette prévalence passe à 1 naissance pour 499 nouveau-nés(3)(Annexe 2).

Drépanocytose									
Exercice	Nombre de NN testés	Nombre de Malades - Syndromes Drépanocytaires majeurs repérés					Nombre Hétérozygotes*		Faux Négatifs
		SS ou (SS ou Sβ)	SC	Sβ	Autres	Total	AS	AC	
1985 à 2015	143 111	296	96	22	6	420	4 006	1 772	3
2016	3 760	4	4	0	1	9	250	108	0
Total Fin 2016	146 871	300	100	22	7	429	4 256	1 880	3

Tableau 3: Évolution du dépistage de la drépanocytose en Martinique

En 2010, 68 SDM ont été recensés à la naissance dans les régions d'outre-mer. Aux Antilles, cela représente une incidence de 1/267 naissance en Guadeloupe et 1/343 en Martinique(2). Dans cette région, 429 malades ont été repérés de 1985 à 2016(18)(Tableau 3).

Ainsi, en 2020, 3 595 nouveau-nés ont été dépistés par le service de biologie du centre hospitalier universitaire de Martinique (CHUM), mettant en avant 10 SDM repérés(Annexe 3).

Actuellement, les derniers chiffres émis par le centre de référence de la drépanocytose, des thalassémies, des maladies du GR et de l'érythropoïèse adulte (CRDA) de la Martinique recensent environ 250 enfants atteints et près de 900 sujets adultes, dont 863 SDM. Parmi ceux-ci, il est retrouvé 391 HbSC, 371 HbSS, 75 HbS/ β^+ -Thalassémie, 13 HbAS-Antilles, 8 HbS/ β^0 -Thalassémie, 2 HbSD-Korlebu, 1 HbSE, 1 SO-Arab et 1 HbSC-Antilles.

E. Physiopathologie

Comme mentionné précédemment, la substitution du nucléoside adénine par la thymine dans l'exon 1 du gène de la β -globine, entraîne un changement d'acide aminé. L'acide glutamique est alors remplacé par un acide aminé hydrophobe : la valine. Ainsi, se crée une zone hydrophobe sur la chaîne de la globine. Par la constitution d'une liaison hydrophobe entre la phénylalanine et la leucine en position 85 et 88, ces acides aminés s'externalisent et remanient l'organisation de la protéine. Ces différentes modifications moléculaires entraînent une perturbation de la structure tertiaire et de la stabilité de l'Hb, donnant ainsi un tétramère d'Hb anormal avec une faible solubilité(4). Sur la Figure 4, il est mis en évidence ce changement conformationnel de l'Hb qui est à l'origine de la physiopathologie de la drépanocytose(19).

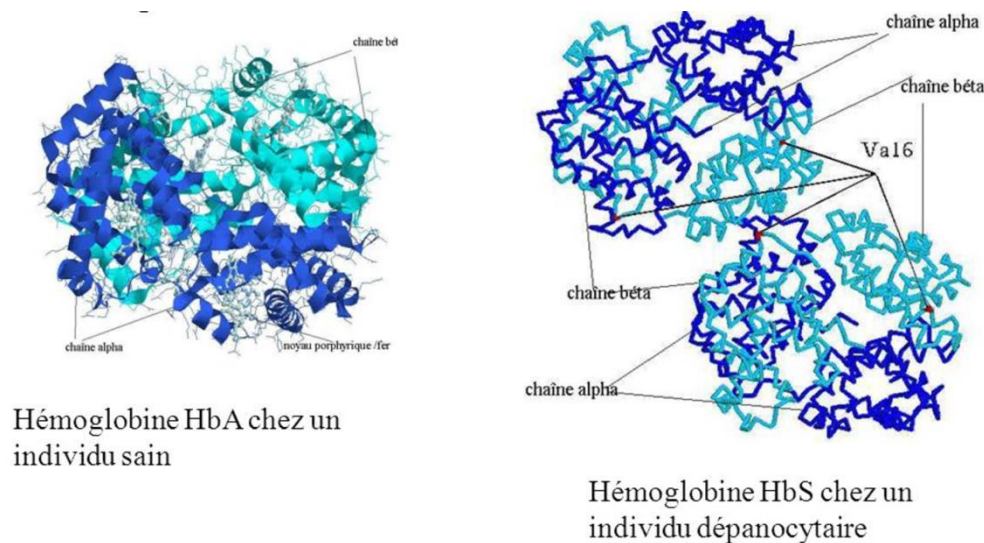


Figure 4: Représentation en 3 dimensions d'une molécule d'Hb

En condition désoxygénée, l'Hb S (désoxy-HbS) polymérise. Ceci est l'évènement fondamental du processus pathologique de la drépanocytose(20)(21). Ce dernier est favorisé par l'hypoxie, la stase ou bien l'acidose. La création de grandes fibres allongées et linéaires déforme alors le GR en forme de faucille aussi appelés « drépanocytes ». Ces hématies sont alors rigides et fragiles. Ce mécanisme physiopathologique rend compte de l'anémie hémolytique et des aspects mécaniques des CVO.

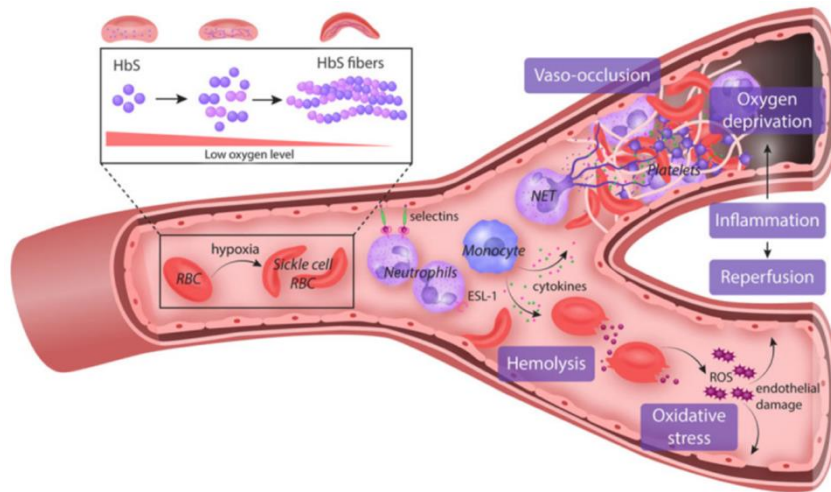


Figure 5: Physiopathologie de la drépanocytose

ESL-1 : ligand-1 de la E-sélectine ; *NET* : neutrophile extracellular traps ;
ROS : espèces réactives de l'O₂ ;

Ces 2 voies de signalisation sont illustrés par la Figure 5 et perpétuent l'état chronique d'inflammation observé dans la drépanocytose(22). Ces 2 phénotypes coexistent et ne sont pas exclusifs.

D'autres paramètres, comme la concentration en Hb F, la température, l'équilibre ionique (déshydratation cellulaire), le pH érythrocytaire ou encore la concentration en 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) jouent un rôle sur la polymérisation(5).

1) La vaso-occlusion

Il était considéré, classiquement, que la perte de déformabilité du GR à l'origine d'un blocage de la microcirculation et d'une ischémie d'aval, était la conséquence directe des complications vaso-occlusives. En effet, quand la viscosité des drépanocytes augmente, cela

impacte de façon négative le flux sanguin, ce qui contribue au processus d'occlusion vasculaire, caractéristique de la pathologie(23). Les drépanocytes formés créent des microthrombi dans les capillaires profonds qui finissent par générer des infarctus tissulaires responsables des CVO.

Ce modèle physiopathologique simple ne rend pas compte de la grande variabilité clinique de cette maladie. D'autant plus qu'en conditions basales, le temps nécessaire à la polymérisation de la désoxy-Hb S est supérieur au temps de passage du GR dans la microcirculation. Ce temps de transit rallongé serait expliqué par des phénomènes d'adhérence à l'endothélium augmentés.

Ainsi, les GR falciformés vont s'activer et vont interagir, via les cytokines pro-inflammatoires, les globules blancs (GB), notamment les polynucléaires neutrophiles (PNN) et monocytes, les plaquettes et les réticulocytes. Cette adhérence entre les différentes populations de cellules circulantes et l'endothélium favorise un enchaînement d'évènements délétères pour le vaisseau (inflammation, adhésion, coagulation).

Lors du phénomène de vaso-occlusion, il est observé une expression accrue des molécules pro-adhésives (les sélectines) du système vasculaire endothélial qui favorise ainsi l'adhésion des GB. En effet, l'expression positive de la P-sélectine sur l'endothélium et les plaquettes activées, contribue à l'initiation et à la progression des CVO(24). La P-sélectine est stockée dans les granules des cellules endothéliales et des plaquettes. Lorsqu'elle est exprimée dans les plaquettes, elle est un marqueur de l'activation plaquettaire. Son ligand, le PSGL-1, est exprimé sur les GR falciformes. La liaison de cette molécule d'adhésion à son ligand conduit à des interactions entre les drépanocytes, les cellules endothéliales et les plaquettes et d'autres cellules circulantes. Ces complexes formés capturent les GB qui eux activent les plaquettes formant des agrégats avec les GR falciformes. Ces agrégats se bloquent dans la microvascularisation provoquant des microtrombi tissulaires et déclenchant ainsi la crise douloureuse(25).

La sécrétion de facteurs de coagulation et tissulaires caractéristiques d'un état d'hypercoagulabilité est favorisée par l'inflammation et la libération de cytokines suite à l'activation plaquettaire(26).

Ces patients anémiés et marqués par une viscosité sanguine plus importante, développent donc des complications vaso-occlusives telles que les CVO douloureuses, le syndrome thoracique aigu (STA) et l'ostéonécrose.

2) L'anémie et l'hémolyse

Les GR falciformés ont une moins bonne déformabilité et sont donc plus rapidement détruits. Ce phénomène d'hémolyse intravasculaire exacerbée aboutit ainsi à la libération continue d'Hb S et d'hème plasmatique(27).

En conséquence, le monoxyde d'azote (NO) qui est nécessaire à la dilation des vaisseaux et qui lutte contre le stress oxydatif, voit sa biodisponibilité réduite. D'abord, des produits oxydants créés par des réactions de Fenton, piègent le NO disponible par une réaction de désoxygénation. Ensuite, l'hémolyse libère de l'Arginase-1 dans le plasma où elle peut consommer le L-Arginine plasmatique, qui est le substrat nécessaire à la production de NO par la NO-synthase endothéliale. Ceci provoque un dysfonctionnement vasculaire et des lésions des organes cibles.

De plus, la libération d'hème dans le sang est délétère pour l'endothélium vasculaire(3). Elle augmente les concentrations des ligands endogènes et exogènes, qui à leur tour activent la production des ROS à l'origine de l'inflammation(Figure 6). Des cytokines inflammatoires et d'autres médiateurs sont aussi libérés favorisant l'expression des récepteurs d'adhésion sur l'endothélium et des ligands sur les cellules sanguines. En effet, l'hème active les cellules endothéliales via son interaction avec le TLR4 (Toll like receptor 4), ce qui aboutit à la surexpression de molécules d'adhérence telle que la P-sélectine. Les nucléotides d'adénine, ATP et ADP libérés du GR lors de son hémolyse, contribuent davantage à l'activation plaquettaire(28).

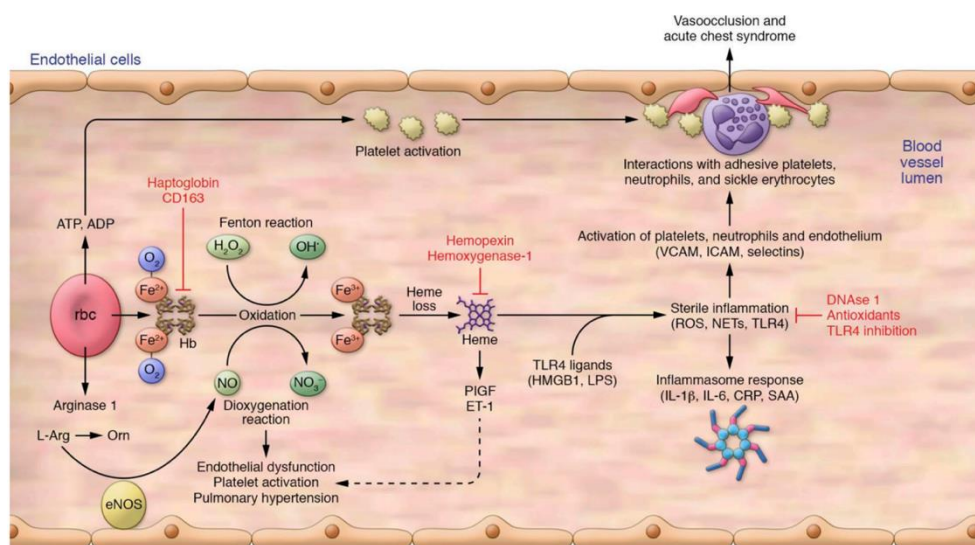


Figure 6: Contribution de l'hémolyse aux phénomènes de vaso-occlusion

D'autres mécanismes physiopathologiques sont responsables aussi de l'anémie hémolytique et de la perte de déformabilité des GR. Il peut être cité la dérégulation de l'homéostasie des cations, la libération du fer ferrique responsable d'un microenvironnement oxydant, l'exposition anormale des phosphatidylsérines à la surface des GR favorisant l'activation de la coagulation, les phénomènes d'adhérence et la reconnaissance des GR par les macrophages(5).

Toutes ces voies associées favorisent la dysfonction endothéliale. Cet endothélium devient pro-adhérent et empêche le diamètre artériel de s'adapter aux variations chroniques ou aiguës des contraintes de cisaillement. Ceci marque donc une perte de réactivité du tonus micro- et macrovasculaire et cela contribue à l'apparition d'une vasculopathie chronique et à l'activation plaquettaire permanente(29).

Ainsi, l'hémolyse chronique participe à la survenue de complications vasculaires chez les patients drépanocytaires telles que : l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, les ulcères de jambes, le priapisme et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

F. Manifestations cliniques

La symptomatologie de la drépanocytose est très variable. Comme le détaille le Tableau 4, l'Hb de base, les complications ou encore l'espérance de vie dépendent du type de SDM(13).

	Hb (g/dL)	VGM	Nombres de crises osseuses et gravité	Principales complications	Espérance de vie en France*
SS	7-9	Normocytaire	++ à +++	Néphropathie Rétinopathie Ostéonécrose Syndrome thoracique Priapisme	> 50 ans
SC	10-12	Microcytaire	0 à ++	Rétinopathie Ostéonécrose	> 60 ans
S/bêta-thalassémie	9-11	Microcytaire	+ à ++	<i>Idem</i> patients SS	> 50 ans

* L'espérance de vie ne cesse de s'allonger du fait d'une meilleure prise en charge et sous l'effet des traitements de fond (hydroxyurée notamment).

Tableau 4: Caractéristiques principales des patients drépanocytaires selon leur phénotype

Les symptômes de la drépanocytose varient selon l'âge et la sévérité de la pathologie. Pour les patients homozygotes (SS), on distingue 4 périodes de vie importantes. Il y a la période néonatale, de 0 jusqu'à environ 6 mois, généralement asymptomatique grâce à la présence de l'Hb F, produite *in utero*. Cette Hb disparaît peu à peu, laissant place à l'Hb S. C'est ainsi que démarre une nouvelle période, celle de la petite enfance où la morbi-mortalité est importante avec le risque de développer une anémie aiguë (séquestration splénique et érythroblastopénie) et des infections parfois graves (les vaccins et l'antibioprophylaxie sont indispensables)(5). C'est à l'adolescence que se déclenchent le plus souvent les crises douloureuses, aussi appelé CVO. Les STA (ou ACS pour acute chest syndrome), le priapisme ou encore la défaillance multiviscérale sont des événements parfois délétères qui sont plus fréquents à partir de cet âge-là(20). Puis, se rajoutent les complications chroniques, de plus en plus fréquentes avec l'âge, en plus des complications aiguës précédemment citées. Il peut être retrouvé une atteinte rénale, ophtalmique, cardio-respiratoires, etc... La Figure 7 ci-dessous illustre les différentes complications selon les périodes de la vie du patient(30).

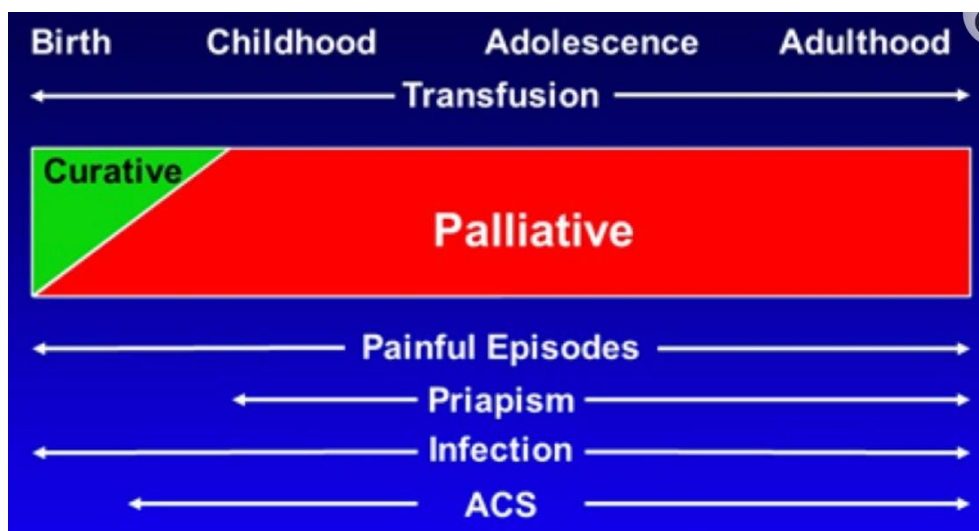


Figure 7: La prévalence des complications selon l'âge

1) Les complications aiguës

Déclenchées par la polymérisation de l'Hb S et survenant à la suite d'une agrégation multicellulaire entraînant des occlusions de la micro-vascularisation, les CVO sont des crises aiguës douloureuses extrêmement violentes et migratrices(28). Elles touchent principalement

les os, les articulations des membres supérieurs et inférieurs, le dos ou encore la poitrine(3). Ces crises peuvent durer de quelques heures (soulagées par des antalgiques) à quelques jours, voire des semaines (hospitalisation souvent nécessaire). Responsables de 73,5 % des visites aux urgences et d'environ 95 % des admissions à l'hôpital, les CVO sont la cause la plus fréquente d'hospitalisation chez les patients atteints de la drépanocytose. En moyenne, chez l'adulte hospitalisé, une CVO dure entre 2 et 7 jours(31).

Des complications aiguës majeures peuvent découler de ces crises. Parmi elles, on note l'apparition d'un STA. Il correspond à la première cause de décès chez les drépanocytaires et il peut survenir quelques jours à peine, après l'installation d'une CVO simple et mineure. Souvent déclenché au niveau pulmonaire, il affecte l'oxygénation de l'organisme, entraînant ainsi des difficultés respiratoires, une douleur thoracique ou parfois même une hyperthermie.

L'anémie est l'un des principaux symptômes à apparaître. Elle se traduit par une pâleur cutanéomuqueuse, un ictère, de la fatigue et un taux d'Hb entre 7 et 9 g/dL. Les GR falciformés des patients drépanocytaires ont une demi-vie plus courte. Ils sont plus fragiles et donc plus vite éliminés(26). On parle donc d'anémie hémolytique chronique. Cette destruction massive peut entraîner par la suite une suractivité de la rate favorisant ainsi un risque augmenté de séquestration splénique aiguë. D'autres phénomènes peuvent aggraver cette anémie jusqu'à provoquer des crises aplasiques. En effet, l'infection par le parvovirus B19 provoque un arrêt transitoire de l'érythropoïèse qui favorise ces crises.

En raison de cette asplénie fonctionnelle, une surveillance accrue des infections associées aux soins chez ces patients au système immunitaire affaibli est nécessaire. Des septicémies foudroyantes à germes encapsulés de type pneumocoque, *Haemophilus influenzae*, méningocoque ou encore staphylocoques et entérobactéries doivent être redoutées particulièrement chez l'enfant.

Des complications ischémiques secondaires de types AVC, peuvent aussi survenir. Ces événements ont une prévalence augmentée pendant l'enfance. Ce sont des manifestations variables et souvent transitoires(3).

Aussi, du fait de l'état d'hypercoagulabilité permanent retrouvé dans cette pathologie, par l'activation de la coagulation et l'altération de la fibrinolyse, il y a un risque de thrombose(20).

Le priapisme est une autre complication grave et concerne près de 42 % des adultes drépanocytaires. Il se manifeste par une érection anormale, prolongée et douloureuse. Il peut entraîner une nécrose des corps caverneux et donc une impuissance définitive. Il est dit intermittent s'il se résout en moins d'une heure et peut être pris en charge au domicile, par un traitement médicamenteux. Une prise en charge hospitalière est parfois requise, si ce dernier dure plus longtemps, on parle de priapisme aigu(30).

2) *Les complications chroniques*

La répétition de ces phénomènes de vaso-occlusion peut aboutir à des lésions organiques atteignant différents organes du corps ; cela caractérise les complications chroniques.

Une atteinte ostéo-articulaire, généralement asymptomatique, peut apparaître. À la suite d'une ischémie plus ou moins prolongée, une ostéonécrose le plus souvent localisée au niveau des têtes fémorales et humérales peut être décelée. De l'arthrose et de l'ostéoporose sont aussi des atteintes fréquemment retrouvées(20).

Une vasculopathie cérébrale chronique se met en place petit à petit et concerne les vaisseaux de moyens et gros calibres alors sténosés. Ceci favorise l'apparition d'accidents ischémiques. Pour pallier ces événements, un réseau fragile de suppléance anastomosique se met en place, augmentant ainsi le risque d'accidents hémorragiques.

Une atteinte cardiaque peut survenir avec l'âge. Elle se traduit par une insuffisance cardiaque associée à une hypertrophie ventriculaire. Elle est secondaire à l'anémie hémolytique chronique. Le suivi échographique annuel est recommandé.

La répétition des STA favorise la formation de plages de fibrose pulmonaire notamment dans les lobes inférieurs. En découle, la présence d'un syndrome restrictif ou mixte aboutissant, dans 6 à 11 % des cas, à une HTAP. Cette hypertension est responsable de mort subite de patients.

Chez les patients homozygotes, 64 % d'entre eux ont une rétinopathie déclenchée par les phénomènes de vaso-occlusion périphériques et de néovascularisation. Un fond d'œil annuel est préconisé et un traitement par photo-coagulation au laser peut être instauré(5).

Une insuffisance rénale chronique peut s'établir à la suite de glomérulopathie ou de tubulopathie. Un dosage annuel de la protéinurie et de l'albuminurie est alors nécessaire.

Des atteintes hépatiques sont aussi retrouvées comme par exemple, la lithiase biliaire, la cholangiopathie ou encore des hépatites virales.

Au niveau cutané, il peut être retrouvé des ulcères. Ces derniers sont causés par l'obstruction mécanique des drépanocytes, qui entraîne une incompetence veineuse. Ils sont généralement localisés dans des zones avec moins de graisse sous-cutanée où la peau est fine et le flux sanguin diminué comme par exemple au niveau des malléoles(20).

Complications aiguës	Complications chroniques
Crises vaso-occlusives (CVO)	Ostéonécrose
Syndrome thoracique aigu (STA)	Vasculopathie cérébrale
Anémie aiguë	Atteinte cardiaque
Infections	Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
Séquestration splénique	Rétinopathie proliférante
Accident vasculaire cérébral (AVC)	Néphropathie
Thrombose	Atteinte hépatique
Priapisme	Ulcère cutané

Tableau 5: Résumé des différentes complications de la drépanocytose

3) Le suivi biologique

Pour limiter et anticiper au mieux ces complications, il est nécessaire pour les patients d'avoir un suivi biologique régulier et adapté à la sévérité de la symptomatologie (Tableau 6).

La réalisation d'une numération de la formule sanguine (NFS) régulière précise dans un premier temps l'importance de l'anémie. Il est essentiel de connaître le taux d'Hb basal du patient afin d'en évaluer les variations. L'anémie est normochrome et normocytaire. Les résultats de la NFS

donnent généralement un taux élevé mais normal de réticulocytes (sauf en cas d'érythroblastopénie).

	Normale (N)	SS	SC	Sβ ⁰ thal	Sβ ⁺ thal
Hb g/dL	12-16	7-9	10-12	7-9	9-12
VGM fl	80-100	N	N	70-90	70-90
Réticulocytes x 10 ³ /mm ³	50-100	200-600	100-200	200-400	100-300
Electrophorèse de l'Hb %					
A	97-98	0	0	0	1-25
S	0	77-96	50 (C=50)	80-90	55-90
F	<2	2-20	<5	5-15	5-15
A2	2-3	2-3	-	4-6	4-6
Hémoglobine: Hb, VGM: volume globulaire moyen					

Tableau 6: Caractéristiques biologiques des SDM

Le dosage des différentes Hb par HPLC permet d'évaluer le taux de chaque fraction. Par exemple, lors du suivi de prise en charge médicamenteuse ou transfusionnelle ce dosage évalue l'efficacité du traitement.

Un bilan d'hémolyse associé à un bilan hépatique complet avec le dosage des marqueurs suivants : Aspartate-Amino-Transférase (ASAT), Alanine-Amino-Transférase (ALAT), lactate déshydrogénase (LDH), bilirubine (BRB) est réalisé de façon régulière ; il est retrouvé généralement la BRB libre et la LDH augmentées(32).

Avec la grande variabilité des symptômes, il est indéniable qu'un suivi régulier est nécessaire. L'Annexe 4 recense les différents examens semestriels ou annuels préconisés.

II) État des lieux actuel de la prise en charge

Le principal objectif de la prise en charge de drépanocytose est de réduire les crises douloureuses afin d'améliorer la qualité de vie des patients. Pour soulager les patients, la prescription d'antalgiques est systématique. Les complications de cette pathologie sont gérées

entre autres, par les traitements transfusionnels, l'hydroxyurée/hydroxycarbamide (HU/HC) et le crizanlizumab (Adakveo®) depuis peu(26).

Ces différentes thérapeutiques seront détaillées dans cette partie.

A. Le traitement de la douleur : les antalgiques

Chez les patients drépanocytaires, 30 à 40 % des adolescents et adultes souffrent de douleurs chroniques. Ces dernières surviennent avec l'âge(33). Les recommandations de la société américaine d'hématologie préconisent une large approche de la gestion de la douleur comprenant des interventions pharmacologiques avec l'utilisation de thérapeutiques opioïdes ou non, et des interventions non pharmacologiques(34).

Pour soulager les CVO, qui sont caractérisées par des douleurs aiguës, une hospitalisation est souvent nécessaire durant laquelle une oxygénothérapie ainsi qu'une hydratation avec alcalinisation (eau de Vichy) sont recommandées. Cette dernière permet de réduire le processus de falciformation en augmentant le volume du plasma sanguin(31).

À cela, est rajoutée l'administration d'antalgiques, notamment d'opioïdes. Mais ceux-ci ont une action sur le système nerveux central et agissent donc sur la douleur chronique. Compte tenu des épisodes récurrents de douleur aiguë chez ces patients-là, il y a un besoin urgent de traitements efficaces contre ces états de douleur avec des agents non-opioïdes permettant de diminuer le risque d'effets indésirables, de tolérance et de dépendance à ces antalgiques(35). Bien que la plupart des patients ne consomment pas d'opioïdes de façon chronique, il est essentiel de réduire la dose totale et la durée d'exposition tout en maintenant ou améliorant l'analgésie(36). Il est à déplorer quelques cas de mésusage voire d'addiction aux opioïdes.

B. La greffe de cellules souches

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est le seul traitement curatif disponible de la drépanocytose. Cela consiste à détruire et à remplacer les cellules souches permettant l'érythropoïèse chez les patients drépanocytaires. Le greffon utilisé est soit une ponction de moelle osseuse soit du sang de cordon, prélevé chez un sujet compatible. Le

donneur est généralement un membre de la fratrie ayant un système Human leukocyte antigen (HLA) identique. Ce traitement concerne actuellement les cas de drépanocytose sévères.

Les principales indications chez le jeune adulte sont : la récurrence d'AVC ou le risque identifié de survenue d'AVC, les CVO et STA itératifs, l'altération de la fonction neuropsychologique ou la présence d'une néphropathie(37). La greffe est aussi indiquée chez les enfants ayant un risque de vasculopathie cérébrale, d'ostéonécrose ou d'allo-immunisation compromettant les traitements transfusionnels futurs et chez ceux ayant un groupe sanguin rare.

Depuis les années 2000, cette procédure, lourde et coûteuse, a déjà été réalisée chez environ 1 000 sujets dont 250 en France et est un succès dans 97 % des cas(3) avec une disparition des crises et de l'anémie.

Le risque de mortalité est inférieur à 3 %, mais le risque de réaction du greffon contre l'hôte est à considérer. Cette réaction se manifeste le plus souvent par une atteinte digestive, cutanée voire pulmonaire. En revanche, elles sont diminuées lors d'une greffe de sang placentaire.

Par ailleurs, une pratique récente consiste à réaliser une transplantation de cellules haplo-identiques. Il s'agit donc de prélever le greffon chez un donneur seulement à moitié identique, comme le sont les parents. Mais à l'heure actuelle, alors que la survie globale des patients est de 94 %, seulement 50 % de la population drépanocytaire voient disparaître totalement sa pathologie(38)(39).

C. Le traitement transfusionnel

Le traitement transfusionnel est un élément essentiel des soins pour lutter contre les complications aiguës et chroniques de la drépanocytose(40). Il présente plusieurs modalités, la transfusion simple ponctuelle ou itérative, la transfusion associée à une saignée (en vue de réduire le nombre de GR drépanocytaires) et les échanges transfusionnels. Le recours à la transfusion simple est fait lors de l'aggravation de l'anémie mal tolérée(13). Les échanges transfusionnels ont pour but de diminuer la proportion de drépanocytes et donc d'Hb S.

L'une des principales indications de cette thérapie transfusionnelle est la prévention primaire ou secondaire de l'AVC(41). L'objectif est alors de maintenir un taux d'Hb S inférieur à 30 %

ou d'augmenter l'Hb à 10-12 g/dL. Les indications ponctuelles sont par exemple la séquestration splénique, le STA, les CVO ou le priapisme (Figure 8).

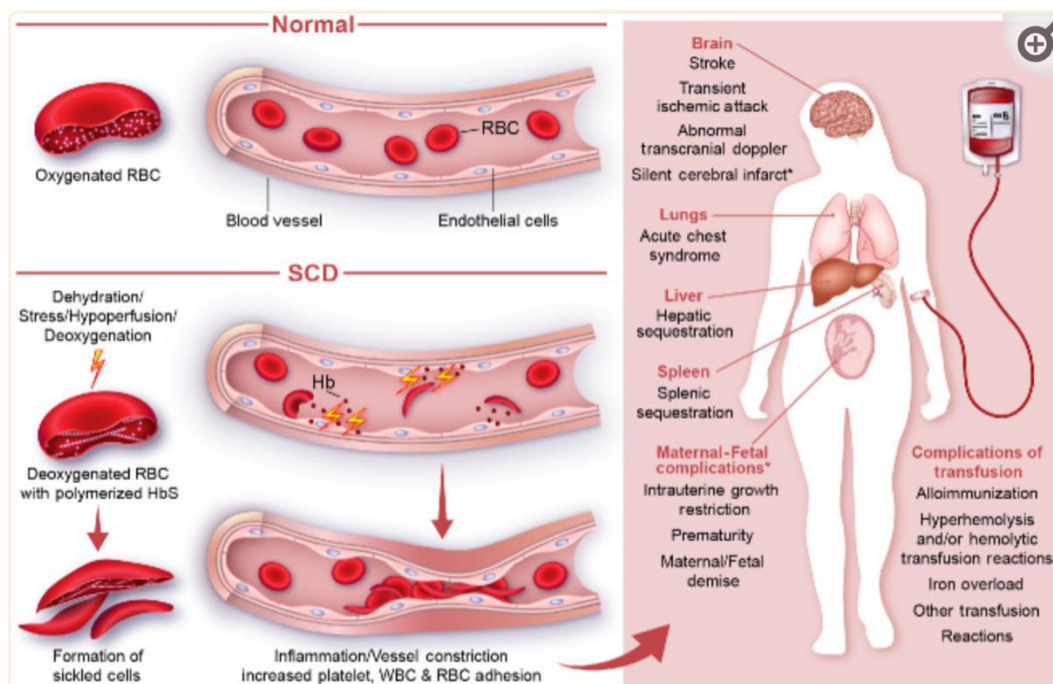


Figure 8: Indications pour la transfusion de GR

La répétition des transfusions peut entraîner une allo-immunisation érythrocytaire. Elle se produit lorsque le système immunitaire du patient développe des anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires du donneur, le considérant comme étranger. Cela provoque des réactions transfusionnelles hémolytiques aiguës et retardées(42). Ces hémolyses post-transfusionnelles se caractérisent comme une CVO sévère avec hémoglobinurie et aggravation des marqueurs de l'hémolyse et de l'anémie. Chaque patient a donc un dossier transfusionnel complet : double détermination du groupe sanguin, du rhésus et réalisation de 2 phénotypages étendus, dès le début de sa prise en charge. Lors de chaque transfusion les agglutinines irrégulières (RAI) sont déterminées au plus tôt 72 heures avant, afin que les culots de GR (CGR) délivrés soient le plus possible conforme au phénotype étendu du patient(42). Les réactions d'allo-immunisation et d'hémolyses post-transfusionnelles se produisent, le plus souvent, lorsque les patients et les donneurs sont d'ethnies différentes comme aux Antilles et en France métropolitaine. Pour limiter ces phénomènes imprévisibles, les patients devraient au minimum recevoir du sang avec un phénotype rhésus négatif (D, C/c et E/e) et K compatibles en raison

du fort pouvoir immunogène de ces antigènes(43). Outre la recherche de RAI, une épreuve directe de compatibilité est donc systématiquement réalisée en laboratoire.

Ce traitement est le meilleur moyen d'éviter l'obstruction des micro-vaisseaux, en revanche cet apport sanguin augmente le risque d'hyperviscosité. Pour écarter cela, l'élévation de l'Hb à des taux supérieurs à 10-12g/dL est généralement évitée et la réalisation de saignées en parallèle est parfois nécessaire(13).

Un autre effet indésirable majeur rencontré lors de ces échanges est la surcharge en fer. Pour limiter cette augmentation ferrique, il est préférable de réaliser des saignées associées aux transfusions ou des échanges de GR par érythrocytaphérèse.

Le Figure 9 ci-dessous résume dans quelles situations il est préférable d'utiliser l'une ou l'autre des techniques de transfusions précédemment citées(42).

Indication	Type of transfusion
Acute transfusion indication	
Symptomatic anemia: aplastic crisis, acute splenic sequestration	Simple transfusion
Acute clinical stroke or TIA	Exchange transfusion
Acute hepatic sequestration/intrahepatic cholestasis	Simple or exchange transfusion
ACS	Simple or exchange transfusion
Acute multiorgan failure	Simple or exchange transfusion
Preoperative (surgeries lasting > 1 hour and require general anesthesia)	Simple or exchange transfusion
Pregnancy*	Simple or exchange transfusion
Chronic transfusion indication	
Primary stroke prevention	Simple or exchange transfusion
Secondary stroke prevention	Simple or exchange transfusion
Recurrent VOC	Simple or exchange transfusion

* Pregnant women with severe or frequent SCD-related complications or high-risk pregnancy.

Figure 9: Type de transfusion recommandée selon l'indication

Malgré la récurrence des CVO chez de nombreux patients drépanocytaires, la thérapie transfusionnelle mensuelle chronique est déconseillée dans la prise en charge de la douleur aiguë et dans la prévention ou la réduction des épisodes de douleur(34). Selon une étude, 39 % des participants ont déclaré avoir reçu plus de 10 transfusions de GR au cours de leur vie(44).

D. La prophylaxie des infections

La drépanocytose est caractérisée par une extrême sensibilité aux infections à bactéries encapsulées et notamment à *Streptococcus pneumoniae*, du fait d'une asplénie fonctionnelle et d'un déficit en complément retrouvés chez ces patients(45). Grâce au dépistage néonatal, une prévention précoce est mise en place permettant de réduire la morbidité et la mortalité des enfants atteints de la drépanocytose. L'instauration d'un traitement antibiotique prophylactique systématique par pénicilline V (Oracilline®) est préconisée chez l'enfant jusqu'à l'âge de 5 ans. La posologie est de 100 000UI/kg/j chez les enfants de moins de 10 kg et de 50 000UI/kg par prise, 2 fois par jour chez ceux pesant entre 10 et 40 kg(46).

Il est recommandé, chez les enfants drépanocytaires, une protection vaccinale prévue selon le calendrier vaccinal (remis à jour chaque année). Le vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, les infections à *Haemophilus influenzae* de type B, la rubéole, les oreillons, la rougeole, la tuberculose et l'hépatite B doivent être administrés de façon précoce.

Cependant, il est nécessaire de renforcer les vaccinations avec le vaccin anti-pneumococcique par Pneumovax® ou avec le vaccin contre le méningocoque (ou *Neisseria meningitidis*), en plus des vaccins recommandés(Figure 10).

Vaccine	Recommandation
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 dose, if not administered previously
Meningococcal	Meningococcal conjugate vaccine, then a booster every 5 years Serogroup B meningococcal vaccine (2 doses, 2 months apart)
Pneumococcal	PCV 13 (if vaccine-naïve), then PSV 23 8 weeks later Repeat PSV 23 5 years after initial dose
Hepatitis B	3-dose series: 0, 1, and 6 months
Tetanus booster	Every 10 years

PCV 13 = pneumococcal conjugate vaccine; PSV 23 = pneumococcal polysaccharide vaccine

From the US Centers for Disease Control and Prevention. General best practice guidelines for immunizations: Altered immunocompetence. www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html.

Figure 10: Vaccins recommandés chez les patients drépanocytaires

E. Hydroxycarbamide/Hydroxyurée – Siklos®

En 2007, un traitement de fond permettant de réduire la fréquence des CVO a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : il s'agit de l'hydroxycarbamide/hydroxyurée (HC/HU) ou Siklos®. Initialement utilisé pour les leucémies, cet antinéoplasique est alors indiqué dans la prévention des CVO douloureuses et récurrentes, y compris celle du STA, chez l'enfant et l'adulte souffrant de drépanocytose symptomatique(47). Lors de la commission de la transparence, il obtient un service médical rendu (SMR) de niveau important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) mineur (niveau IV)(48).

Actuellement, deux dosages existent et leur prix de remboursement en métropole sont les suivants :

- Pour le dosage à 100 mg, le flacon de 60 comprimés coûte 64,59 € ;
- Pour le dosage à 1000 mg, le flacon de 30 comprimés coûte 316,62 €.

Son action principale est de jouer sur la concentration en Hb F en stimulant sa production. Au niveau, génétique, l'HC/HU agit sur l'expression du gène de la γ -globine provoquant un déplacement de l'expression du gène de la β -globine anormale. Cela provoque une « érythropoïèse de stress » et donc la libération de progéniteurs précoces qui se traduit par une synthèse accrue d'Hb F. Cette augmentation permet d'inhiber activement la polymérisation de l'Hb S et donc d'inhiber la falciformation des hématies(49).

Aussi, une myélosuppression réversible intervient et diminue donc le nombre de leucocytes circulants et de réticulocytes. Elle réduit aussi la production de molécules d'adhésion et de médiateurs pro-inflammatoires. Ceci entraîne une diminution des interactions avec l'endothélium vasculaire.

Il y a aussi un effet bénéfique pour la rhéologie sanguine avec une meilleure déformabilité du GR grâce à l'augmentation de son volume et donc une diminution de l'hémolyse.

Enfin, il joue un rôle dans l'induction du NO qui permet une vasodilatation artérielle et une réduction de l'activation plaquettaire(50)(Figure 11).

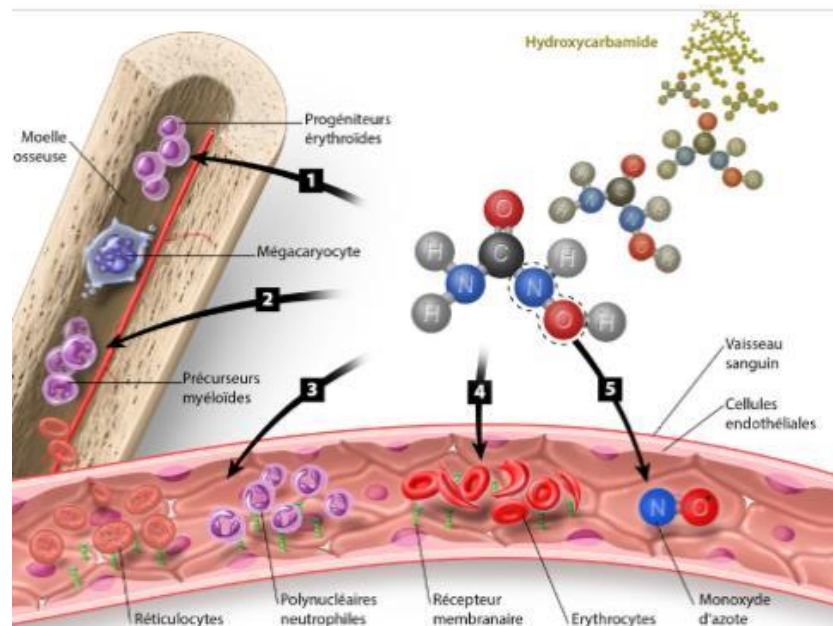


Figure 11: Mode d'action de l'hydroxycarbamide/hydroxyurée (HC/HU)

Ce traitement cible généralement les patients drépanocytaires à forte symptomatologie. C'est-à-dire ceux ayant bien sûr un SDM et souffrant de plus de 3 CVO par an ou au moins 2 STA ou 1 STA grave(51). La posologie habituelle varie entre 15 et 30mg/kg par jour. La dose minimale doit être maintenue tant que le patient présente une réponse clinique (réduction des crises douloureuses) ou hématologique (augmentation du taux d'Hb F ou du volume glomérulaire moyen). Si le patient ne répond pas au traitement, il est possible d'augmenter les doses journalières par palier de 2,5 à 5mg/kg par jour jusqu'à une dose maximale de 35mg/kg par jour, tout en ayant une surveillance hématologique renforcée(52).

L'HC/HU était la seule thérapeutique à avoir prouvé son efficacité en réduisant significativement le nombre de CVO, de STA, le nombre d'hospitalisation et de jours d'hospitalisation, ainsi que les besoins transfusionnels(53). Il agit aussi sur l'augmentation du taux d'Hb F qui peut atteindre plus de 25 %(54). Or, il existe une réponse clinique variable intraindividuelle, du fait de la distribution inégale de l'Hb F dans les hématies. Cela engendre un fort problème d'observance chez ces patients. Certaines études ont montré un taux de mortalité global chez les patients drépanocytaires persistant, élevé à 43,1 %, mais une réduction de la mortalité chez personnes traitées par HC/HU. En effet, 87 % de ces décès concernaient des patients n'ayant jamais pris de l'HC/HU ou traités pendant moins de 5 ans(55).

F. Crizanlizumab – Adakveo®

De nombreuses molécules sont à l'essai, aujourd'hui. Ces thérapeutiques visent à atténuer la gravité de la maladie en agissant à plusieurs niveaux de la physiopathologie de la drépanocytose, comme le présente la Figure 12 :

- En augmentant l'affinité de l'Hb pour l'O₂
- En diminuant l'altération de la membrane des hématies
- En réduisant le stress oxydatif
- En inhibant la polymérisation de l'Hb F et en favorisant la fixation de l'O₂ sur l'Hb
- En réduisant l'expression des molécules d'adhésion cellulaire aux membranes des vaisseaux sanguins(51).

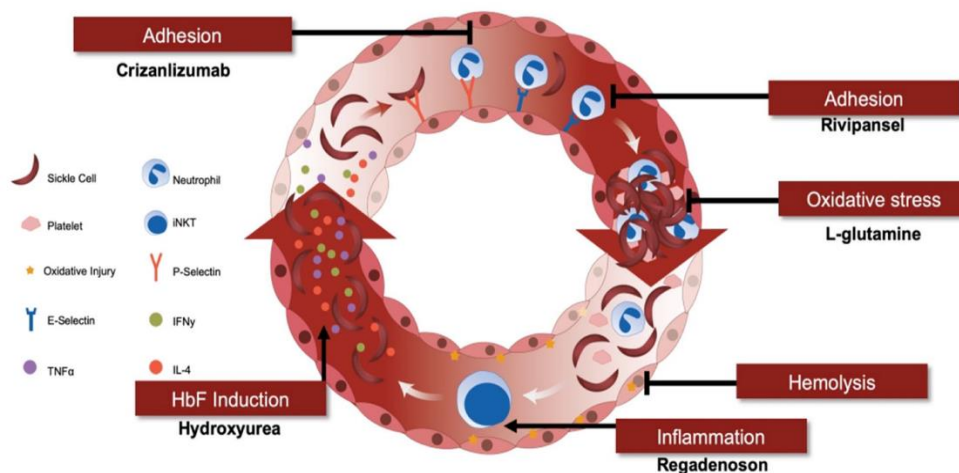


Figure 12: Rôle des nouvelles thérapeutiques dans les mécanismes pathologiques

Approuvé en Europe par l'European Medicines Agency (EMA) depuis le 28 octobre 2020, le crizanlizumab est commercialisé par Novartis® sous le nom d'Adakveo®(56). Il est indiqué dans la prévention des CVO récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose, âgés de 16 ans et plus. Lors de la commission de la transparence, en mai 2021, il obtient un SMR faible et ASMR de niveau V(57).

Ce nouveau traitement, commercialisé sous la forme d'un flacon injectable dosé à 100mg/10mL, a un prix de vente fournisseur actuel de 638 € hors taxes.

La posologie dépend du poids du patient et correspond à une dose-poids de 5mg/kg. Après la première administration, le patient reçoit sa deuxième injection 14 jours après, puis toutes les 4 semaines.

Cet anticorps monoclonal IgG κ -2 humanisé vient réduire l'agrégation cellulaire lors des CVO. En effet, le crizanlizumab (Adakveo®) vient inhiber une molécule d'adhésion cellulaire : la P-sélectine(58). En venant bloquer cette molécule, il empêche l'interaction avec son ligand, le PSGL-1(59). Cette inhibition réduit significativement l'adhésion directe du GR, des GB et des plaquettes à l'endothélium(Figure 13). Par conséquent, la dynamique du flux vasculaire est améliorée et donc la vaso-occlusion réduite(60).

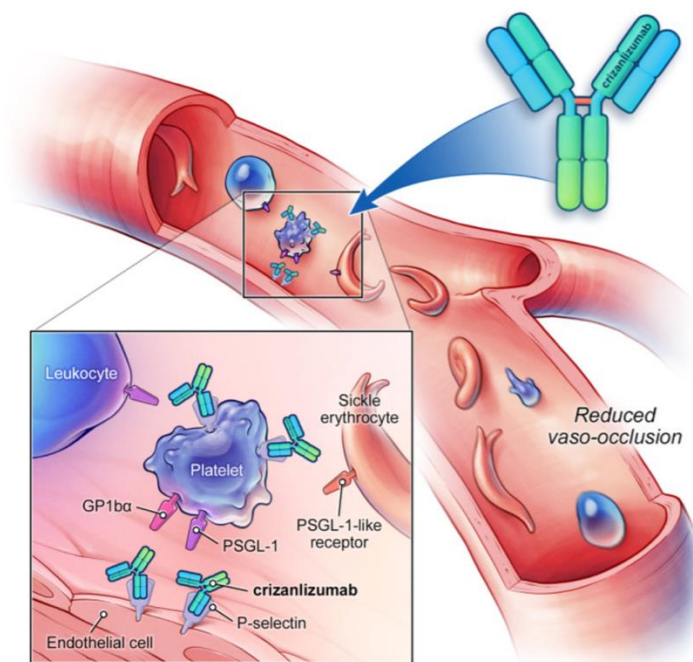


Figure 13: Mécanisme d'action du crizanlizumab (Adakveo®)

Dans l'étude SUSTAIN, le crizanlizumab (Adakveo®) a démontré un taux significativement plus faible de CVO liées à la drépanocytose par rapport au groupe placebo. Il a aussi été associé à une faible incidence d'évènements indésirables(61).

Aussi, son administration concomitante avec l'HC/HU aurait un impact positif sur la prise en charge de la pathologie. En effet, des résultats ont montré un délai d'apparition de la CVO plus long ainsi qu'une diminution du nombre de jours d'hospitalisation quel que soit le phénotype du patient(62).

PARTIE 2 : ÉTUDE REALISÉE

I) Contexte

La fusion, en 2013, des 3 principaux centres hospitaliers de l'île a permis la création du CHU de la Martinique (CHUM) qui a ainsi remplacé le CHU de Fort-de-France comme établissement de référence dans la Caraïbe.

Le CHUM est réparti sur 7 sites situés à Fort-de-France, le Lamentin et la Trinité. Ils se partagent les 11 pôles cliniques et médicotechniques couvrant des disciplines médicales, chirurgicales et obstétricales. Il bénéficie d'une capacité d'accueil de 1 426 lits et 120 places pour lequel il mobilise 5 200 professionnels aux compétences multiples.

Depuis 2011, les patients drépanocytaires adultes sont suivis à la cité hospitalière de Mangot-Vulcin du Lamentin, située au centre de l'île. En effet, dans cet établissement se trouve le CRDA de la Martinique. D'abord centre d'accueil et de recherche de la drépanocytose en 1975, puis centre intégré de la drépanocytose en 1999, c'est en 2006 que le CRDA est labellisé site constitutif du centre de référence de la drépanocytose des Antilles-Guyane. Diverses missions lui sont alors confiées selon le Code de la Santé Publique. Il a pour vocation l'expertise et le conseil scientifique et technique, la contribution à la surveillance épidémiologique et l'alerte en cas de constatations de risque ou de menace sur l'état de santé de la population. L'équipe du CRDA est actuellement composée de 4 médecins, 3 infirmiers diplômés d'état, 2 aides-soignants, 1 psychologue, 1 assistante sociale, 1 agent de service hospitalier et 3 secrétaires.

Pour les enfants et les adolescents atteints de la drépanocytose, le suivi est réalisé au centre de la drépanocytose des enfants (CDDE) de la maison de la femme, de la mère et de l'enfant (MFME), site du CHUM localisé à Fort-de-France.

Lorsqu'une hospitalisation est nécessaire, elle se fera préférentiellement en médecine polyvalente II, sur le site de Mangot-Vulcin pour les adultes et en pédiatrie C à la MFME pour les mineurs.

Comme mentionné précédemment, les Antilles sont une zone endémique vis-à-vis de la drépanocytose. Au début de l'année 2022, plus de 1 000 patients drépanocytaires sont recensés

au CRDA : environ 250 enfants âgés de 2 mois à 18 ans sont suivis au CDDE et 900 adultes suivis au CRDA de Mangot-Vulcin. Parmi ces derniers sujets, 863 sont atteints d'un SDM.

Bien que la situation des patients atteints de la drépanocytose se soit considérablement améliorée, les traitements disponibles restent limités. La meilleure compréhension de la maladie a permis de décrire plusieurs mécanismes dans la physiopathologie de la drépanocytose. Ceci a mené au développement de nouvelles molécules, comme le crizanlizumab (Adakveo®). En 2020, cet anticorps monoclonal obtient l'AMM d'abord aux États-Unis, puis en Europe.

Lors de son référencement en juin 2021, au sein du CHUM, il disposait d'un statut réglementaire en post-autorisation temporaire d'utilisation (post-ATU), équivalent aujourd'hui au statut d'autorisation d'accès précoce (AAP). Ce nouveau traitement permettait initialement l'inclusion d'une cohorte estimée à 20 patients. Puis en octobre 2021, la Haute Autorité de Santé (HAS) a rendu un avis favorable pour le remboursement du crizanlizumab (Adakveo®) dans la prévention des CVO récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus.

Cependant, la HAS a jugé le SMR de ce traitement comme faible et réserve donc la prescription du crizanlizumab (Adakveo®) aux spécialistes de la drépanocytose et l'usage uniquement hospitalier.

Cette modalité restreint notamment l'accès des patients français à ce nouveau traitement, car il est financé directement par le budget des hôpitaux, c'est-à-dire directement dans le forfait du Groupe Homogène de Séjour (GHS). Ici, le coût réel de cette thérapeutique est supérieur au prix du forfait remboursable par l'assurance maladie, ainsi, les patients pris en charge se voient limiter l'accès à ce traitement.

II) Objectifs

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'efficacité clinique et l'impact économique du traitement par crizanlizumab (Adakveo®) dans la prise en charge des patients atteints de la drépanocytose au sein du CHUM.

Les objectifs secondaires sont d'analyser les variations des paramètres de l'hémolyse, d'évaluer l'impact sur la qualité de vie ainsi que le profil de tolérance.

Tout ceci est établi dans le but d'élaborer, par la suite, une stratégie institutionnelle pour l'inclusion de nouveaux patients.

III) Type d'étude

Cette étude observationnelle, rétrospective et monocentrique a été menée chez les patients drépanocytaires du CRDA de la Martinique.

IV) Matériels et méthodes

A. Population étudiée

Tous les patients adultes, suivis au CRDA, vivant sur le territoire de la Martinique, atteints de la drépanocytose et ayant reçu au moins une cure de crizanlizumab (Adakveo®) ont été inclus dans cette étude.

B. Recueil des données

Les données ont été recueillies après lecture des dossiers médicaux entre le 1^{er} janvier 2017 et le 30 avril 2022.

Chaque information nécessaire a été anonymisée puis renseignée dans une base de données standardisées grâce à un tableur Excel®. Dans ce tableau, y étaient relevés le génotype, la date de diagnostic, les antécédents liés à la drépanocytose comme les STA, la rétinopathie, la néphropathie, les AVC, le priapisme ou encore la cardiopathie. La nécessité d'un traitement par HC/HU, de saignées et d'un programme transfusionnel était aussi mentionnée. Les données relevées ne reprenaient que les informations notifiées dans les dossiers médicaux papiers.

Les CVO graves étaient définies par un épisode aigu de douleur n'ayant aucune autre cause qu'un évènement vaso-occlusif nécessitant une visite dans un service hospitalier du CHUM.

Un simple passage par les services des urgences, une hospitalisation en service conventionnel et en service de réanimation au CHUM ont pu être quantifiés grâce à au logiciel de gestion administrative des mouvements qui se déverse dans notre logiciel métier Pharma®. Ce dernier mentionne tous les séjours hospitaliers effectués par le patient quelle que soit l'indication. Avec ces données, il a pu être apprécié le taux annuel de CVO calculé par la formule suivante : nombre total de CVO x 365 / (date de fin – date de la première cure).

Les CVO simples, survenant au domicile et n'entraînant pas d'hospitalisation n'ont pas été quantifiées. Elles ont été recensées par le simple jugement du patient.

Les bilans biologiques au CHUM ont été vérifiés via le logiciel Cyberlab®. Afin de déterminer la proportion de chaque hémoglobine, la technique utilisée était quantitative par chromatographie en milieu liquide, appelée HPLC. Aussi, les paramètres de l'hémolyse tels que les enzymes hépatiques, ASAT, ALAT, la LDH et la BRB (conjuguée et libre) ont été enregistrés.

C. Analyse statistique

Une analyse descriptive de la population a tout d'abord été réalisée en calculant les effectifs et les pourcentages.

Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide d'un test de Student. Pour les pourcentages, il a été utilisé le test du Chi-2 ou le test de Fisher.

Le seuil de significativité des tests utilisés, p, a été fixé à 0,05.

V) **Résultats**

A. Caractéristiques générales des patients

Seulement 4 patients ont pu bénéficier du traitement par crizanlizumab (Adakveo®) depuis sa mise sur le marché et sa disponibilité au CHUM.

Dans notre cohorte, le sex-ratio hommes / femmes était de 0,33. L'âge moyen à la fin de l'étude était de 37 ans avec un écart-type de $\pm 11,66$. L'ensemble de nos patients présente un génotype

pour la drépanocytose de type SS, bien qu'ils soient tous nés aux Antilles. Concernant l'âge auquel le diagnostic de la pathologie a été émis, il dépend essentiellement de l'année de naissance du patient. En effet, pour 50 % d'entre eux, ils ont été diagnostiqués à partir de l'âge adulte (à 18 ans). Pour l'autre moitié, étant donné qu'ils sont nés après la généralisation du dépistage à la naissance, ils ont bénéficié d'un diagnostic néonatal.

Leurs caractéristiques peu comparables ont été renseignées dans le *Tableau 7*.

Patient	Sexe	Année de naissance	Génotype	Âge de diagnostic (ans)	Hb de base (g/dL)
1	Masculin	1994	SS	0	8 – 8,5
2	Féminin	1977	SS	21	8,5
3	Féminin	1973	SS	18	8,8
4	Féminin	1994	SS	0	7 – 7,5

Tableau 7: Caractéristiques de la population

Tous les patients de l'étude avaient déjà été traités par de l'HC/HU au cours de leur vie. La moitié des patients recevaient de l'HC/HU à une posologie stable lors de l'introduction du crizanlizumab (Adakveo®). Une patiente a dû recommencer le traitement par HC/HU au bout de 5 mois de traitement par crizanlizumab (Adakveo®), alors qu'elle l'avait interrompu avant l'instauration, le jugeant inefficace.

B. Suivi médical

À partir de leur majorité, l'ensemble de nos patients de l'étude était suivi régulièrement au CRDA. Seul un d'entre eux avait un suivi supplémentaire en métropole, pendant ses études.

Tous ont un médecin traitant déclaré sur l'île. Et un des patients est suivi particulièrement par un spécialiste (rhumatologue).

C. Antécédents et complications chroniques de la drépanocytose

L'ensemble de nos patients présente un nombre annuel de CVO élevé avec différentes manifestations cliniques.

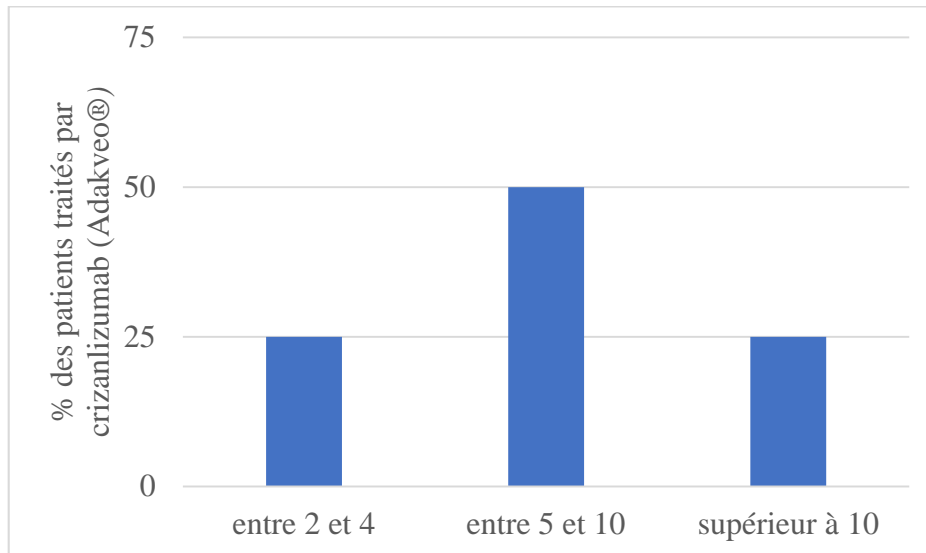


Figure 14: Nombre de CVO l'année précédant l'instauration du crizanlizumab (Adakveo®)

Cinquante pour cent des patients estiment leur nombre de CVO entre 5 et 10. Cette information était renseignée dans les dossiers médicaux sur la simple déclaration.

Lorsque la crise douloureuse était importante et nécessitait une hospitalisation, celle-ci était réalisée en service de médecine polyvalente II. La durée moyenne de séjour dans ce service pour notre cohorte a été calculée et s'élève à $12,85 \pm 10,72$ jours par patient. Le nombre de jours en hospitalisations, avant l'instauration du traitement par crizanlizumab (Adakveo®), a été relevé pour nos 4 patients. Le recueil comprenait tous les séjours, en service de médecine polyvalente II depuis le début de l'étude. En moyenne, chaque patient passait $55,8 \pm 51,57$ jours à l'hôpital sur une année.

La symptomatologie de ces crises est très variée, on retrouve, par exemple :

- Le priapisme
- Le STA
- Les infections.

En effet, 75 % de nos patients ont déjà eu au moins un évènement grave de type : STA. À cela, se rajoutent différentes complications, comme mentionné dans le *Tableau 8* suivant.

Complications	Nombre de patients atteints
	N = 4
Néphropathie	2 (50%)
Rétinopathie	3 (75%)
Ulcère du membre inférieur	1 (25%)
Priapisme	1 (25%)
Cholécystectomie	4 (100%)
Ostéonécrose	2 (50%)
Cardiopathie	1 (25%)

Tableau 8: Principales complications chroniques liées à la drépanocytose

Les atteintes lithiasiques aboutissant généralement à la cholécystectomie sont les plus fréquentes dans la population générale drépanocytaire. Il en est de même pour l'atteinte ophtalmique qui nécessite un traitement par photocoagulation.

Pour le priapisme, il ne concerne qu'un seul patient qui présente des épisodes itératifs de priapisme.

D. Initiation du nouveau traitement et observance

Les patients qui ont reçu le crizanlizumab (Adakveo®) étaient des patients en impasse thérapeutique, en dépit d'un traitement par HC/HU en cours et avec une symptomatologie de la maladie très prépondérante dans la vie quotidienne.

Pour chacun d'entre eux, les recommandations posologiques initiales ont été respectées :

- A J0 : 5mg/kg
- A J14 : 5mg/kg
- A J28 : 5mg/kg
- Puis 5mg/kg toutes les 4 semaines.

Les patients de notre étude ont un poids qui varie entre 56 et 87 kg, donc en moyenne, 4 ± 1 flacons de crizanlizumab (Adakveo®) sont utilisés pour chaque patient.

À la fin de mon recueil de données, tous les patients avaient reçu leur cure mensuelle. Seules les séances du mois de janvier 2022 ont dû être annulées par la pharmacie à usage intérieur en raison d'un défaut d'approvisionnement.

Patients	Nombre de cures à la fin du recueil de données
1	8
2	12
3	7
4	7

Tableau 9: Nombre d'administrations du crizanlizumab (Adakveo®)

Le Tableau 9 rappelle le nombre de cures administrées pour chaque patient de l'étude. En moyenne, la cohorte avait donc reçu 8,5 cures.

E. Évaluation de l'efficacité clinique

Pour apprécier l'efficacité clinique du crizanlizumab (Adakveo®), le nombre de CVO nécessitant une visite dans un service hospitalier du CHUM a été relevé. Ce nombre a ensuite été rapporté à la période donnée permettant d'extrapoler le taux de CVO de chaque patient sur un an. Pour cela, le calcul précédemment renseigné a été utilisé.

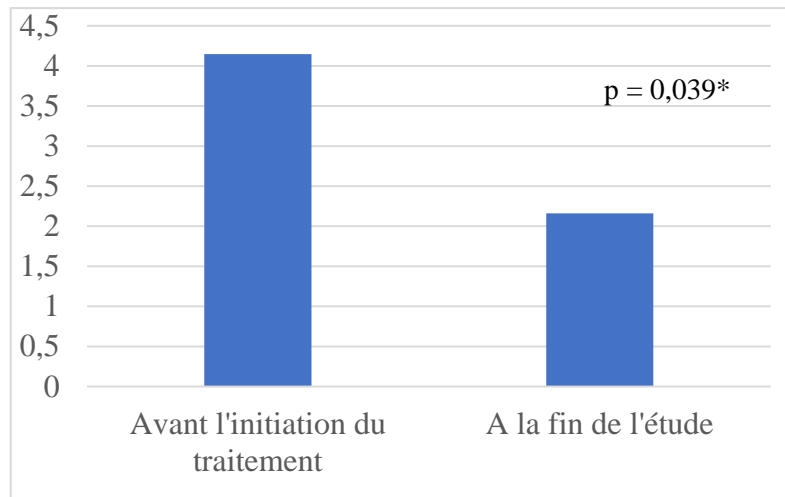


Figure 15: Taux annuel de CVO

Sur la Figure 15, ci-dessus, le taux annuel de CVO est passé de 4,15 à 2,16, après l'instauration du crizanlizumab (Adakveo®) et cette différence est significative ($p < 0,05$).

F. Variation des paramètres biologiques

Le relevé des dosages de chaque fraction des différentes Hb (A, F et S) avant et après l'initiation du traitement ont été réalisés. Nous nous sommes intéressés aux variations de l'Hb pathologique au cours d'une année.

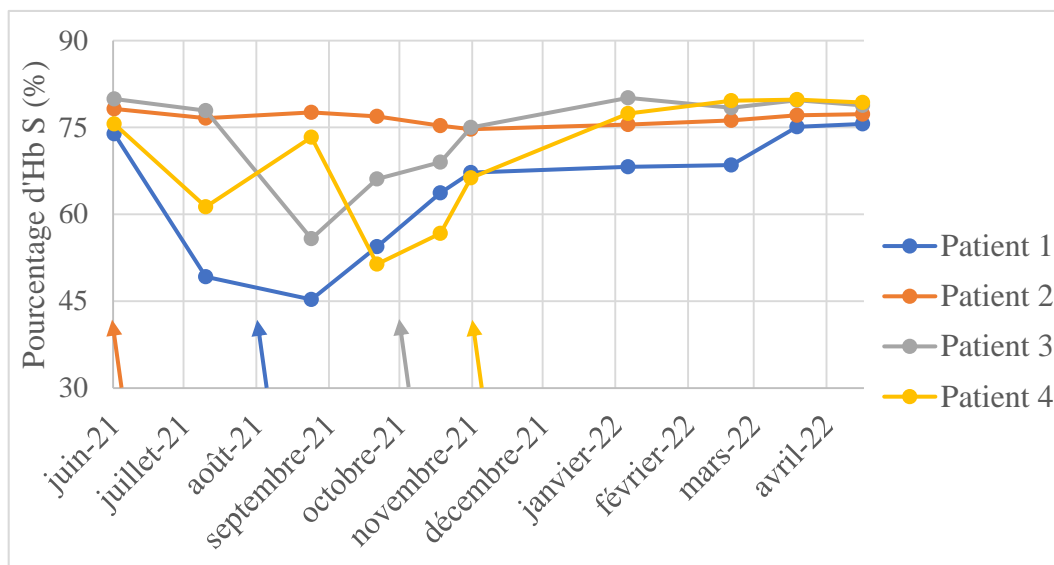


Figure 16: Variation de l'Hb S pendant une année

Sur la Figure 16 ci-dessus, les flèches marquent l'initiation du traitement par crizanlizumab (Adakveo®) pour chaque patient. Il apparaît que l'Hb S est restée stable toute l'année. En effet, il n'y avait pas de différence significative entre les taux d'Hb S avant et après la prescription de cette nouvelle thérapeutique.

Les dosages des paramètres de l'hémolyse avant l'initiation du traitement et à la fin du recueil de données, n'ont pas montré de différence significative entre les taux de ces différents facteurs.

G. Enquête de satisfaction

À la fin de mon recueil de données, les patients ont été interrogés lors de leur visite mensuelle au CRDA par le médecin quant à l'efficacité ressentie vis-à-vis de ce nouveau traitement.

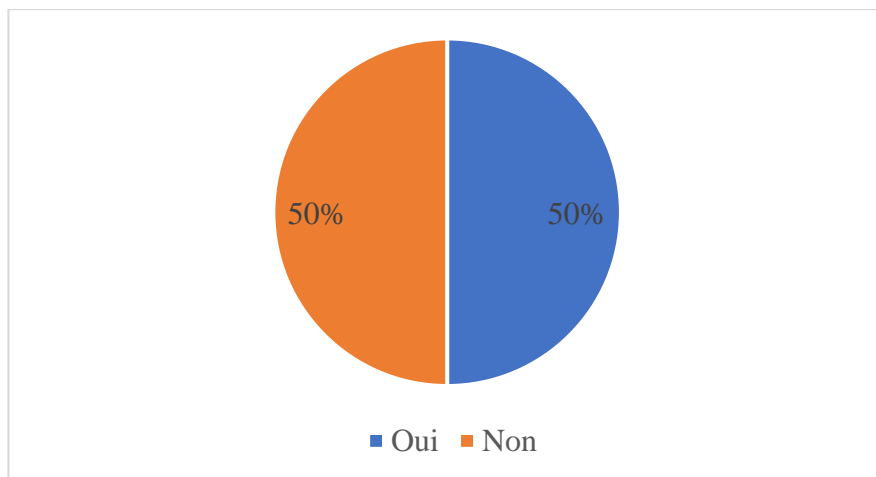


Figure 17: Répartition des patients selon la réapparition ou non de CVO

Sur la Figure 17, la question était subjective et ne concernait que les CVO ayant eu lieu au domicile, soulagées par les antalgiques classiques et n'ayant pas nécessité une visite dans un centre médical.

Un des patients était favorable à ce nouveau traitement puisque depuis son initiation, il n'avait eu aucune crise de priapisme, et ce, sans traitement adjuvant.

Un autre, à l'inverse ne voyait aucune différence, car elle mentionnait des CVO pendant les inter-cures. Ces dernières n'avaient diminué ni en fréquence ni en intensité. Un traitement par HC/HU a dû être réinstauré malgré la poursuite du traitement par crizanlizumab (Adakveo®).

L'autre patient avait refait une CVO, mais ressentait une nette amélioration des symptômes et donc restait très satisfaite de ce nouveau traitement.

Le dernier patient était satisfait de sa prise en charge de la drépanocytose, mais avait des douleurs de sa polyarthrite rhumatoïde qui étaient réapparues puisque son traitement par AC monoclonal avait été suspendu.

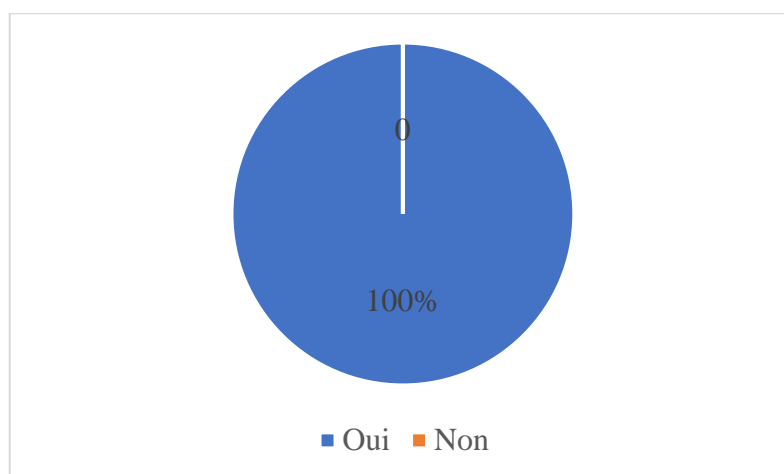


Figure 18: Répartition de l'apparition de CVO à domicile chez les patients ré-hospitalisés

Chez les patients ré-hospitalisés malgré le traitement par crizanlizumab (Adakveo®), tous avaient déclaré au moins une CVO au domicile comme le mentionne la Figure 18.

L'exposition moyenne au crizanlizumab (Adakveo®) à la fin de l'étude était de 235 jours et aucun évènement indésirable n'a été rapporté. Dans l'ensemble, les avis sont mitigés, il faudrait évidemment refaire un questionnaire a posteriori, en laissant passer plus de temps et plus de cures.

VI) Impact médico-économique

En 2021, deux commandes de crizanlizumab (Adakveo®) ont été passées :

- D'abord une première commande de 80 flacons d'un montant de 102 080 €, sous le statut de post-ATU
- Puis une seconde de 40 flacons qui a coûté 30 624 €, quand le médicament ne bénéficiait plus du statut de post-ATU.

Le coût moyen d'une cure de crizanlizumab (Adakveo®) par patient était de 5 104 € en post-ATU. Actuellement, malgré plusieurs baisses du prix hors taxes du flacon par le fournisseur (765,6 € puis 638 € versus 1 276 €), le coût moyen d'une cure par patient s'élève à 2 552 €.

L'administration de ce traitement est réalisée en service d'hospitalisation de jour (HDJ) et la tarification est unique à 585 € pour un codage en chimiothérapie non-tumorale.

Le coût mensuel du traitement, pour la cohorte de 4 patients en cours, représente 10 208 € dont 7 868 € non pris en charge après le remboursement du forfait de l'HDJ, donc à la charge du CHUM. Sur une année, les dépenses s'élèvent donc à 94 416 €.

En se basant sur la diminution du taux annuel de CVO, il est possible de supposer le nombre de jours d'hospitalisation auquel le patient serait confronté.

Il est considéré que la durée moyenne de séjour par patient ne varie pas en fonction de l'administration ou non de crizanlizumab (Adakveo®), car le traitement agit sur la prévention des crises et non sur leur intensité ou sur leur durée. Donc celle-ci reste à $12,85 \pm 10,72$ jours amenant un nombre de jours d'hospitalisation théorique à 27,76 jours par an. Ce dernier apparaît diminué de presque 45 %, puisque le nombre annuel de jours d'hospitalisation sans traitement s'élevait à 55,8 jours par patient. Cette diminution fait évoquer une réduction des futurs frais d'hospitalisation. Il est ainsi possible de réaliser une prévision budgétaire annuelle.

Actuellement, le coût journalier d'une hospitalisation d'un patient drépanocytaire en médecine polyvalente II s'élève environ à 1 200 €. On peut donc estimer le coût annuel des hospitalisations de notre échantillon avant et après l'initiation du traitement par crizanlizumab (Adakveo®). Il est ainsi possible de réaliser une prévision budgétaire annuelle comme le montre la Figure 19 ci-dessous. Une potentielle économie de 10 000 € est mise en avant.

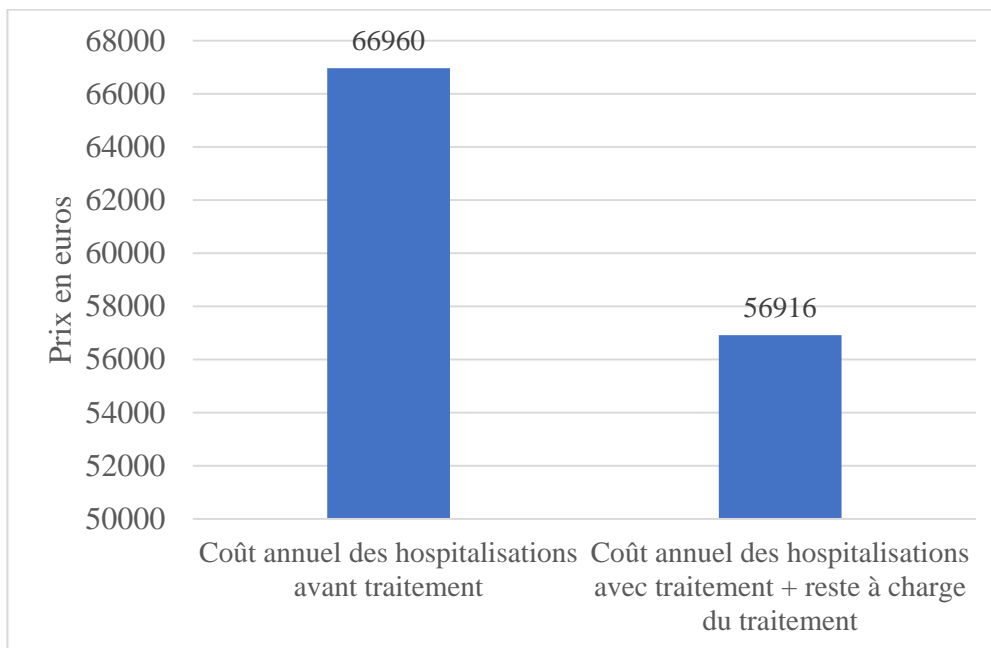


Figure 19 : Prévion budgétaire des coûts et des dépenses sur une année

De plus, depuis l'instauration du traitement pas crizanlizumab (Adakveo®) chez un des patients, il y a eu un arrêt du traitement par érythrocytaphérèse mensuelle. En plus de favoriser l'épargne transfusionnelle, cela a permis de diminuer les coûts de prise en charge.

DISCUSSION

I) Descriptif de l'étude

La drépanocytose est encore aujourd'hui considérée comme une maladie rare, mais elle est la maladie génétique la plus répandue en France. Depuis les années 2000, cette pathologie est dépistée à la naissance de façon ciblée. Son incidence reste faible au niveau national, mais en Île-de-France ou dans les DROM celle-ci est considérable et elle fait de ces régions des zones de dépistage systématique. La drépanocytose est alors, depuis la loi du 9 août 2004 relative à la santé publique, l'une des 100 priorités nationales de santé publique.

En Martinique, les derniers chiffres de l'incidence de la drépanocytose s'élèvent à 1 nouveau-né atteint pour 343 naissances. Ainsi, cette pathologie est désormais incluse comme priorité dans les plans régionaux de santé publique et les schémas régionaux d'organisation sanitaire des DROM.

Aujourd'hui, la qualité de vie de nos patients drépanocytaires ne cesse d'être améliorée, surtout grâce au dépistage néonatal et à la prise en charge globale et médicamenteuse précoce qui en découle. Mais les différentes thérapeutiques disponibles sont encore trop limitées. C'est pourquoi, l'arrivée sur le marché européen du crizanlizumab (Adakveo®) est une opportunité de traitement qu'il ne faut pas négliger.

Cette nouvelle molécule à administration bi-mensuelle, puis mensuelle vise une nouvelle voie de la physiopathologie de la drépanocytose et a donc un intérêt majeur.

Le travail mené au sein du CHUM vise ainsi à apporter des données de vie réelle et à mesurer l'impact autant sur le plan clinique que sur le plan économique de ce nouvel anticorps.

Cette étude rétrospective basée sur l'utilisation du crizanlizumab (Adakveo®) au sein du CHUM, comportait 4 patients. En effet, comme mentionné précédemment, du fait de son financement dans le GHS, après la fin du statut de post-ATU, l'inclusion de nouveaux patients a été revue à la baisse. Seuls les patients déjà initiés ont pu bénéficier d'un maintien de prise en charge avec ce nouveau traitement.

Tout d'abord, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques socio-démographiques de nos patients.

Dans notre étude, il y avait 1 homme pour 3 femmes, portant le sex-ratio homme/femme à 0,33 et l'âge varié entre 27 et 49 ans pour une médiane de 36 ans. L'inclusion de patients plus âgés, du fait de l'espérance de vie allongée des patients vis-à-vis de la pathologie, permettrait d'avoir des résultats davantage concordants avec les caractéristiques des patients drépanocytaires.

La moitié d'entre eux avait été diagnostiquée par le dépistage néonatal systématique initié à partir de 1985 en Martinique, alors que les 2 autres patients ont été diagnostiqués après la survenue de CVO.

Concernant les génotypes des patients de notre étude, 100 % d'entre eux étaient identifiés SS. Dans l'étude de phase II, SUSTAIN, la mutation SS y était aussi majoritaire et représentait près de 71,2 % des patients(61). Mais il existe d'autres SDM comme la forme associée à une β -thalassémie. À cela se rajoute, l'absence de patient avec le génotype « SC » qui est la forme la fréquente en Martinique et avec le génotype « S-Antilles », qui de surcroît, est une forme de la pathologie présente dans cette zone géographique.

Dans notre échantillon, l'Hb de base variait entre 7 – 7,5 g/dL et 8,8 g/dL ce qui était conforme à l'utilisation du crizanlizumab (Adakveo®) dans l'étude SUSTAIN où l'Hb de base inférieure à 4 g/dL était un critère de non-inclusion(57).

L'ensemble de notre population avait déjà reçu de l'HC/HU au cours de sa vie, et ce, jusqu'à la posologie maximale tolérée. Mais seulement 50 % en recevait au moment de la première administration du crizanlizumab (Adakveo®). Dans l'étude publiée par Ataga K1, 123 patients des 198 personnes incluses, soient 62,1%, étaient traités par de l'HC/HU de façon concomitante(61).

Tous nos patients avaient eu des transfusions simples et/ou des programmes d'échanges transfusionnels. Conformément à la littérature, 92 % des drépanocytaires SS avaient été transfusé au moins une fois(63). Mais aucun de nos patients n'était en impasse transfusionnelle, seul un d'entre eux avait eu une RAI positive. Pour ce dernier, les échanges transfusionnels avaient donc été espacés devant la modification des RAI et la difficulté à obtenir des CGR compatibles limités à 4 à 6 par procédure. L'instauration du traitement par crizanlizumab (Adakveo®) a permis, chez ce patient, une épargne transfusionnelle avec l'arrêt de cette

thérapeutique. En effet, de nos jours, le risque le plus important est l'allo-immunisation. Celle-ci augmente à chaque transfusion et est proportionnelle à l'état inflammatoire du patient. C'est pour cela que chaque prescription de transfusion doit être limitée aux indications nécessaires, car la marge entre le bénéfique et le risque reste très restreinte.

Au-delà des problèmes d'immunisation, s'ajoute la problématique des voies d'abord périphériques. Chez ces patients drépanocytaires, il est observé un épuisement du capital veineux périphérique favorisé par les nombreuses transfusions, les échanges transfusionnels, mais aussi les perfusions d'antalgiques lors des hospitalisations. Même si, il est nécessaire d'avoir cette voie d'abord pour permettre l'administration du crizanlizumab (Adakveo®), les échanges transfusionnels nécessitent 2 voies d'abord, rajoutant une double difficulté. Ce phénomène concerne l'ensemble de la population de notre étude et est prévenu en minimisant les gestes d'administration intraveineuse.

Nos 4 patients avaient donc des données sociodémographiques très peu comparables, mais tous étaient en impasse thérapeutique, avec une symptomatologie qui restait sévère en dépit de l'intensification antérieure de la thérapeutique. La seconde intensification par ce nouveau traitement était pertinente, dans ces cas. La portée des résultats est donc limitée par la taille de notre échantillon.

Le suivi médical régulier permet de réduire le risque de survenue de complications chroniques et de détecter des complications en phase infra-clinique. Ainsi, le suivi au CRDA fait partie intégrante de la prise en charge de la pathologie. En effet, il est nécessaire que le patient puisse venir chaque mois sur le site afin de recevoir sa perfusion de crizanlizumab (Adakveo®). Cette disponibilité est contraignante mais respectée par notre population à l'étude. Cette observance conditionne le pronostic de la maladie à long terme. Une mauvaise observance augmente le risque d'échec thérapeutique et d'aggravation de la maladie.

Avant l'initiation du traitement par crizanlizumab (Adakveo®), chaque patient avait estimé son nombre de CVO l'année précédente. Pour la moitié d'entre eux, ils rapportaient entre 5 et 10 CVO avant leur inclusion. Dans l'étude sur le crizanlizumab (Adakveo®), c'était 37,4 % des patients inclus qui avait autant de CVO par an(62).

Parmi les complications les plus graves de la drépanocytose, il est retrouvé les STA, le priapisme et les infections.

La survenue d'un STA atteint environ 20 % des patients drépanocytaires en France, mais dans mon étude, les $\frac{3}{4}$ des patients avaient déjà fait au moins un STA durant leur vie. Ceci s'explique par la symptomatologie importante de cette population qui nécessite une nouvelle solution thérapeutique.

Dans la littérature, le priapisme survient chez 42 % des patients drépanocytaires adultes. Dans mon étude, ce pourcentage s'élève à 25. Mais il est nécessaire de rappeler qu'un seul homme était présent dans ma population(64).

L'ostéonécrose de la tête fémorale est aussi une complication récurrente chez les patients atteints de la drépanocytose. Dans la littérature, sa fréquence est estimée entre 30 et 40 %. Dans l'étude réalisée, le pourcentage est plus élevé (50 %) et semble être corrélé avec l'âge des populations à l'étude(65).

En France, la fréquence des ulcères cutanés est de 10 %. Mon travail rapportait un nombre plus important : 25 % en étaient atteints(66).

Dans l'étude SUSTAIN, 129 des 198 patients avaient reçu plus de 12 doses de crizanlizumab (Adakveo®) alors que dans la cohorte suivie, seulement un seul d'entre eux avait eu 12 administrations. Ceci diminue le recul qu'on peut avoir face à ce traitement(61).

Comme dans l'étude d'Ataga KI, les résultats montrent une différence significative du taux annuel de CVO. Le taux diminue de 4,16 CVO par an à 2,15, suggérant une certaine efficacité clinique et une diminution des ré-hospitalisations(61). En effet, il passe de 2,98 (dans le groupe placebo) à 1,63 (dans le groupe traité par crizanlizumab (Adakveo®) à 5mg/kg).

En ce qui concerne les paramètres de l'hémolyse, il est rappelé que les ASAT sont souvent augmentés par l'hémolyse. Ici et comme dans l'étude précédemment citée, il n'a pas été observé de différence notable entre ces paramètres. Aussi, il n'y avait pas de variation franche de l'Hb S au cours de l'utilisation du crizanlizumab (Adakveo®) dans cet échantillon(67). Ainsi cela peut suggérer que le bénéfice clinique observé, dérivé de l'inhibition de la P-sélectine, n'implique pas une réduction de l'hémolyse.

D'un point de vue consommation pharmaceutique, les dépenses globales liées au crizanlizumab (Adakveo®) s'élèvent à près de 132 000 € et concernent seulement l'achat des flacons. Des taxes qui sont estimées à environ 20 % en supplément du prix de vente fournisseur, sont à rajouter du fait de la localisation lointaine de la Martinique. À cela, se rajoutent les coûts de préparation, car les poches de perfusion de crizanlizumab (Adakveo®) sont faites extemporanément dans l'unité de reconstitution des cytotoxiques (URC) localisée sur un autre site hospitalier de Fort-de-France. Ainsi, l'administration du traitement à nos 4 patients est réalisée le même jour du mois afin de limiter les coûts comme le nombre de flacons utilisés pour les 4 cures (perte des flacons entamés) et les frais de transport.

Une optimisation du codage tarifaire en HDJ est aussi nécessaire. En effet, l'administration de crizanlizumab (Adakveo®) revient à 585 € quand le simple fait de coder une administration en fer, revient à 910 €. Donc il est nécessaire de revoir ce codage permettant de mieux valoriser la prise en charge et diminuer les pertes financières.

Aussi, du fait de son éloignement, l'île de la Martinique absorbe des contraintes d'approvisionnement. Il est donc impossible d'inclure un nouveau patient dans cette cohorte sans avoir les flacons nécessaires. En effet, l'approvisionnement aérien peut nécessiter un délai de plusieurs semaines et à cela s'ajoutent les aléas de la chaîne du froid. Il faut donc anticiper les stocks puisqu'aucune structure voisine n'aurait la capacité de dépanner le CHUM.

Avec ce travail, il est difficile d'établir une stratégie d'inclusion de nouveaux patients. Les données plutôt positives concernant l'efficacité clinique permettent, à priori, de prescrire ce traitement à des nouveaux patients qui semblent en échec thérapeutique, après une intensification antérieure : instauration de traitement par HC/HU, de traitement transfusionnel, de saignées, par exemple.

II) Limites de l'étude

Tout d'abord, mon étude n'a porté que sur 4 patients. Les observations de cette étude sont limitées par la faible taille de l'échantillon et il est donc difficile de pouvoir réellement poser certaines conclusions. Ici, seulement des indications de tendances sont donc apportées.

La population étudiée est exclusivement Martiniquaise : il semblerait judicieux d'inclure les patients vivants en Guadeloupe ou en Guyane. En effet, les caractéristiques des patients des Antilles sont relativement semblables et les contraintes d'approvisionnement pour le traitement s'avèrent comparables.

Le recueil de données a été limité par les dossiers médicaux papiers. Beaucoup de comptes-rendus étaient dactylographiés et simplement archivés dans les dossiers augmentant le risque de perte de données. Afin de pallier ces défaillances, les données étaient, au maximum, croisées avec les logiciels informatiques comme Pharma® pour suivre les séjours hospitaliers de chaque patient ou comme Cyberlab® pour obtenir les différentes analyses biologiques.

Concernant les hospitalisations depuis 2017, les chiffres d'admissions en médecine ne tiennent pas compte des hospitalisations dans les hôpitaux ou clinique ne faisant pas partie du CHUM et dont le CRDA n'aurait pas été informé. Un de nos patients étant aussi suivi en métropole, il se peut que ses séjours hospitaliers aient été sous-estimés.

Aussi, la durée moyenne de séjour était calculée ici seulement avec les données de nos 4 patients. Pour être plus exhaustif et plus représentatif, il aurait été nécessaire d'inclure davantage de patients drépanocytaires hospitalisés en médecine polyvalente II, afin d'obtenir une moyenne plus générale.

Une enquête de satisfaction a été réalisée sur l'efficacité ressentie, il aurait été judicieux de leur proposer un questionnaire sur leur qualité de vie comme le SF-36. Ce test standardisé de mesure de la qualité de vie aurait permis l'obtention de réponses standardisées permettant leur exploitation. Le profil de tolérance de l'étude apparaît favorable, avec toutefois un recul limité à la durée d'étude sur moins d'un an.

Il aurait été intéressant de connaître les détails du coût d'une hospitalisation pour la prise en charge médicale d'une CVO. En effet, beaucoup de données rentrent en jeu comme par exemple : le besoin d'un traitement transfusionnel ou la pose difficile d'une voie d'abord nécessitant l'intervention d'un anesthésiste, ce qui multiplie considérablement les frais.

Ce type d'analyse pharmaco-économique est difficile notamment en raison de la complexité des comparaisons et de la multiplicité des données.

Au total, différents biais sont donc envisageables dans notre étude, chacun modifiant potentiellement les résultats dans des directions différentes, aussi leur résultante globale devrait être minime, bien que non vérifiable.

III) Perspectives de l'étude

Cet anticorps monoclonal, indiqué dans la prévention des CVO, n'apporte pas, en l'état actuel des données, de réponse supplémentaire au besoin médical, comme le mentionne la HAS dans son rapport de la commission de la transparence. Malgré son ASMR faible, le crizanlizumab (Adakveo®) peut aider les patients qui ne répondent plus à aucun traitement et qui ne peuvent pas bénéficier d'une greffe de CSH.

L'association à l'HU est possible et doit être mise en place, si le crizanlizumab (Adakveo®) ne suffit pas tout seul. L'équipe médicale du CRDA n'envisage le traitement par crizanlizumab (Adakveo®) qu'après un éventuel échec ou insuffisance du traitement par HC/HU.

L'arsenal thérapeutique dont dispose la France face à la drépanocytose reste évidemment faible, mais la recherche n'a pas de frontière. Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé la mise sur le marché de nouveaux traitements comme la L-glutamine et le voxelotor. Certains essais cliniques ont analysé l'impact de ces thérapies combinées permettant d'obtenir parfois une synergie d'action.

De plus, le développement de médicaments qui atténuent le fardeau de la douleur chez ces patients drépanocytaires, devrait être aussi une priorité.

Par conséquent, si une thérapie est ciblée sur une interaction spécifique, la vaso-occlusion peut toujours se produire par plusieurs autres mécanismes, suggérant la nécessité d'une thérapie multimodale pour réduire l'apparition de CVO.

Aussi, la greffe du gène sain de la β -globine dans les cellules souches hématopoïétique par la thérapie génique est une voie de recherche qu'il ne faut pas négliger.

Et pour finir, comme pour toute pathologie chronique, l'éducation thérapeutique occupe une place primordiale dans le parcours de soin et il est nécessaire de familiariser les patients à ces ateliers avant de proposer une alternative thérapeutique et de les faire participer aux choix

thérapeutiques. Au CRDA, un projet d'éducation thérapeutique pour les adultes drépanocytaires est en cours de formalisation. Il existe déjà de nombreux programmes d'éducation thérapeutique au CHUM, dont celui pour les enfants drépanocytaires.

CONCLUSION

La drépanocytose est certes une maladie rare au niveau mondial, mais dans les régions d'outre-mer, où l'incidence est remarquable, il est difficile de la considérer ainsi. Elle doit faire l'objet d'une attention particulière. En Martinique, du fait de son histoire, elle touche un grand nombre de personnes et il est avéré que le pronostic dépend de la prise en charge.

En effet, cette pathologie est d'évolution très variable et les complications telles que les CVO, les STA, le priapisme et les AVC constituent des urgences thérapeutiques. Elles entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie et sont susceptibles de menacer le pronostic vital.

Avec une espérance de vie qui s'allonge et qui a doublé depuis les années 1980, il est nécessaire d'améliorer les stratégies thérapeutiques. Actuellement, les traitements disponibles permettent de traiter l'anémie grâce aux transfusions et de diminuer le taux d'Hb S grâce à l'HU ou aux échanges transfusionnels. La greffe de CSH est la seule approche thérapeutique curatrice. L'arrivée du crizanlizumab (Adakveo®) sur le marché européen redonne donc un nouvel espoir de soulager ces patients.

Cette étude suggère une diminution du taux annuel de CVO, mais les résultats doivent être tempérés. Le faible nombre de patients inclus, limité par le coût important pour l'hôpital, du fait d'un financement intra-GHS, ne permet pas d'affirmer certaines conclusions.

Du fait de l'association de l'HC/HU au crizanlizumab (Adakveo®) chez certains patients de l'étude, les résultats ne permettent pas d'établir une réelle efficacité clinique dans la prévention des CVO.

L'impact économique semble aussi favorable à l'élargissement de la cohorte à de nouveaux patients, mais il est difficile d'imposer des critères de sélection précis pour l'inclusion de nouveaux patients, sans prendre en compte le retentissement psychologique que peut avoir la maladie sur le patient.

L'étude SUSTAIN portant sur le crizanlizumab (Adakveo®) est toujours en cours et les résultats présentant des données de vie réelles seront disponibles en décembre 2025. L'HAS sera alors plus à même d'établir de nouvelles directives face à ce nouveau traitement. Une nouvelle étude, incluant davantage de patients, aux caractéristiques plus représentatives de la population drépanocytaire de la Martinique, pourrait être alors proposée.

Aussi, une meilleure compréhension de la maladie profiterait au plus grand nombre de patients et pourrait faciliter une meilleure prise en charge des patients dans le monde entier. La recherche de nouvelles thérapies ciblées est encore à l'étude et la mise sur le marché du Voxelotor et de la L-Glutamine par la FDA semble ouvrir la voie vers de nouveaux axes de prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pawliuk R, Westerman KA, Fabry ME, Payen E, Tighe R, Bouhassira EE, et al. Correction of Sickle Cell Disease in Transgenic Mouse Models by Gene Therapy. *Science*. 14 déc 2001;294(5550):2368-71.
2. Bardakdjian-Michau J. Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France. *Arch Pédiatrie*. juin 2008;15(5):738-40.
3. Drépanocytose · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/drepanocytose/>
4. Fitzsimmons R, Amin N, Uversky VN. Understanding the roles of intrinsic disorder in subunits of hemoglobin and the disease process of sickle cell anemia. *Intrinsically Disord Proteins*. janv 2016;4(1):e1248273.
5. Mattioni S, Stojanovic KS, Girot R, Lionnet F. La drépanocytose en France. *Rev Francoph Lab*. avr 2016;2016(481):61-6.
6. Hémoglobines normales et hémoglobines mutantes [La sélection dans les populations naturelles] [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: https://uel.unisciel.fr/biologie/genepop/genepop_ch05/co/apprendre_ch5_02_01.html
7. Hémoglobine [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.cours-medecine.info/medecine/biochimie/hemoglobine.html>
8. Éditions L fr. La spécialisation des cellules | Lelivrescolaire.fr [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.lolivrescolaire.fr/page/6329903>
9. Jensen FB. Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O₂ and CO₂ transport. *Acta Physiol Scand*. nov 2004;182(3):215-27.
10. Qu'est ce que la drépanocytose [Internet]. Hôpital universitaire Robert-Debré. 2012 [cité 31 juill 2022]. Disponible sur: <https://robertdebre.aphp.fr/drepanocytose/>
11. Dépistage néonatal de la drépanocytose et filières d'organisation des soins [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/depistage-neonatal-de-la-drepanocytose-et-filieres-dorganisation-des-soins>
12. Brousse V, Allaf B, Benkerrou M. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France. *médecine/sciences*. 1 mai 2021;37(5):482-90.
13. Arlet DJB. Dossier coordonné par Brigitte Némirovsky - La drépanocytose. 2016;30.
14. Angastiniotis M, Modell B, Englezos P, Boulyjenkov V. Prevention and control of haemoglobinopathies. *Bull World Health Organ*. 1995;73(3):375-86.

15. Épidémiologie | APIPD [Internet]. 2020 [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.apipd.fr/drepanocytose/epidemiologie/>
16. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *The Lancet*. déc 2010;376(9757):2018-31.
17. Roussey M. // More than 40 years of neonatal screening in France: major epidemiological data for several rare diseases. :9.
18. bilan_afdphe_2016.pdf [Internet]. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: http://depistage-neonatal.org/wp-content/uploads/2019/05/bilan_afdphe_2016.pdf
19. Les différents niveaux phénotypiques - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/amp/2325875/>
20. Onimoe G, Rotz S. Sickle cell disease: A primary care update. *Cleve Clin J Med*. janv 2020;87(1):19-27.
21. Renaudier P. Physiopathologie de la drépanocytose. *Transfus Clin Biol*. nov 2014;21(4-5):178-81.
22. Salinas Cisneros G, Thein SL. Research in Sickle Cell Disease: From Bedside to Bench to Bedside. *HemaSphere*. 1 juin 2021;5(6):e584.
23. Johnson CS. Arterial Blood Pressure and Hyperviscosity in Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. oct 2005;19(5):827-37.
24. 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*. 1 juill 2020;83:102424.
25. Karki NR, Kutlar A. P-Selectin Blockade in the Treatment of Painful Vaso-Occlusive Crises in Sickle Cell Disease: A Spotlight on Crizanlizumab. *J Pain Res*. 30 mars 2021;14:849-56.
26. Ali MA, Ahmad A, Chaudry H, Aiman W, Aamir S, Anwar MY, et al. Efficacy and safety of recently approved drugs for sickle cell disease: a review of clinical trials. *Exp Hematol*. déc 2020;92:11-18.e1.
27. HEMOPEXINE.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HEMOPEXINE.pdf>
28. Osunkwo I, Manwani D, Kanter J. Current and novel therapies for the prevention of vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *Ther Adv Hematol*. 1 janv 2020;11:2040620720955000.
29. Belhassen L, Pelle G, Sediame S, Bachir D, Carville C, Bucherer C, et al. Endothelial dysfunction in patients with sickle cell disease is related to selective impairment of shear

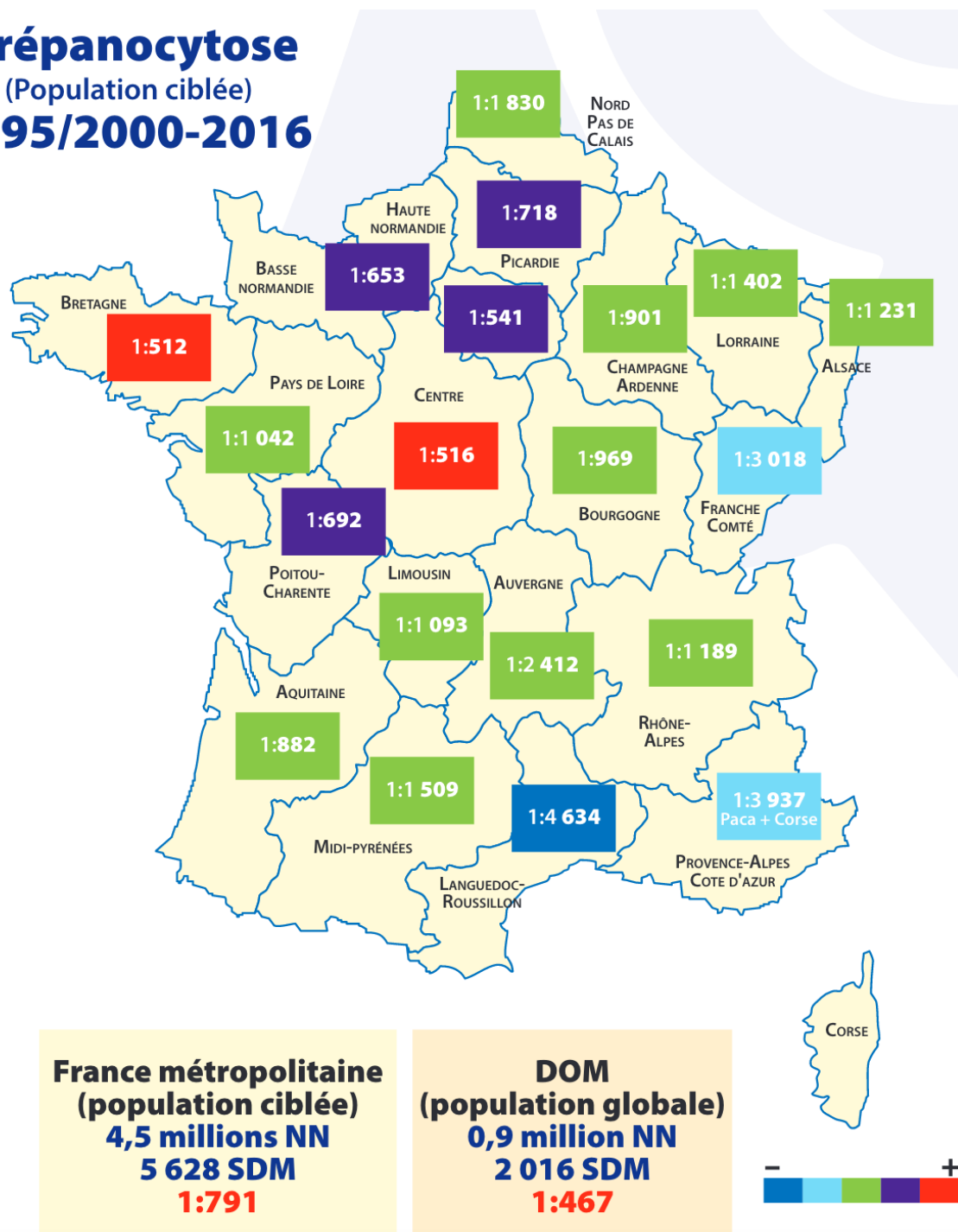
- stress-mediated vasodilation. *Blood*. 15 mars 2001;97(6):1584-9.
30. Ballas SK. The Evolving Pharmacotherapeutic Landscape for the Treatment of Sickle Cell Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 1 janv 2020;12(1):e2020010.
 31. Takaoka K, Cyril AC, Jinesh S, Radhakrishnan R. Mechanisms of pain in sickle cell disease. *Br J Pain*. mai 2021;15(2):213-20.
 32. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272479/fr/prise-en-charge-de-la-drepanocytose-chez-l-enfant-et-l-adolescent
 33. Sil S, Cohen LL, Dampier C. Psychosocial and Functional Outcomes in Youth With Chronic Sickle Cell Pain. *Clin J Pain*. juin 2016;32(6):527-33.
 34. Brandow AM, Carroll CP, Creary S, Edwards-Elliott R, Glassberg J, Hurley RW, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. *Blood Adv*. 19 juin 2020;4(12):2656-701.
 35. Moerdler S, Manwani D. New insights into the pathophysiology and development of novel therapies for sickle cell disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 30 nov 2018;2018(1):493-506.
 36. Dampier C, Palermo TM, Darbari DS, Hassell K, Smith W, Zempsky W. AAPT Diagnostic Criteria for Chronic Sickle Cell Disease Pain. *J Pain*. mai 2017;18(5):490-8.
 37. Walters MC, Castro LMD, Sullivan KM, Krishnamurti L, Kamani N, Bredeson C, et al. Indications and Results of HLA-Identical Sibling Hematopoietic Cell Transplantation for Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 févr 2016;22(2):207-11.
 38. Fitzhugh CD, Hsieh MM, Taylor T, Coles W, Roskom K, Wilson D, et al. Cyclophosphamide improves engraftment in patients with SCD and severe organ damage who undergo haploidentical PBSCT. *Blood Adv*. 19 avr 2017;1(11):652-61.
 39. Ruggeri A, Eapen M, Scaravadou A, Cairo MS, Bhatia M, Kurtzberg J, et al. Umbilical Cord Blood Transplantation for Children with Thalassemia and Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. sept 2011;17(9):1375-82.
 40. Linder GE, Chou ST. Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Haematologica*. 1 avr 2021;106(7):1805-15.
 41. Lee MT, Piomelli S, Granger S, Miller ST, Harkness S, Brambilla DJ, et al. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood*. 1 août 2006;108(3):847-52.
 42. Han H, Hensch L, Tubman VN. Indications for transfusion in the management of sickle

- cell disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 10 déc 2021;2021(1):696-703.
43. Pirenne F, Yazdanbakhsh K. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood*. 21 juin 2018;131(25):2773-81.
 44. Darbari DS, Wang Z, Kwak M, Hildesheim M, Nichols J, Allen D, et al. Severe Painful Vaso-Occlusive Crises and Mortality in a Contemporary Adult Sickle Cell Anemia Cohort Study. *PLOS ONE*. 5 nov 2013;8(11):e79923.
 45. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev*. oct 2010;23(4):740-80.
 46. Cober MP, Phelps SJ. Penicillin Prophylaxis in Children with Sickle Cell Disease. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. 2010;15(3):152-9.
 47. siklos_-_ct-10560.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-06/siklos_-_ct-10560.pdf
 48. ct-5016_siklos_.pdf [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5016_siklos_.pdf
 49. Pace BS, Starlard-Davenport A, Kutlar A. Sickle cell disease: progress towards combination drug therapy. *Br J Haematol*. juill 2021;194(2):240-51.
 50. Mukinayi BM, Cibeyibeyi GK, Tumba GD, Gulbis B. Drépanocytose en République Démocratique du Congo: quels sont les obstacles à un traitement par hydroxyurée? *Pan Afr Med J*. 15 janv 2021;38:41.
 51. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 3 mars 2022;15:20.
 52. CT-16276_SIKLOS_PIS_RI_Avis3_CT16276.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16276_SIKLOS_PIS_RI_Avis3_CT16276.pdf
 53. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 avr 2017;4:CD002202.
 54. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia | NEJM [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199505183322001>
 55. Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD, Smith W, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. *Am J Hematol*. 2010;85(6):403-8.
 56. Delgado J, Voltz C, Stain M, Lapveteläinen T, Urach S, Lähteenvujo J, et al. The European Medicines Agency Review of Crizanlizumab for the Prevention of Recurrent Vaso-

- Occlusive Crises in Patients With Sickle Cell Disease. *HemaSphere*. juill 2021;5(7):e604.
57. CT-19011_ADAKVEO_PIC_INS_AvisDef_CT19011_EPI729.pdf [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19011_ADAKVEO_PIC_INS_AvisDef_CT19011_EPI729.pdf
 58. Han J, Saraf SL, Gordeuk VR. Systematic Review of Crizanlizumab: A New Parenteral Option to Reduce Vaso-occlusive Pain Crises in Patients with Sickle Cell Disease. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2020;40(6):535-43.
 59. Polanowska-Grabowska R, Wallace K, Field JJ, Chen L, Marshall MA, Figler R, et al. P-Selectin–Mediated Platelet-Neutrophil Aggregate Formation Activates Neutrophils in Mouse and Human Sickle Cell Disease*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. déc 2010;30(12):2392-9.
 60. Riley TR, Riley TT. Profile of crizanlizumab and its potential in the prevention of pain crises in sickle cell disease: evidence to date. *J Blood Med*. 30 août 2019;10:307-11.
 61. 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*. 2 févr 2017;376(5):429-39.
 62. Kutlar A, Kanter J, Liles DK, Alvarez OA, Cançado RD, Friedrisch JR, et al. Effect of crizanlizumab on pain crises in subgroups of patients with sickle cell disease: A SUSTAIN study analysis. *Am J Hematol*. 2019;94(1):55-61.
 63. Lionnet F, Hammoudi N, Stojanovic KS, Avellino V, Grateau G, Girot R, et al. Hemoglobin SC disease complications: a clinical study of 179 cases. *Haematologica*. 1 août 2012;97(8):1136-41.
 64. Khellaf M. Crise vaso-occlusive chez le drépanocytaire. :8.
 65. Mukaza Martin M, Bashoun K, Burny F. Ostéonécrose drépanocytaire de la tête fémorale et pression intraosseuse. *Rev Chir Orthopédique Traumatol*. 1 avr 2009;95(2):153-7.
 66. Bartolucci P, Lionnet F. [Chronic complications of sickle cell disease]. *Rev Prat*. oct 2014;64(8):1120-6.
 67. Mario N, Sala N. Diagnostic biologique des hémoglobinopathies. *Rev Francoph Lab*. 1 avr 2016;2016(481):35-47.

ANNEXES

Drépanocytose (Population ciblée) 1995/2000-2016



Annexe 1: Incidence de la drépanocytose en population ciblée en France depuis le début du dépistage néonatal jusqu'en 2016

	2006	2007	2008	2009	2010
Métropole					
Nouveau-nés testés	214 181	223 964	235 905	242 673	253 466
Incidence globale	1/2 749	1/2 415	1/2 694	1/2 527	1/2 343
Incidence ciblée	1/752	1/687	1/794	1/773	1/737
DOM					
Nouveau-nés testés	39 486	39 094	40 274	39 268	38 556
Incidence globale	1/439	1/698	1/629	1/441	1/567
Total France					
Nouveau-nés testés	252 828	263 114	276 134	281 982	292 041
Incidence globale	1/2 249	1/2 065	1/2 352	1/2 089	1/2 086
Incidence ciblée	1/674	1/650	1/765	1/700	1/714

Annexe 2: Drépanocytose : évolution du dépistage 2006-2010, France

Exercice	Nbre NN testés	Nbre de malades, SDM repérés					Hétérozygotes		faux négatifs
		SS ou S β	SC	S β	autre	total	AS	AC	
2016	3760	4	4	0	1	9	250	108	0

Exercice	Nbre NN testés	Nbre de malades, SDM repérés					Hétérozygotes		faux négatifs
		SS ou S β	SC	S β	autre	total	AS	AC	
2017	3634	4	2	1	0	7	246	133	0

Exercice	Nbre NN testés	Nbre de malades, SDM repérés					Hétérozygotes		faux négatifs
		SS ou S β	SC	S β	autre	total	AS	AC	
2018	3675	7	4	0	0	11	265	111	0

Exercice	Nbre NN testés	Nbre de malades, SDM repérés					Hétérozygotes		faux négatifs
		SS ou S β	SC	S β	autre	total	AS	AC	
2019	3830	10	2	1	0	13	262	139	0

Exercice	Nbre NN testés	Nbre de malades, SDM repérés					Hétérozygotes		faux négatifs
		SS ou S β	SC	S β	autre	total	AS	AC	
2020	3595	5	4	1	0	10	219	73	0

Annexe 3: Résultats du dépistage en Martinique – CHU de la Martinique, service biologie

Nephropathy

Screen annually for albuminuria: spot urine test to estimate protein-to-creatinine ratio
If micro- or macroalbuminuria is present: 24-hour urine test
If protein excretion rate > 300 mg/24 hours, refer to a nephrologist
Consider angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy

Pulmonary

Assess for respiratory problems
Pulmonary function testing
If findings suggest pulmonary hypertension, refer for cardiology evaluation

Hypertension

Screen; treat to $\leq 130/80$ mm Hg^a

Retinopathy

Refer to an ophthalmologist for a dilated eye examination^b; rescreen in 1–2 years if normal
Refer to a retinal specialist for suspected retinopathy

Stroke

Screening limited to children
Blood transfusion: simple or exchange
Hydroxyurea^c

Leg ulcers

Inspect lower extremities for active and healed ulcers
Treat with debridement, wet-to-dry dressings, topical agents
Chronic recalcitrant deep leg ulcers: evaluate for osteomyelitis, consult wound care specialist

Reproductive counseling

Reproductive life plan
Refer partners for hemoglobinopathy status testing if status is unknown
Test women anticipating pregnancy for red blood cell alloantibodies
Discuss contraception choices with no restrictions for use in sickle cell disease: progestin-only contraceptives, barrier methods; reinforce the need for barrier methods for patients on hydroxyurea

Avascular necrosis

Elicit from history and physical examination
Confirm with radiography and magnetic resonance imaging
Refer for physical therapy, orthopedic clinic

^a Systolic value based on updated American Society of Hematology guidelines on sickle cell disease management: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/23/3867/429210/American-Society-of-Hematology-2019-guidelines-for>.

^b Sickle cell retinopathy is more common in the SC variant, but other genotypes carry a risk.

^c While hydroxyurea has been shown to be comparable to transfusion therapy in the prevention of stroke, chronic transfusions have remained an efficient method of reducing the occurrence of secondary stroke.

Annexe 4: Dépistages et interventions recommandés pour la prise en charge des complications chroniques

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Crizanlizumab, étude de l'impact médico-économique de ce nouveau traitement dans la prise en charge des patients atteints de la drépanocytose, au sein du CHU de la Martinique

Résumé : La drépanocytose est la pathologie génétique rare la plus répandue dans le monde. En France, elle est considérée comme une priorité de santé publique par les autorités nationales. En effet, dans certaines régions comme en Île-de-France ou dans les DROM, l'incidence est élevée et des moyens de prise en charge sont nécessaires. Cette pathologie à la symptomatologie variable, mais aux atteintes multi-organiques, nécessite un suivi pluridisciplinaire régulier et adapté à chaque patient. Les traitements actuels présents sur le marché européen, ne se consacrent seulement qu'à soulager la symptomatologie importante de cette pathologie. Seule la greffe de cellules souches est une approche curative, mais elle reste encore trop peu développée. L'arrivée sur le marché de nouvelles thérapeutiques comme le crizanlizumab (Adakveo®), ayant une action sur la physiopathologie de la maladie donne un nouvel axe de prise en charge. Ce travail met donc en exergue la potentielle efficacité clinique et l'impact économique associé à ce nouvel anticorps au sein du CHU de la Martinique. L'étude comprenait 4 patients aux caractéristiques peu comparables mais globalement représentatives de la population drépanocytaire vivant sur l'île de la Martinique. Avec les dossiers médicaux papiers de chacun des patients, toutes les données nécessaires ont pu être centralisées dans un tableur standardisé. Les résultats suggèrent donc une diminution significative du taux annuel de crise vaso-occlusives, comme l'avait décrit l'étude SUSTAIN sur la crizanlizumab (Adakveo®). Ce principal critère suppose donc une diminution des ré-hospitalisations lorsque le patient est traité par ce nouveau traitement. Le nombre de jours en hospitalisation pour les patients serait alors réduit de moitié. En découle, une diminution de l'impact économique malgré le prix élevé du flacon de crizanlizumab (Adakveo®). Cette analyse sera à confronter avec les données de vie réelles que doit faire paraître l'étude SUSTAIN en décembre 2025. Avec l'espérance de vie qui s'allonge pour cette pathologie, la recherche de nouvelles thérapeutiques pour soulager ces patients doit être maintenue et approfondie pour aider cette population grandissante.

Discipline : Pharmacie

Mots-clés : Crizanlizumab, étude rétrospective, pharmaco-économie, épidémiologie