

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTÉ DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2025-2026

N° 76

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Leslie MANGLE

**Vers une autonomie éclairée : le pharmacien d'officine
comme pilier de l'éducation des patients et de leur famille
dans la drépanocytose**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/10/2025

JURY

Président : Pr Claire Pouplard (PU-PH, service d'Hématologie-Hémostase, CHU Tours)

Membres :

Dr Jean Baptiste Valentin (PH, service d'Hématologie-Hémostase, CHU Tours)

Dr Amélie Foucault (MCU-PH, service d'hématologie biologique, CHU Tours)

Dr Dassile Lallouche, Pharmacien, Pharmacie Saint Martin - DREUX

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Asseseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAJE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAJE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 08/10/25

*L'étudiant
Leslie MANGLE*

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

REMERCIEMENTS

A mes directeurs de thèse, Dr Jean Baptiste Valentin & Dr Amélie Foucault

Je vous remercie d'avoir accepté d'assurer la direction de ma thèse. J'exprime toute ma gratitude pour votre accompagnement, vos conseils et votre disponibilité qui ont guidé l'élaboration de ce travail.

A Madame Pouplard

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Je tiens également à exprimer ma gratitude pour vos enseignements qui ont suscités en moi un véritable intérêt pour l'hématologie. Je garderai un excellent souvenir des cours que vous avez dispensés.

A Dassile

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ta présence dans ce cadre académique est à la fois pour moi un honneur et un grand soutien. Merci d'avoir accepté de m'accompagner dans cette étape importante.

Aux différentes pharmacies dans lesquelles j'ai travaillé

Je remercie mes collègues pour votre bienveillance et votre soutien, qui m'ont permis de m'orienter vers la filière officine. Votre accompagnement a rendu cette expérience très enrichissante et formatrice.

A mes amis

Merci infiniment, sans vous ces années n'auraient pas été les mêmes. Un clin d'œil à Suzanne et Kiady. Merci pour tous les moments passés ensemble à travailler dur et à se soutenir dans les moments difficiles, mais aussi pour tous les fous rires et les anecdotes qui ont rendus ce parcours plus agréable.

A ma famille

Je tiens à remercier du fond du cœur ma famille. Merci pour votre soutien, vos prières et vos encouragements tout au long du parcours. Merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir mis toutes les chances de mon côté pour assurer ma réussite.

Un clin d'œil particulier à mes parents dont le soutien et l'amour ont rendu ce parcours possible.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Dieu pour la force qu'il m'a donné tout au long de ce parcours. Enfin, j'aimerais remercier toutes les personnes qui ont contribué à l'aboutissement de mon cursus.

TABLES DES MATIERES :

INTRODUCTION :	12
I- La drépanocytose : La physiopathologie, le diagnostic, les caractéristiques, les impacts quotidiens et les besoins en éducation et gestion	15
1- La physiopathologie.....	15
1.1 Génétique et structure de l'hémoglobine dans la drépanocytose	15
1.2 Généralités sur les différents types d'hémoglobine	15
1.3 Mécanisme de la falciformation de l'hémoglobine.....	17
1.4 Mode de transmission de la maladie drépanocytaire (figure 6)	17
1.5 Signes cliniques et complications de la drépanocytose	18
2- Diagnostic et dépistage	19
3- Caractéristique de la maladie et impact sur la vie quotidienne	25
4- Besoin spécifique en matière d'éducation et de gestion	27
II- Approches thérapeutiques dans la prise en charge de la drépanocytose : avancées, limites et perspectives.....	27
1- Les traitements disponibles.....	27
1.1 La greffe	28
1.2 Les antalgiques	32
1.3 Les traitements adjuvants.....	33
1.4 Les transfusions de concentrés érythrocytaires	34
1.5 L'hydroxycarbamide.....	34
2- Les molécules émergentes dans la drépanocytose	36
2.1 Le Voxelotor (Oxbryta®).....	36
2.2 Le Crizanlizumab (Adakveo®)	36
2.3 La L-glutamine	37
3- Progrès et perspective thérapeutique.....	39
3.1 La thérapie génique	39
3.2- CRISPR-Cas9.....	41
III- Vers une plus grande implication des pharmaciens dans la drépanocytose.....	43
1- Questionnaire à destination des officines	43
2- Analyse du niveau de connaissance officinale en matière de drépanocytose	46
2.1 Résultats du questionnaire	46
2.2 Conséquences d'une méconnaissance de la drépanocytose en pharmacie d'officine	50
3- Une formation professionnelle qui peine à intégrer la drépanocytose	51

3.1 Faible intégration de la drépanocytose dans la formation initiale et continue des pharmaciens	51
3.2 Accès limités à des supports pratiques, interactifs et contextualisés	52
3.3 Manque de coordination entre pharmaciens et autres professionnels du parcours de soin .	52
4- Proposition d'un support pratique pour les pharmaciens « SCD- Pharma ».....	53
4.1 Objectif de l'outil	53
4.2 Fonctionnement de l'application	54
4.3 Organisation et stratégie de diffusion	57
4.4. Limites de l'application	58
5- Enjeux et perspectives.....	58
5.1 Renforcement du rôle éducatif du pharmacien dans le parcours de soin des patients drépanocytaires.....	58
5.2 Vers une meilleure coordination inter-professionnelle	59
CONCLUSION	61

LISTE DES ABREVIATIONS :

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

AFDPHE : Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CECOS : Centre d'Étude et de Conservation des Oufs et du Sperme humains

CNCDN : Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal

CVO : Crise Vaso Occlusive

DMP : Dossier Médical Partagé

DPC : Développement Professionnel Continu

DU : Diplôme Universitaire

EMA : Agence Européenne des Médicaments

FDA : Food and Drug Administration

G-CSF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor

GVHD : Réaction du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host Disease)

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA : Hémoglobine A1

HbF : Hémoglobine Fœtale

HbS : Hémoglobine S

HPLC-EC : Chromatographie Liquide Haute Performance par Échange de Cations

IEF : Isoélectrofocalisation

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCA : Analgésie Contrôlée par le Patient (patient-controlled analgesia)

STA : Syndrome Thoracique Aigu

UE : Union Européenne

URPS : Unions Régionales des Professionnels de Santé

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Fréquence de la drépanocytose par région sur l'ensemble de nouveau-nés en 2020. reprise du bilan 2020 du Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal (CNCDN).

Figure 2 : Structure d'une molécule d'hémoglobine.

Figure 3 : Evolution des chaines de globine au cours du développement prénatal et postnatal.

Figure 4 : Formule topologique de l'acide glutamique et de la valine.

Figure 5 : Schématisation de la falciformation des hématies lors de la drépanocytose.

Figure 6 : Schéma de transmission de la drépanocytose.

Figure 7 : Schéma représentant la technique de préparation d'une lame pour l'observation des hématies.

Figure 8 : Examen des hématies au frottis sanguin.

Figure 9 : Face recto du buvard de dépistage néonatal.

Figure 10 : Face verso du buvard de dépistage néonatal.

Figure 11 : Electrophorèse d'hémoglobines.

Figure 12 : Analyses d'échantillons par HPLC et IEF.

Figure 13 : Test d'ITANO/test de solubilité.

Figure 14 : Schéma du déroulé de l'allogreffe.

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Incidence des maladies incluses au programme du DNN, France entière, en 2010 et 2020.

Tableau 2 : Proportions relatives des différentes hémoglobines humaines chez l'adulte et le nouveau-né.

Tableau 3 : Résultats des allo-greffes de moelle osseuse en fonction du type de conditionnement et du donneur.

Tableau 4 : Comparaison des valeurs biologiques avant et après 6 mois d'utilisation d'hydroxycarbamide lors d'un essai clinique pédiatrique.

Tableau 5 : Résultats de l'étude sur la L-glutamine publiés dans le New England Journal of Medicine.

INTRODUCTION :

La drépanocytose, appelée également « anémie falciforme », est une maladie génétique qui touche l'hémoglobine entraînant la falciformation des globules rouges (1).

L'hémoglobine est responsable du transport de l'oxygène depuis les poumons vers les tissus et joue aussi un rôle dans l'élimination du dioxyde de carbone. Dans la drépanocytose, la forme anormale adoptée par l'hémoglobine engendre la déformation des globules rouges ; entraînant des conséquences biologiques, telles qu'une anémie hémolytique intravasculaire et des phénomènes vaso-occlusifs.

Décrite pour la première fois en 1910 par James Herrick et Ernest Irons, la forme caractéristique des globules rouges a été observée à partir du cas de Walter Clément Noel (2). Ce dernier était un étudiant d'une vingtaine d'années originaire de la Grenade, un pays des Caraïbes. Ce jeune universitaire était hospitalisé pour une anémie sévère et des « rhumatismes ». L'observation de son frottis sanguin montra des globules rouges de forme inhabituelle en faucille.

L'anémie falciforme, ou drépanocytose, est une maladie génétique qui touche principalement les populations originaires de régions où le paludisme est présent ou l'a été par le passé, comme en Afrique, aux Antilles, au Moyen-Orient, en Inde, ainsi que dans certaines régions méditerranéennes, telles que la Grèce et la Sicile. Cette répartition géographique s'explique par un phénomène de sélection naturelle. La mutation génétique qui cause la drépanocytose, située sur le chromosome 11 et affectant l'hémoglobine, confère un avantage de survie dans les zones où le paludisme est répandu (3). En effet, les personnes porteuses de cette mutation sont plus résistantes au paludisme, car le parasite responsable de la maladie a plus de difficulté à survivre dans les globules rouges déformés par la mutation. Par conséquent, cette mutation s'est maintenue et s'est propagée chez ces populations au fil des générations, malgré les effets négatifs de la drépanocytose elle-même.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 300 000 enfants naissent chaque année dans le monde avec une hémoglobinopathie, la plus courante étant la drépanocytose. En 2015, les trois pays les plus touchés par cette maladie étaient le Nigéria, la République Démocratique du Congo et l'Inde. On estime qu'environ 5 millions de personnes sont atteintes de drépanocytose à l'échelle mondiale.

En France métropolitaine, la prévalence de la maladie varie selon les régions (voir Figure 1). Par exemple en Île-de-France, la fréquence est de 1 sur 674, tandis qu'en Centre-Val de Loire, elle est de 1 sur 1 219. En Île-de-France, 75,9 % des enfants sont dépistés pour la drépanocytose, contre 45 % dans le reste du territoire métropolitain (4).

Cette différence s'explique par le fait qu'il y ait en région parisienne une population plus nombreuse issue de l'immigration africaine. Le nombre de cas de drépanocytose dépistés augmente régulièrement en France, passant de 412 nouveau-nés malades en 2010, à 557 nouveau-nés malades en 2020. (Tableau 1).

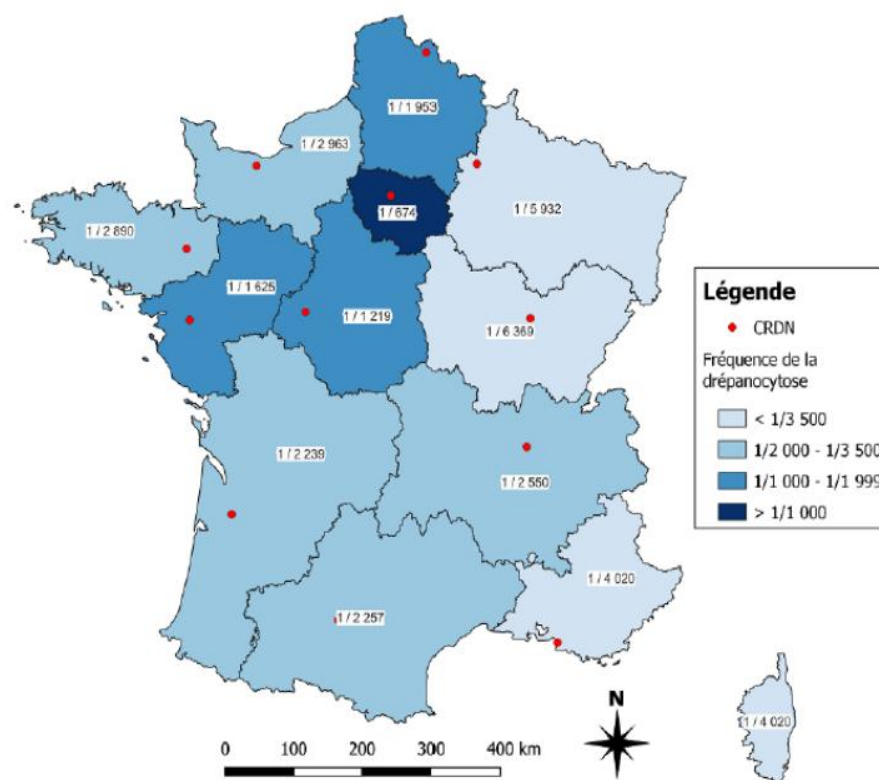


Figure 1. Fréquence de la drépanocytose par région sur l'ensemble de nouveau-nés en 2020. Figure reprise du bilan 2020 du CNCN.

Tableau 1. Incidence des maladies incluses au programme du DNN, France entière, en 2010 et 2020⁹

Maladies dépistées	Enfants malades en 2010, n	Incidence 2010	Enfants malades en 2020, n	Incidence 2020
Drépanocytose*	412	1/2 071	557	1 / 1 323
Hypothyroïdie congénitale	298	1/2 864	292	1 / 2 540
Mucoviscidose	134	1/6 168	122	1 / 6 064
Phénylcétonurie	56	1/15 238	57	1 / 13 014
Hyperplasie congénitale des surrénales	57	1/14 754	37	1 / 20 049

Note : Le DNN du déficit en MCAD n'a été introduit qu'en décembre 2020

*syndromes drépanocytaires majeurs

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente en France et dans le monde (5). En 2016, le nombre de drépanocytaires en France était estimé à 32 400 (6). Elle présente également l'incidence la plus élevée parmi les pathologies dépistées à la naissance. L'éducation des patients et de leur famille sur la gestion de cette maladie est cruciale pour leur autonomie et leur bien-être. Cependant la question se pose de savoir comment cette éducation peut être efficacement dispensée. Le pharmacien d'officine, accessible et souvent le premier

point de contact dans le système de santé, pourrait jouer un rôle central et efficace dans cette mission d'éducation ? Nous nous intéresserons donc au potentiel du pharmacien d'officine à devenir un pilier de l'éducation des patients et de leur famille, contribuant ainsi à une meilleure gestion de la drépanocytose et à l'autonomie éclairée des personnes affectées.

Pour répondre à cette problématique, nous commencerons par étudier la drépanocytose en détaillant la physiopathologie, le diagnostic, les caractéristiques de la maladie, ses impacts sur la vie quotidienne des patients, ainsi que les besoins spécifiques en matière d'éducation et de gestion.

Nous analyserons ensuite les différentes stratégies thérapeutiques pour la prise en charge de la drépanocytose, en évaluant les avancées, les limites et les perspectives. Nous discuterons également du rôle du pharmacien d'officine dans le système de santé actuel, en mettant en avant ses compétences et son accessibilité pour les patients atteints de drépanocytose ainsi que pour leurs familles.

Enfin, nous proposerons des recommandations pratiques pour renforcer l'implication des pharmaciens d'officine dans l'éducation des patients drépanocytaires, en incluant des formations spécialisées, des outils éducatifs innovants et des collaborations avec d'autres professionnels de santé.

I- La drépanocytose : La physiopathologie, le diagnostic, les caractéristiques, les impacts quotidiens et les besoins en éducation et gestion

1- La physiopathologie

1.1 Génétique et structure de l'hémoglobine dans la drépanocytose

La drépanocytose est provoquée par une mutation d'un gène situé sur le chromosome 11, qui joue un rôle dans la production de l'hémoglobine (7). Cette protéine est un tétramère composé de quatre sous-unités comme nous le montre la figure 2 : deux chaînes *alpha* (α), formées de 141 acides aminés, et deux chaînes *bêta* (β), constituées de 146 acides aminés. L'hémoglobine inclut également des composants non protéiques, dont l'hème, une molécule chimique centrale contenant un atome de fer, essentielle pour fixer et libérer l'oxygène (8). Les gènes responsables de la production des chaînes *alpha* (α) et *bêta* (β) sont situés sur deux chromosomes différents : les chaînes *alpha* sur le chromosome 16 et les chaînes *bêta* sur le chromosome 11.

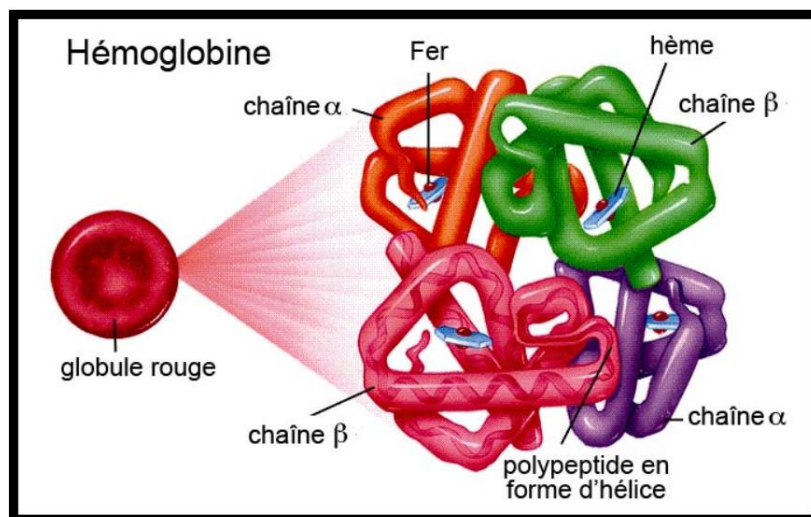


Figure 2 : structure d'une molécule d'hémoglobine (9).

1.2 Généralités sur les différents types d'hémoglobine

Chez l'Homme, il existe différents types d'hémoglobines à savoir l'Hémoglobine Fœtale (HbF), l'Hémoglobine A1 (HbA1) et l'Hémoglobine A2 (HbA2). Après l'âge d'un an, l'hémoglobine HbA1 devient majoritaire et constitue plus de 97 % de l'hémoglobine totale. En revanche, l'HbF qui est particulièrement adaptée à la vie intra-utérine, diminue considérablement après la naissance, bien qu'elle ne disparaisse pas complètement.

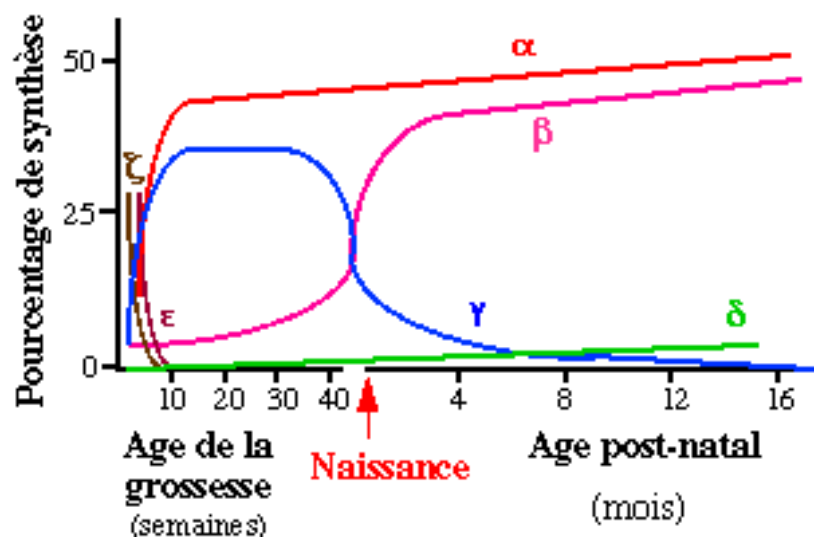
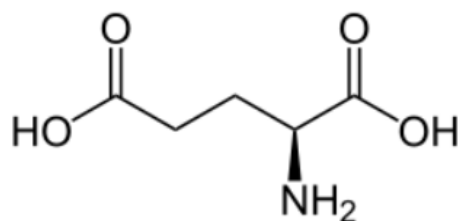


Figure 3 : évolution des chaînes de globine au cours du développement prénatal et postnatal (10).

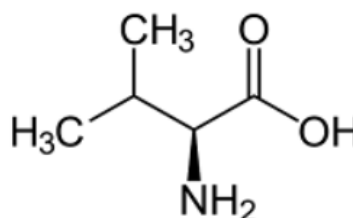
Tableau 2 : proportions relatives des différentes hémoglobines humaines chez l'adulte et le nouveau-né.

		ADULTE	NOUVEAU-NE
Hb A	$\alpha_2\beta_2$	97 %	15 - 30 %
HbA2	$\alpha_2\delta_2$	2 - 3 %	Traces
Hb F	$\alpha_2\gamma_2$	< 1 %	70 - 85 %

La drépanocytose est la résultante d'une mutation du gène codant la bêta globine, substituant l'acide glutamique ; un acide aminée hydrophile en position 6 de la chaîne bêta par la valine ; un acide aminée hydrophobe (figure 4).



Formule topologique de l'acide glutamique



Formule topologique de la valine

Figure 4 : formule topologique de l'acide glutamique et de la valine (11).

C'est cette substitution qui conduira à la formation de l'hémoglobine S en référence à « sickle » qui se traduit par « faucille » en anglais. En raison de cette mutation, les hématies adopteront une forme caractéristique de faucilles d'où le terme anémie falciforme. Devenus rigides, les

globules rouges contenant de l'hémoglobine S peuvent altérer la circulation du sang à travers les plus petits vaisseaux sanguins et par conséquent, diminuer l'oxygénation des tissus (phénomène de vaso-occlusion). Cette mauvaise circulation sanguine est à l'origine des crises douloureuses caractéristiques de la drépanocytose. On parle alors de crise « vaso-occlusive » (CVO) en référence à cette obstruction des vaisseaux par les globules rouges déformés.

1.3 Mécanisme de la falciformation de l'hémoglobine

Nous allons aborder plus en détail le mécanisme de falciformation c'est à dire la transformation d'une hématie « discocyte » en un globule rouge en forme de faucille, ou « drépanocyte ». Le globule rouge ayant une forme normale passe d'abord dans la circulation générale. Lorsqu'il arrive dans la microcirculation où la pression en oxygène est plus basse, l'hémoglobine S va libérer ses molécules d'oxygènes : c'est la désoxygénation. À la suite de cela, la valine mutée qui est un acide aminée hydrophobe va établir des liaisons avec des résidus hydrophobes situés sur une autre chaîne β d'une autre hémoglobine S. Les polymères d'hémoglobine S vont se lier à la face interne de la membrane érythrocytaire, ce qui va donner une modification morphologique du globule rouge en une forme de faucille comme nous le montre la figure 5. De plus, un dysfonctionnement du flux ionique provoque la sortie du potassium du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire, et par conséquent une déshydratation du globule rouge. Une polymérisation irréversible accrue finit par déclencher la falciformation des globules rouges, conduisant à leur hémolyse prématurée.

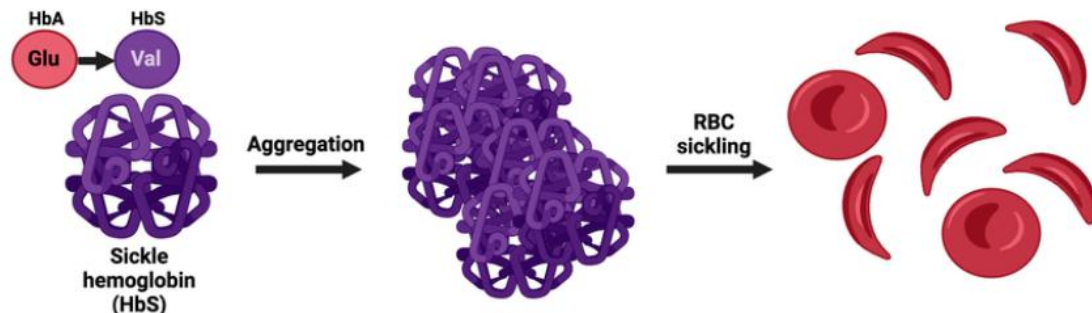


Figure 5 : schématisation de la falciformation des hématies lors de la drépanocytose (12).

1.4 Mode de transmission de la maladie drépanocytaire (figure 6)

Le mode de transmission de la maladie drépanocytaire est autosomique récessive (13). On distingue la forme hétérozygote (A/S) et la forme homozygote (S/S) (14). Il existe également des formes composites (S/C), ces patients présentent des symptômes semblables à ceux de l'anémie drépanocytaire mais sont habituellement moins fréquents.

D'autres formes d'hémoglobinopathies existent notamment la E, C etc... Dans ce travail nous allons nous focaliser uniquement sur les formes (S/S)

- lorsque l'enfant reçoit un seul allèle muté de ses parents, on dit qu'il est porteur sain (hétérozygote A/S)
- lorsque l'enfant reçoit 2 allèles mutés de ses parents, on dit qu'il est drépanocytaire (homozygote S/S)

- lorsque deux parents sont porteurs sains, le risque de concevoir un enfant atteint de la maladie est de $\frac{1}{4}$.
- lorsqu'un couple comprend un porteur sain et un malade, le risque est de $\frac{1}{2}$.

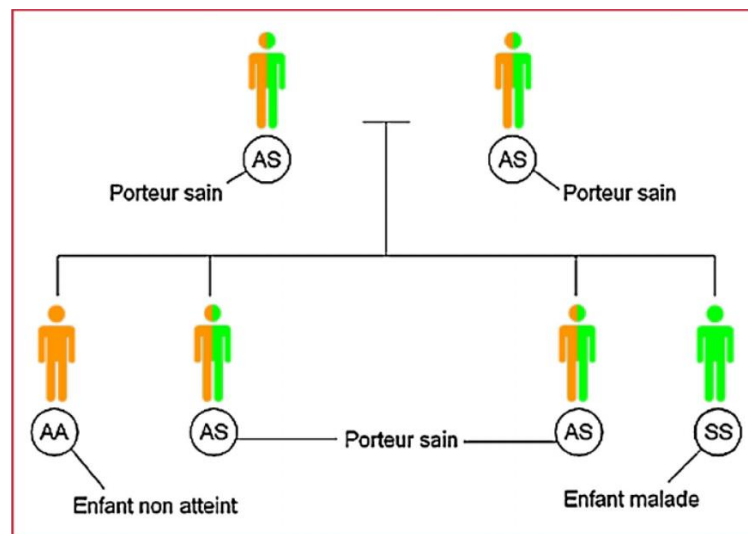


Figure 6 : schéma de transmission de la drépanocytose (14).

1.5 Signes cliniques et complications de la drépanocytose

Les signes cliniques sont variables et dépendent non seulement de l'âge de l'individu, mais également du type de drépanocytose ; les plus fréquentes étant (5) :

- l'anémie qui est l'un des premiers signes de cette maladie. Les patients affectés présentent généralement une pâleur, une fatigue chronique et parfois même un ictère. Cette anémie chronique présente chez le sujet drépanocytaire homozygote est causée par la polymérisation de l'hémoglobine S entraînant l'hémolyse des globules rouges. Par conséquent, alors que la durée de vie moyenne des hématies est de 120 jours, chez les drépanocytaires elle atteint seulement une vingtaine de jours. L'anémie peut s'aggraver rapidement si la rate intensifie la destruction des globules rouges anormaux. Ce phénomène est appelé séquestration splénique aiguë. L'anémie chronique est relativement bien tolérée par les patients drépanocytaires.

- les crises vaso-occlusives sont déclenchées par les drépanocytes, qui finissent par obstruer la circulation sanguine dans les petits vaisseaux sanguins. Ces crises entraînent des douleurs aiguës assez intenses et touchent particulièrement les os et les articulations. Par conséquent, le patient présentera un gonflement douloureux des mains et des pieds mais également d'autres complications comme le Syndrome Thoracique Aigu (STA), qui est la première cause de décès des patients atteints de drépanocytose. Cette complication se manifeste par des signes respiratoires variables.

Ces vaso-occlusions peuvent donner lieu à un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) car elles touchent principalement les petits vaisseaux, avec des manifestations assez variables et qui sont généralement transitoires. Dans certains cas, ces symptômes laissent de graves séquelles intellectuelles et/ou motrices. La répétition de ces CVO conduit à des nécroses de certains tissus comme l'os (nécrose de la tête fémorale) ou d'autres organes comme la rate. Cette dernière n'assurera plus son rôle d'organe lymphoïde et donc favorisera la survenue d'infections bactériennes à germes encapsulés.

- une plus grande sensibilité aux infections. En effet, en raison d'asplénie fonctionnelle qui apparaît dès les premiers mois de vie, les patients drépanocytaires présentent une sensibilité accrue à certains germes, tels que les pneumocoques, l'*Haemophilus influenzae*, les salmonelles ou encore les staphylocoques. Ces infections constituent une cause importante de mortalité touchant particulièrement les enfants mais aussi les adultes. Sur le plan clinique ces infections se traduisent fréquemment par des formes cliniques graves, incluant septicémies, méningites, pneumopathies et ostéomyélites (15).
- une atteinte d'organes

A long terme, ces phénomènes vaso-occlusifs peuvent donner lieu à des complications au niveau de plusieurs organes : insuffisance rénale, rétinopathie proliférative, ostéoporose, un ulcère de jambe, etc...

2- Diagnostic et dépistage

L'électrophorèse de l'hémoglobine permet de dépister la maladie ; cependant elle n'est pas toujours utilisée à cause de son coût et des difficultés d'accès. Une alternative existe ; le test d'Emmel plus abordable financièrement.

Le test d'Emmel illustré ci-dessous en figure 7 ; révèle la présence l'hémoglobine S dans les hématies (16).

Le protocole est le suivant :

- prendre un échantillon de sang de l'individu concerné
- prélever à l'aide d'une pipette 5 μ L du sang de l'échantillon et le poser sur une lame
- ajouter une goutte de métabisulfite de sodium sur les 5 μ L de sang présent sur la lame
- mélanger le tout à l'aide de l'extrémité d'une lamelle
- recouvrir le tout avec une lamelle
- attendre trente minutes puis observer au microscope à l'objectif 40 (17).

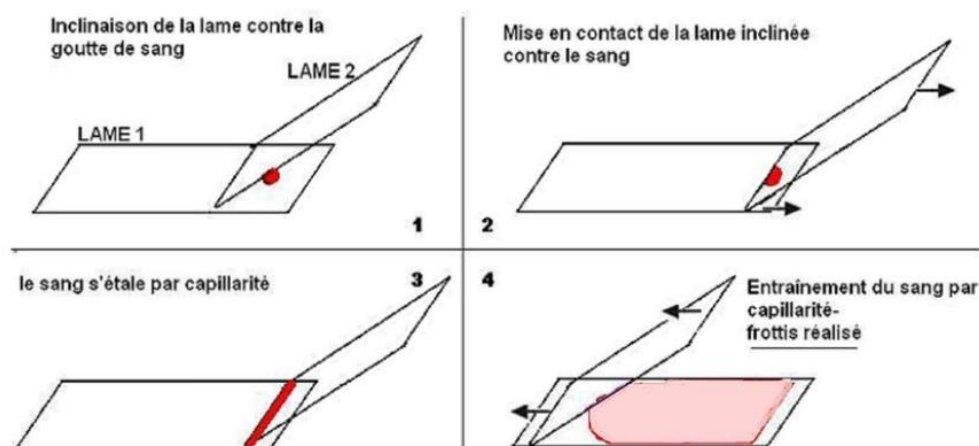


Figure 7 : schéma représentant la technique de préparation d'une lame pour l'observation des hématies (16).

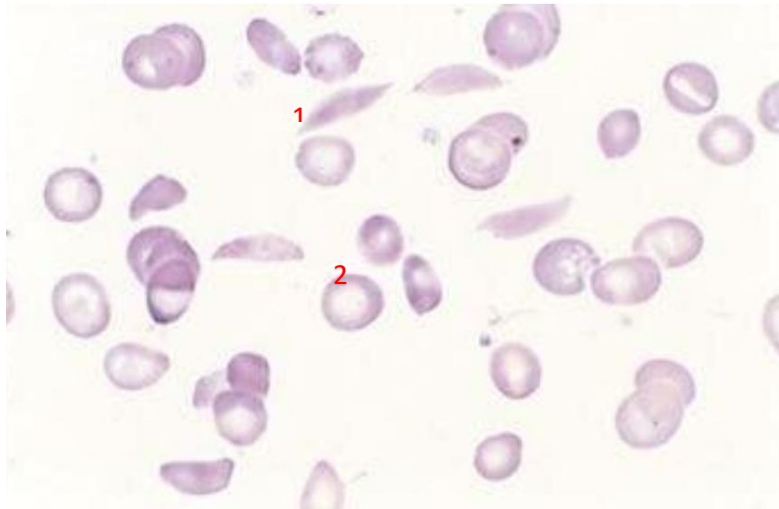


Figure 8 : examen des hématies au frottis sanguin (17).

1 : hématie en forme de faucille ; **2** : hématie normale

Son principe consiste à provoquer entre lame et lamelle de microscope la désoxygénation totale de l'échantillon de sang à examiner. L'hémoglobine S se polymérise sous forme de cristaux insolubles allongés, déformant ainsi les hématies. Cette déformation est facilement observable au microscope à un grossissement de x40.

Pour les couples à risque, le dépistage prénatal est proposé lors d'un conseil génétique. Ce dépistage vise à identifier la mutation responsable de la maladie dès la 12^e semaine de grossesse, grâce à un prélèvement placentaire réalisé par un gynécologue-obstétricien par biopsie du trophoblaste, ou vers la 16^e semaine par amniocentèse, qui analyse le liquide amniotique. L'amniocentèse est réalisable jusqu'à la fin de la grossesse et comporte un faible risque de fausse couche. En cas de diagnostic de drépanocytose chez le fœtus, une Interruption Médicale de Grossesse (IMG) peut être envisagée à la demande du couple (18).

En France, à la naissance, une série de dépistages est proposée aux parents de chaque nouveau-né. Bien que les enfants atteints de drépanocytose ne présentent aucun signe clinique à la naissance, la maladie peut néanmoins être détectée dès la naissance via le test de Guthrie. Il dure moins d'une minute et est sans danger.

Créé en 1972, le programme de dépistage néonatal est gratuit et concerne tous les nouveau-nés de France. Dans le cadre de la drépanocytose il est systématique chez tous les enfants nés depuis novembre 2024 (19). Il est réalisé à la maternité à la 72^{ème} heure de vie du nourrisson à partir d'un échantillon sanguin prélevé au niveau du talon du nouveau-né. Ce prélèvement sanguin est ensuite envoyé à un laboratoire spécialisé pour y rechercher la présence de certaines maladies dont la drépanocytose. Ces pathologies sont dépistées à partir du même prélèvement sanguin sur papier buvard, mais via différentes techniques d'analyse (20).

Le buvard du dépistage néonatal permet de détecter 7 maladies, dont 6 biologiques et 1 non biologiques :

- en 1972 : dépistage de la phénylcétonurie
- en 1978 : dépistage de l'hypothyroïdie congénitale
- en 1995 : dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales
- en 1995 : dépistage de la drépanocytose chez les enfants de personnes originaires de régions à risques
- en 2002 : dépistage de la mucoviscidose
- en 2012 : dépistage de la surdité permanente bilatérale
- en 2020 : dépistage du déficit en MCAD

Si les résultats sont anormaux, les parents seront recontactés pour effectuer des tests complémentaires sur le nouveau-né pour confirmer ou non le diagnostic (21).

Les étapes du dépistage :

- l'information : un professionnel de santé se charge d'informer les futurs parents sur le dépistage néonatal.
- le consentement : l'autorisation des parents est obligatoire pour réaliser le dépistage. Il peut être écrit ou oral.
- le prélèvement : un professionnel de santé réalise une petite piqure au talon de l'enfant, ensuite quelques gouttes de sang seront déposées sur un papier buvard
- l'analyse du prélèvement : le papier buvard est ensuite envoyé dans un laboratoire qui analysera le prélèvement sanguin, cela peut prendre jusqu'à 4 semaines.
- les résultats : si les parents ne sont pas rappelés d'ici 4 semaines, cela signifie que les résultats du test sont normaux.

Voici comment se présente le buvard du dépistage néonatal (figure 9 et 10).

Le recto :

CODE MATERNITÉ [] [] [] [] [] [] **1**

ENFANT N-NÉ À RISQUE DE DRÉPANOCYTOSE: Oui ☐ Non ☐ **2**

NOM : **3** (Patronyme déclaré à l'état civil) : _____

Prénom : _____ **Sexe :** M ☐ F ☐

Nom de naiss. de la mère : _____

Né(e) le : _____ à : _____ h _____ min

Poids : _____ g **Terme :** _____ SA+ _____ jours

Maternité naissance : _____

Accouchement à domicile ☐ **OUI**

Grossesse multiple ☐ Si oui, Rang de naissance : **4** / []

PRÉLÈVEMENT **5** **INITIAL** ☐ **2° PRÉLÈVEMENT** ☐

Prélevé le : _____ à : _____ h _____ min

Nom Préleveur : _____

Lieu prélèvement : Maternité de ☐ Domicile ☐ Autre ☐

si autre **Lieu / Code :** _____ **6**

☐ **Transfusion globules rouges** Date : _____

N° NAISSANCE ANNUEL [] [] [] [] [] []

VÉRIFICATION AUDITION

☐ **N-né à risque de surdité. Si OUI, précisez :** _____

1 ^{er} test		Re-test	
Date: _____	Date: _____	Date: _____	Date: _____
Lieu: _____	Lieu: _____	Lieu: _____	Lieu: _____
OEA ☐	PEA ☐	OEA ☐	PEA ☐
Normal	À surveiller	Normal	À surveiller
OD ☐	OG ☐	OD ☐	OG ☐

Rendez-vous le : _____

Lieu: _____

Avec : _____

Tél : _____

☐ **Le dépistage auditif n'a pas pu être réalisé car:** _____

Figure 9 : face recto du buvard de dépistage néonatal (22).

- 1- le code Maternité est un code à 3,4 ou 5 caractères alphanumériques. Il peut être récupéré auprès des centres régionaux de dépistage néonatal.
- 2- seuls les enfants de parents originaires de régions à risque sont dépistés pour la drépanocytose.
- 3- nom déclaré à l'état civil
- 4- le rang de naissance correspond à l'ordre de naissance pour une grossesse multiple. Ainsi au cours d'un accouchement de jumeau, il conviendra de mettre ½ pour le premier enfant né, et 2/2 pour le second.
- 5- selon le statut de prélèvement car il est parfois nécessaire de refaire un prélèvement. Tout nouveau prélèvement (2^{ème}, 3^{ème} ou plus) doit faire cocher la case « 2^e prélèvement »
- 6- code du service de prélèvement, comme pour le code de maternité il peut être retrouvé auprès du Centre régional de Dépistage Néonatal.

Le verso :

PARENTS 7 Adresse des parents: _____ CP: Ville: _____ Tél (1): _____ Tél (2): _____ Email: _____ Médecin déclaré CPAM: 8 _____ Ville: 9 _____ CONSENTEMENT PARENTAL MUCOVISCIDOSE Après avoir été informés, nous soussignés, (noms, prénoms): _____ Mère ☐ , Père ☐ de l'enfant: _____ Né(e) le (date de naissance de l'enfant): _____ Autorisons ☐ N'autorisons pas ☐ les médecins responsables du dépistage à réaliser, si nécessaire, un test génétique pour le dépistage de la mucoviscidose. Fait le: _____ Signature(s) obligatoires(s)	INFORMATIONS MÉDICALES ☐ Perfusion d' acides aminés ☐ Surcharge iodée Autres facteurs de risques Précisez : _____ Pour Drépanocytose (si connu) : Type Hb _____ Mère _____ Père _____ 2000000001 CNCDN CHRU de Tours 2 Bd Tonnellé 37044 TOURS cedex 9 Téléphone : 02 47 47 80 97 Cadre réservé CRDN
---	--

Figure 10 : face verso du buvard de dépistage néonatal (22).

- 7- les informations des parents pour les recontacter en cas de besoin, notamment pour les avertir des résultats de leur enfant.
- 8- nom du médecin traitant des parents.
- 9- la ville d'exercice du professionnel afin de le retrouver plus facilement s'il y'a besoin de le contacter.

En cas de test positif, les parents seront recontactés par téléphone. Le but est d'abord de fixer un nouveau rendez-vous pour des examens approfondis afin de confirmer le diagnostic, puis d'organiser une première consultation. Cette consultation vise à informer les parents sur la physiopathologie de la drépanocytose, les avantages d'une prise en charge adaptée, et à former les patients ainsi que leur entourage à reconnaître les premiers signes de complications. En effet les parents seront les personnes en première ligne pour gérer une crise chez leur enfant dans un premier temps (23). Une enquête familiale auprès de la fratrie est recommandée.

En France, pour confirmer le diagnostic de la drépanocytose dans le cadre du dépistage néonatal, les recommandations de la commission technique de l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) suggèrent l'utilisation, en première intention, de plusieurs techniques : l'isoélectrofocalisation (IEF), la chromatographie liquide haute performance par échange de cations (HPLC-EC), ou l'électrophorèse capillaire. Cette méthode qualitative, sépare les différentes formes d'hémoglobine en fonction de leur charge électrique, à pH alcalin ou acide. Dans le cas de la drépanocytose, l'hémoglobine anormale (HbS) migre différemment de l'hémoglobine normale (HbA) sous l'effet d'un champ électrique, permettant ainsi de distinguer les patients homozygotes (HbSS), hétérozygotes (HbAS), et les individus non atteints. Cette méthode est cruciale pour un diagnostic précis et une prise en charge appropriée de la maladie, en identifiant les différentes hémoglobines selon la position de leurs bandes (figure 11). L'électrophorèse est donc un outil essentiel non seulement pour confirmer la présence de l'hémoglobine S, mais aussi pour différencier les autres types d'hémoglobine, facilitant ainsi l'évaluation de la sévérité de la maladie et l'orientation du traitement (24).

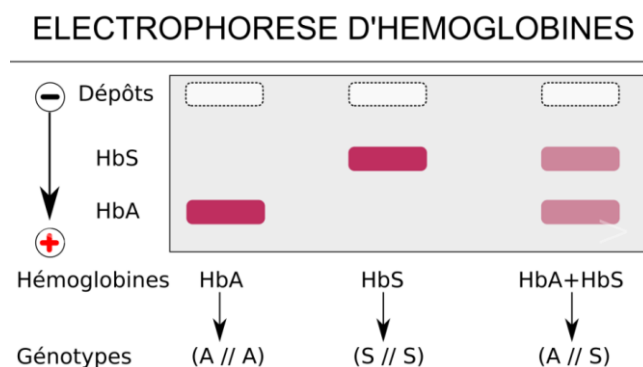


Figure 11 : électrophorèse d'hémoglobines.

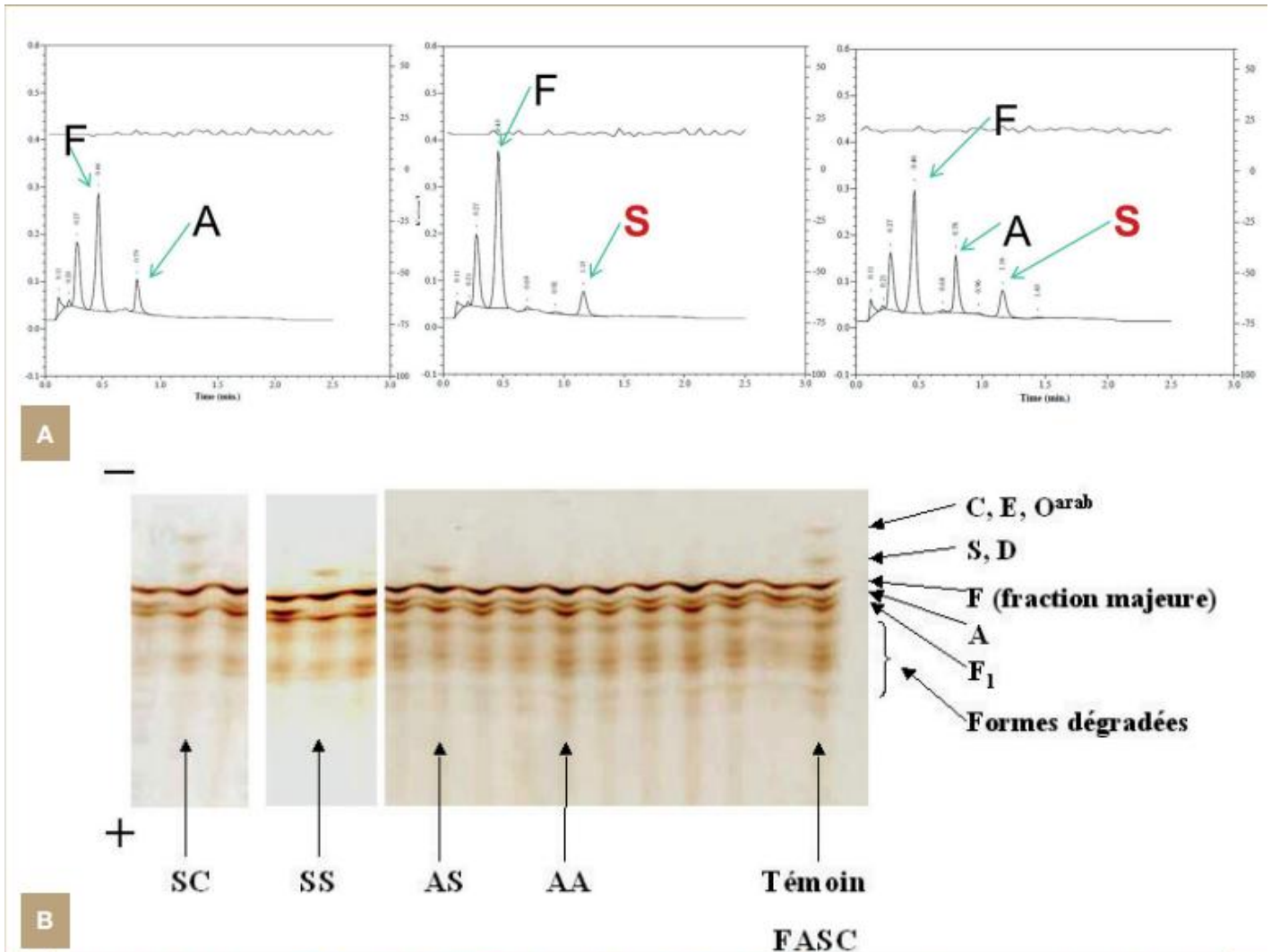
Concernant la HPLC-EC (figure 12), la séparation des hémoglobines repose sur leur interaction avec la phase stationnaire au sein d'une colonne chromatographique. Il s'agit d'une méthode de séparation quantitative permettant de mesurer les différents types d'hémoglobines présents, en fonction de leur temps de rétention et de l'intensité des pics observés.

Les trois types d'hémoglobine représentés ici sont l'HbF, l'HbA et l'HbS :

- le premier chromatogramme correspond à un profil normal, où l'on observe des pics d'hémoglobine F et A. Ce profil est associé au génotype AA.
- le deuxième chromatogramme, situé au centre, montre un pic important d'hémoglobine S, accompagné d'une faible quantité d'hémoglobine F, indiquant un patient drépanocytaire homozygote pour l'hémoglobine S, correspondant au génotype SS.
- le troisième chromatogramme met en évidence un pic majeur pour les hémoglobines A et S, caractéristique d'un patient hétérozygote AS, porteur sain de la drépanocytose.

En cas de détection d'un variant d'hémoglobine (S, C, E, D ou X) ou en l'absence d'hémoglobine A, une confirmation est réalisée par isoélectrofocalisation (IEF), comme illustré également en figure 11.

L'isoélectrofocalisation est une méthode de séparation des protéines en fonction de leur charge électrique à différents pH. Elle est particulièrement utilisée pour identifier les différentes variantes d'hémoglobine sur un gel. Cette technique qualitative, se distingue par sa sensibilité et sa spécificité élevées, bien qu'elle soit également plus coûteuse.



A. Exemple de tracés obtenus par HPLC sur Variant NBS® (Bio-rad) : profil normal (FA), profil pathologique compatible avec un syndrome drépanocytaire majeur (FS), profil hétérozygote AS (FAS).
B. Exemple de tracé obtenu par isoélectrofocalisation.

Figure 12 : Analyses d'échantillons par HPLC (A) et IEF (E).

Des techniques d'analyse non séparatives, telles que le test ITANO appelé également le test de solubilité, sont disponibles pour confirmer la présence d'HbS. Ce test repose sur le fait que seule l'HbS désoxygénée précipite dans un milieu réduit. Il s'agit d'une méthode manuelle qui est simple à mettre en œuvre et rapide, nécessitant moins de 10 minutes. Pour une interprétation correcte, certaines précautions doivent être observées : il est crucial de toujours comparer les résultats avec un échantillon témoin négatif (AA) et un témoin positif (AS) dans chaque série. De plus, il est important de laver soigneusement le culot globulaire avec du sérum physiologique afin d'éliminer tous les stromas cellulaires, ce qui réduit le risque de faux positifs. Cependant, le test peut donner des résultats faussement négatifs chez les porteurs ayant un faible taux d'HbS. Comme pour le test d'Emmel, un résultat positif ne permet pas de déterminer si la drépanocytose est de type homozygote ou hétérozygote.

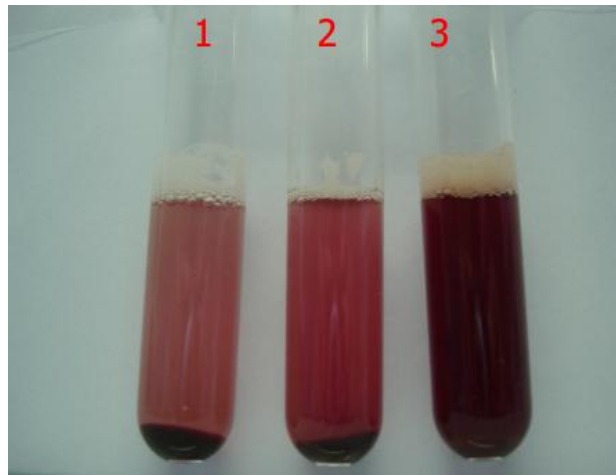


Figure 13 : Test d'ITANO/test de solubilité.

1 patient S/S ; 2 patient A/S ; 3 témoin normal

Un seul test ne permet pas d'établir un diagnostic certain, il s'agit seulement d'un examen de dépistage ou de première intention. Ce n'est qu'en combinant au moins deux tests reposant sur des techniques différentes qu'un diagnostic définitif peut être posé. Par conséquent, selon le contexte, un test peut servir de dépistage ou de première approche, ou bien prendre une valeur diagnostique lorsqu'il confirme une analyse précédente. (25).

Au cours des premiers mois de vie, les nourrissons restent généralement asymptomatiques grâce à la présence d'hémoglobine fœtale, une forme d'hémoglobine produite durant la vie intra-utérine, qui n'est pas mutée. Malheureusement, cette hémoglobine disparaît progressivement au profit de l'hémoglobine S chez les patients drépanocytaires. Par la suite, ces derniers présentent un risque accru de développer des anémies ou des infections graves. Avec l'âge, ces risques persistent et de nouvelles complications, plus spécifiques, liées à l'évolution à long terme de la maladie, peuvent apparaître (5).

Les symptômes de la drépanocytose apparaissent généralement entre 6 mois et 1 an. Pendant la vie intra-utérine, l'hématopoïèse est principalement assurée par le foie, avec une contribution accessoire de la rate. Jusqu'à 6 mois après la naissance, l'HbF est majoritairement produite. À partir du 7^e mois de gestation, la production d'hémoglobine est principalement faite par la moelle osseuse. À la naissance, le taux d'HbF est de 70-85 %, tandis que celui d'HbS est de 15-30 %. L'HbF inhibe la formation de cellules falciformes, ce qui explique l'absence de signes cliniques à la naissance. Entre 6 mois et 1 an, l'HbS devient prédominante, entraînant l'apparition des symptômes cliniques associés à la drépanocytose.

3- Caractéristique de la maladie et impact sur la vie quotidienne

Il est crucial de former les parents à reconnaître les signes précurseurs d'une crise vaso-occlusive douloureuse et à comprendre les facteurs qui peuvent la déclencher. Voici les principaux éléments à surveiller (23) :

- l'hypoxie : cette condition, aggravée par des efforts physiques excessifs, l'altitude (au-delà de 1500 mètres) ou des vêtements trop serrés, favorise la déformation des globules rouges en forme de faucille, augmentant ainsi le risque de CVO.

- la déshydratation : les efforts intenses, les diarrhées ou les vomissements peuvent entraîner une déshydratation. Un manque d'hydratation rend le sang plus visqueux, réduisant le flux sanguin et favorisant l'adhésion des cellules falciformes aux parois des vaisseaux sanguins.

- le froid : l'exposition à des températures extrêmes ou à des bains froids peut déclencher une crise en provoquant une vasoconstriction, ce qui aggrave l'obstruction causée par les globules rouges falciformes.

- le stress : le stress stimule le système nerveux autonome, entraînant la libération de catécholamines comme l'adrénaline. Cette réaction provoque une vasoconstriction et augmente la viscosité du sang, ce qui favorise la formation de cellules falciformes. Le stress peut également influencer les comportements, réduisant ainsi l'hydratation et exacerbant les crises.

- la consommation d'excitants : l'alcool, le tabac et les drogues illicites, surtout chez les adolescents et les adultes, peuvent également contribuer à la survenue des crises.

Il est recommandé d'informer les parents de rester vigilants face à l'apparition d'une fièvre ou à tout changement de comportement de l'enfant, tels qu'une perte d'appétit, une irritabilité ou des pleurs continus, car ces signes peuvent indiquer une CVO naissante ou une autre complication.

Les parents doivent également être formés à reconnaître les signes nécessitant une consultation d'urgence :

- une douleur persistante malgré un traitement analgésique initial.

- une fièvre supérieure à 38,5°C.

- des vomissements.

- des signes d'anémie aiguë (pâleur, fatigue, altération de l'état général).

- une augmentation brutale du volume de la rate ou de l'abdomen.

- un priapisme persistant malgré le traitement.

Il est important de souligner aux parents l'importance d'apporter le carnet de santé de l'enfant à chaque consultation ou hospitalisation, ainsi que de l'emporter lors de chaque voyage. Cette pratique doit être expliquée et régulièrement rappelée.

Il est également essentiel de reconnaître le rôle des associations de patients ou de parents d'enfants drépanocytaires dans la diffusion de cette information et dans l'éducation des familles.

4- Besoin spécifique en matière d'éducation et de gestion

Les besoins spécifiques en matière d'éducation et de gestion de la drépanocytose couvrent plusieurs aspects essentiels pour assurer un suivi optimal et améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles.

Il est crucial que le patient ou l'aidant comprenne la maladie, y compris sa physiopathologie, les symptômes et les complications potentielles. Il doit également être formé à la gestion des crises, à la connaissance des médicaments nécessaires et de leurs posologies, ainsi qu'à la reconnaissance et à l'évitement des facteurs déclenchants.

Il est fondamental de comprendre comment adapter son comportement face à des situations variées, telles que les voyages dans des environnements nouveaux, les changements climatiques brusques ou d'autres circonstances spécifiques qui peuvent influencer la santé. Par exemple, lors d'un voyage dans un pays à climat très chaud ou froid, il peut être nécessaire de modifier son hydratation, ses vêtements ou ses habitudes alimentaires pour éviter les complications. De même, en cas de changement climatique, comme des variations importantes de température ou d'humidité, il est important de prendre des précautions pour éviter que cela n'aggrave la condition médicale sous-jacente. Ces ajustements aident à mieux gérer les risques, à maintenir un bien-être optimal et à préserver l'autonomie dans des situations inhabituelles ou potentiellement stressantes.

Il est essentiel de souligner l'importance des consultations régulières et des examens de suivi pour surveiller l'évolution de la maladie et ajuster les traitements si nécessaire. Conserver et apporter le carnet de santé lors de chaque consultation et hospitalisation est également important. L'éducation du patient passe également par un soutien psychologique pour aider à gérer le stress lié à la maladie et à maintenir un bien-être émotionnel, tout en encourageant la participation à des groupes de soutien et à des associations pour partager des expériences et obtenir des conseils. Ces mesures ont pour objectif d'assurer une gestion efficace de la drépanocytose et de fournir un soutien complet aux patients et à leurs familles.

II- Approches thérapeutiques dans la prise en charge de la drépanocytose : avancées, limites et perspectives

La prise en charge thérapeutique de la drépanocytose a longtemps reposé sur des traitements visant à soulager les symptômes. Toutefois, des avancées thérapeutiques ont émergé, passant de traitements purement symptomatiques à des stratégies plus ciblées. Ces progrès ouvrent de nouvelles perspectives pour améliorer la qualité de vie des patients.

Nous allons aborder différentes approches thérapeutiques disponibles à ce jour, les avancées thérapeutiques ainsi que perspectives dans la lutte contre la drépanocytose.

1- Les traitements disponibles

Au fil des années, les efforts de recherche ont conduit à l'élaboration de différentes stratégies thérapeutiques destinées à atténuer les symptômes, à prévenir les complications et à améliorer

le pronostic des patients. Cependant, malgré ces avancées, plusieurs défis persistent dans la gestion de cette maladie complexe.

1.1 La greffe

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques est actuellement le seul traitement curatif contre la drépanocytose. Elle consiste à remplacer la moelle osseuse malade par des cellules souches hématopoïétiques provenant d'un donneur compatible, souvent un membre de la famille (greffe intra familiale). Cette procédure offre un taux de succès supérieur à 95 % et un donneur compatible est trouvé dans environ 30% des cas. Toutefois, en raison de sa complexité et de son coût élevé dans certains pays, elle est principalement réservée aux formes les plus graves de la maladie, notamment chez les enfants. En France, environ vingt patients bénéficient de cette greffe chaque année (5). Lorsque la greffe est prescrite dans le cadre de la drépanocytose étant donné que cette affection est reconnue comme une Affection Longue Durée (ALD), les frais liés à cette intervention sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie (26).

Les indications de l'allogreffe intra familiale HLA-identique chez les patients atteints de drépanocytose, enfants comme adultes, incluent : la vasculopathie cérébrale, la survenue d'événements vaso-occlusifs malgré le traitement par hydroxycarbamide, l'atteinte rénale, l'hépatopathie chronique liée à la drépanocytose, une anémie chronique inférieure à 7 g/dL malgré l'hydroxycarbamide, la nécessité de poursuivre un programme d'échange érythrocytaire pendant plus de six mois, ainsi que les difficultés transfusionnelles majeures dues à une allo-immunisation contre les globules rouges. Chez l'enfant, l'allogreffe familiale HLA-identique de cellules souches hématopoïétiques permet de stopper la progression de la maladie et ainsi de guérir plus de 95% des patients. Cette thérapeutique est de plus en plus proposée chez l'adulte au vu des données rassurantes sur sa sécurité et son fort taux de succès.

La première greffe a été réalisée en 1988. À ce jour, environ 700 personnes ont bénéficié de cette procédure jusqu'en 2022. Cependant, cette technique n'est pas pratiquée de manière systématique en raison de sa toxicité et de la rareté des donneurs compatibles (27).

Les excellents résultats obtenus depuis plus de 20 ans chez les enfants greffés à partir d'un donneur familial HLA-identique, après un conditionnement myéloablatif, ont incité de nombreuses équipes pédiatriques à élargir les indications de l'allogreffe, à condition qu'un donneur HLA-identique soit disponible parmi les frères et sœurs du patient. Une étude menée par Gluckman, publiée en 2017, a suivi l'évolution de 1000 patients, dont 845 enfants, greffés entre 1986 et 2013 en Europe et en Amérique du Nord. Le rejet de greffe était un événement rare, observé chez seulement 2,7 % des patients. À cinq ans, la survie globale était de 92,9 %, tandis que la survie sans événement atteignait 91,4 %. La survie sans maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique s'élevait à 86 % pour les patients greffés avant l'âge de 16 ans, et à 77 % pour ceux greffés plus tardivement. Plus la greffe est réalisée jeune, plus les chances de survies sans complications majeures sont importantes. Cela souligne la nécessité d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces.

Déroulé de l'allogreffe :

A l'intérieur des os, la moelle osseuse est responsable de la synthèse de cellules souches qui vont ensuite se différencier en hématies, leucocytes et plaquettes. Il est nécessaire de préparer le patient avant la greffe pour éviter qu'il y ait un rejet du greffon. La préparation, appelée conditionnement, peut se faire par chimiothérapie en utilisant des médicaments cytotoxiques comme le busulfan, et est souvent associée à un sérum anti-lymphocytaire et à de la radiothérapie (28). Non seulement les cellules souches seront injectées au patient mais également les lymphocytes T du greffon, ce qui peut générer un effet indésirable qui est la GVHD (Réaction du greffon contre l'hôte).

À la demande du patient, les gamètes peuvent être conservés dans un centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains (CECOS). Ces banques présentes dans certains hôpitaux en France permettent de préserver la fertilité des personnes devant subir une greffe, car le traitement de myéloablation repose sur des molécules toxiques pouvant altérer la fertilité (29).

Pour attester du bon déroulé de la greffe il faut :

- dans un premier temps que l'ancienne moelle osseuse soit totalement détruite pour favoriser la prise de la greffe et éviter un rejet du greffon
- qu'il n'y ait pas de décès lié à la greffe, pas de GVHD. Plus les cellules souches du donneur sont compatibles avec le receveur, moins ce dernier sera susceptible de faire une GVHD. Cette dernière peut être aigue ou chronique, d'intensité légère à très grave (30).

La GVHD aigue apparait généralement au cours des 100 premiers jours qui suivent l'allogreffe. Le foie, la peau et l'intestin sont les organes les plus touchés. Il existe une classification selon la gravité des symptômes :

- Grade 1 : symptômes légers
- Grade 2 : symptômes modérés
- Grade 3 : symptômes graves
- Grade 4 : symptômes très graves

Les symptômes sont les suivants : un ictère, une sensation de brûlure et rougeur de la paume des mains ou de la plante des pieds, des éruptions cutanées pouvant se propager sur tout le corps, des troubles gastro-intestinaux.

La GVHD chronique apparait généralement au moins 100 jours après l'allogreffe, et peut durer de quelques mois à toute une vie. Elle peut apparaître *de novo* ou faire suite à une GVHD aigue, toucher n'importe quelle partie du corps et entraîner dans certains cas, des lésions irréversibles.

Les symptômes sont les suivants : perte de poids, difficultés à respirer, troubles gastro-intestinaux, infections, douleurs musculaires et articulaires, sécheresse buccale, oculaire et cutanée, aphtes, ulcère buccal.

Le traitement de la GVHD dépend du grade clinique de celle-ci. Pour les formes légères un traitement topique est généralement prescrit ; un traitement immunosuppresseur peut être prescrit au moment du diagnostic pour les grades sévères. En cas d'échec après 3 mois un autre traitement topique ou un traitement systémique peut être envisagé en fonction de la balance

bénéfices/risques. Pour une GVHD modérée ou sévère, le traitement débute par de la prednisone 1mg/kg/j. Cette dose sera progressivement diminuée selon un protocole. Les corticoïdes restent le traitement de 1^{ère} ligne de référence pour les formes modérées à sévères (31).

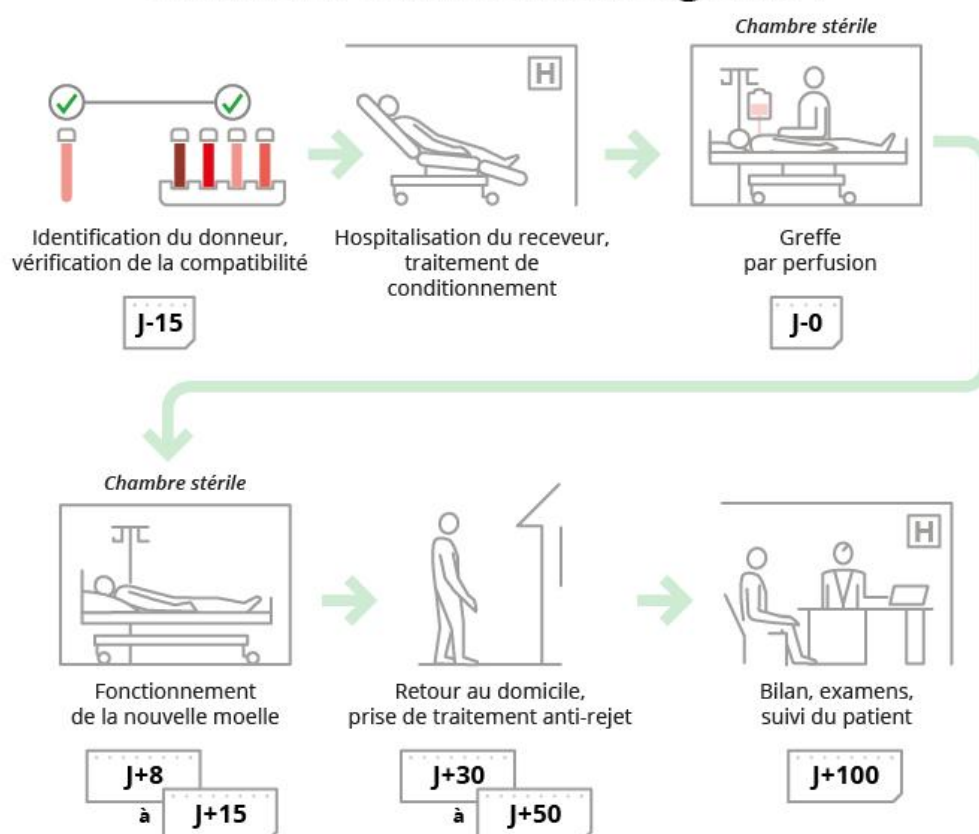
Zoom sur les étapes clés :

Il faut tout d'abord une prise de décision. En effet l'évaluation de la balance bénéfices/risques est primordiale. Ce n'est pas une intervention à prendre à la légère, au vu des différents risques qu'elle comporte. Toutes les conditions doivent être réunies.

Par la suite le patient drépanocytaire sera hospitalisé pendant 5 à 8 semaines en vue de la greffe. Il débutera une phase de préparation intensive appelée myéloablation. C'est cette préparation qui permettra d'accueillir l'hôte. L'objectif étant de détruire la moelle osseuse malade afin de permettre à la greffe de prendre place. Cette se fait par chimiothérapie ou par irradiation corporelle. Ce traitement est lourd ; par conséquent il peut augmenter la douleur et la fatigue des patients. Il peut également entraîner la survenue de troubles digestifs car les cellules qui le constituent sont sensibles aux substances cytotoxiques administrées (32).

Une fois cette étape réalisée, l'administration du greffon s'effectue comme une transfusion sanguine. Ces cellules vont par la suite migrer vers la moelle osseuse du receveur pour s'y implanter. Cette phase est critique car pendant cette période le patient se retrouve en aplasie. En effet, ses défenses immunitaires sont quasi-inexistantes. Cela dure entre 15 et 20 jours, jusqu'à ce que l'hématopoïèse reprenne (33). On place alors le patient en chambre stérile ou sous antibiotique le temps que son système immunitaire se renforce, l'objectif étant de prévenir les infections opportunistes.

Comment se déroule l'allogreffe ?



© Medis Pharma pour GPS CANCER - août 2019

Figure 14 : schéma du déroulé de l'allogreffe (34).

Le suivi après l'intervention permet d'anticiper les effets indésirables. Il dure environ 6 mois, durée pendant laquelle le patient prendra différents traitements comme des immunosuppresseurs et des antibiotiques. Plusieurs rendez-vous à l'hôpital seront programmés permettant de réaliser des contrôles. Le but étant de s'assurer que l'organisme accepte le greffon sans complications. S'il n'y a pas de GVHD, la prise d'immunosuppresseurs est diminuée très progressivement jusqu'à l'arrêt total, le patient est guéri (33). Le succès d'une greffe de moelle osseuse dépend de plusieurs facteurs. L'âge du patient joue un rôle déterminant, les jeunes patients présentent en général moins de complications post-greffe. La qualité du conditionnement myéloablatif est également cruciale ; une préparation rigoureuse permet de diminuer le risque de rejet du greffon. Et pour finir la sélection du donneur représente une étape déterminante, nécessitant une évaluation rigoureuse. Un donneur compatible réduit les risques de complications, notamment immunologiques.

Tableau 3 : résultats des allo-greffes de moelle osseuse en fonction du type de conditionnement et du donneur.

Type de greffe	Taux de guérison	Taux de rejet	Mortalité liée à la greffe	GVHD* chronique
Conditionnement myéloablatif + donneur compatible	> 97%	< 1%	1,4%	3% (grave avec séquelles)
Conditionnement réduit + donneur compatible (adulte)	85%	10-15%	5%	0%
Conditionnement réduit + donneur haplo-identique (semi-compatible, adulte)	75-80%	10-15%	7-10%	10-20%

*GVHD = Maladie du greffon contre l'hôte

Pour les patients ne disposant pas de donneur HLA-identique, les greffes sont réalisées à partir de donneur non apparenté ou de donneurs haplo-identiques. Ces greffes sont à plus haut risque de complications et de mortalité (27).

Les donneurs frères/sœurs HLA identiques sont considérés comme la référence pour les allogreffes de moelle osseuse. En absence de donneur parfaitement compatible il est possible d'avoir recours à un donneur haplo-identique (parents, enfants) étant donné que la moitié des antigènes HLA sont partagés. Enfin des donneurs non apparentés mais HLA identique peuvent être sélectionnés à partir d'une base de registre internationaux, ce qui offre une alternative précieuse lorsqu'il n'y a pas de donneur familial compatible.

Le conditionnement myéloablatif est une préparation intensive qui diminue le risque de rejet, mais accroît les effets secondaires. À l'inverse, le conditionnement réduit est une approche plus légère visant à limiter la toxicité, bien qu'elle augmente le risque de rejet (35).

1.2 Les antalgiques

Comme dit précédemment, la greffe de moelle osseuse représente à ce jour le seul traitement curatif de la drépanocytose. Cependant, d'autres traitements existent, non pas pour guérir la maladie, mais pour en atténuer les symptômes et améliorer la qualité de vie des patients. Ces traitements permettent notamment de gérer la douleur, de prévenir les complications et de limiter les effets indésirables liés à la maladie.

En première ligne nous avons les antalgiques ; utilisés pour soulager la douleur pendant les crises vaso-occlusives. Ils sont répartis en différents paliers (1,2 et 3)

- Palier 1 des antalgiques : les non opioïdes ; ce palier est destiné pour des douleurs faibles à modérées. Le plus utilisé dans le cadre de la drépanocytose est le paracétamol. Cependant l'insuffisance hépatique sévère contre-indique l'utilisation du paracétamol.

L'administration systématique de corticoïdes peut induire des crises vaso-occlusives sévères. Leur utilisation est généralement déconseillée en première intention pour le traitement antalgique chez les patients drépanocytaires (36). En revanche si la prise de corticoïde est indispensable, il faut au préalable évaluer la balance bénéfices/risques et suivre un protocole de surveillance adapté et encadré par plusieurs spécialistes comme des hématologues, des pneumologues etc... selon le contexte clinique.

- Palier 2 des antalgiques : les opioïdes faibles ; ce palier est destiné pour des douleurs modérée à forte. Les plus utilisés dans le cadre des crises vaso-occlusive sont le tramadol et la codéine. Ces molécules sont délivrées uniquement sur ordonnance sécurisés depuis mars 2025. Il faut toutefois veiller au risque de dépendance chez les patients. Leur utilisation doit être encadrée car ils sont sujets à de nombreuses interactions médicamenteuses mais aussi à de nombreux effets indésirables types neurologiques (sommolence, sédation, vertiges, céphalées).
- Palier 3 des antalgiques : les opioïdes forts ; ce palier est destiné pour des douleurs sévères. Les plus utilisés sont la morphine, ou les dérivés morphiniques comme l'oxycodone ou l'hydromorphone. Cependant la morphine reste le traitement de référence des douleurs sévères en cas de crises vaso-occlusives.

La PCA (*Patient-controlled Analgesia*) est recommandée en cas de douleurs sévères lors des crises vaso-occlusives aiguës qui ne répondent pas suffisamment aux doses orales ou intraveineuses classiques. C'est une pompe permettant au patient d'administrer lui-même une dose prédéfinie de médicament en appuyant sur un bouton. L'auto pompe PCA permet de réduire les effets indésirables de la morphine tout en maintenant un contrôle de la douleur comme un patient sous perfusion continue. Son utilisation nécessite une titration initiale de morphine. Elle est souvent utilisée chez les patients drépanocytaires en crise vaso-occlusive aiguë. En effet elle assure une analgésie rapide et continue, respecte l'autonomie du patient en administrant des doses unitaires avec un délai de sécurité entre deux doses qui est de 10 minutes. Cela permet au patient d'adapter son traitement tout en limitant le surdosage et le recours aux soignants à chaque injection. Le patient doit être conscient et comprendre comment se servir de la pompe. De plus il doit être hospitalisé pour avoir une surveillance rapprochée.

Selon une étude publiée en 2009, les patients atteints de la drépanocytose éliminent la morphine environ 3 fois plus rapidement avec une demi vie réduite (0.5h contre 2h) (37). Cette pharmacocinétique modifiée justifie des doses plus élevées et des administrations plus fréquentes pour atteindre un effet antalgique optimal.

1.3 Les traitements adjuvants

L'utilisation de la morphine doit être rapide et doit être accompagnée de traitements adjuvants pour une meilleure efficacité dans la prise en charge des symptômes. L'association des paliers 1 & 2, et 1 & 3 est tout à fait possible. Pour les douleurs les plus sévères l'oxygénothérapie est

parfois associée à la prise d'antalgique. De plus une hydratation adéquate est capitale, elle permet de diminuer la viscosité sanguine et donc la survenue de crises. Dans cette même démarche le réchauffement du patient est important car le froid est un élément déclencheur de crises. Le patient peut avoir recours à l'utilisation de bouillote ou de couvertures thermiques.

La prise de morphine provoque fréquemment une constipation pour les patients. Il est donc préconisé d'associer à ce médicament des laxatifs osmotiques types Macrogol® ou Lactulose®. En cas d'inefficacité de ces derniers le patient pourra avoir recours au Moventig® ou Rizmoic®.

Les antispasmodiques comme le Spasfon® par exemple sont utilisés pendant les crises abdominales douloureuses d'intensité légères à modérées ou pelviennes de type spasme.

Les crises vaso-occlusives peuvent provoquer un stress intense, pour cela les patients ont recours à des anxiolytiques, tels qu'Atarax® permettant de réduire l'anxiété liée à la douleur, mais aussi dans certains cas faciliter l'endormissement. Les benzodiazépines sont à éviter car, s'ils sont associés à des morphiniques il y a un risque de dépression respiratoire.

L'acide folique est utilisé en continu chez une grande majorité de patients drépanocytaires à une posologie de 5mg/jour. L'acide folique est nécessaire à la production de globule rouge.

Tous ces traitements permettent de soulager certains symptômes liés à la maladie, et contribuent à un meilleur rétablissement global du patient.

1.4 Les transfusions de concentrés érythrocytaires

Les transfusions de concentrés érythrocytaires sont utilisées soit en cas d'urgence, soit pour prévenir les complications à court et long terme (38). Elles permettent d'augmenter le nombre de globules rouges sains et de réduire les complications comme l'anémie sévère, les AVC, le STA ou les crises douloureuses.

Bien que les transfusions sanguines apportent des bénéfices notables, elles présentent également certains risques, comme l'allo-immunisation qui est le risque principal.

D'autres risques peuvent survenir comme le risque d'infection, l'accumulation excessive de fer et l'hyperviscosité du sang. Il est donc essentiel d'assurer un suivi rigoureux et une gestion adaptée afin d'en maximiser les avantages tout en limitant les complications. L'alternative de l'échange transfusionnel permet de réduire l'HbS et de limiter la surcharge en fer.

1.5 L'hydroxycarbamide

L'hydroxycarbamide (ou hydroxyurée) commercialisé sous le nom Siklos® peut être prescrite afin de réduire la fréquence des crises douloureuses. Ce médicament agit à plusieurs niveaux dans la prévention des vaso-occlusions. Il permet notamment d'augmenter la production de l'hémoglobine fœtale, exempte de mutation et présente en faible concentration chez l'adulte, et réduit la polymérisation de l'hémoglobine S (39). Ce traitement a permis de grandement améliorer la qualité de vie des patients drépanocytaires.

L'adoption de cet usage thérapeutique préventif repose sur une étude prospective multicentrique menée aux États-Unis auprès de 299 adultes, ayant démontré une réduction significative de l'incidence des crises vaso-occlusives, de 4,5 à 2,5 par an, ainsi qu'une baisse des STA (40). Le suivi à long terme de 233 patients sur 9 ans montra également une réduction de mortalité de 40 % et une amélioration des paramètres biologiques. Après 6 mois d'utilisation d'hydroxycarbamide, le volume globulaire moyen (VGM) est passé de 85,2 fL (avec un intervalle allant de 63 à 98,3fL) à 95,5 fL (avec un intervalle allant de 68 à 112fL), changement hautement significatif avec $p < 0,001$.

Concernant l'HbF il est passé de 4,7% (avec un intervalle de 0,1% à 20,2%) à 15% (avec un intervalle entre 1,1% et 38%), différence hautement significative avec $p < 0,001$ (40).

Tableau 4 : comparaison des valeurs biologiques avant et après 6 mois d'utilisation d'hydroxycarbamide lors d'un essai clinique pédiatrique.

	Avant la thérapie HU (moyenne $\pm$ ET)	Après la thérapie HU (moyenne $\pm$ ET)	P *
Hb (g/dL)	8,1 $\pm$ 0,75	8,5 $\pm$ 0,83	NS
VGM (fL)	85,2 $\pm$ 9,74	95,5 $\pm$ 11,57	<.001
CCMH (%)	33,0 $\pm$ 2,08	32,3 $\pm$ 1,12	NS
Plaquettes ($\times 10^9$ /L)	443,2 $\pm$ 189,1	386,7 $\pm$ 144,6	NS
GB ($\times 10^9$ L)	12,47 $\pm$ 4,58	8,90 $\pm$ 2,51	<.001
HbF (%)	4,65 $\pm$ 4,81	15,34 $\pm$ 11,3	<.001
Réticulocytes ($\pm$)	148,6 $\pm$ 53,8	102,7 $\pm$ 48,5	<.001

Abréviations : ET, écart type ; NS, non significatif.

*

Test t de Student apparié.

Ce traitement contribue également à la réduction du nombre de globules blancs et de réticulocytes grâce à son effet myélosuppresseur modéré. Ces paramètres sont considérés comme des indicateurs d'efficacité du traitement et sont régulièrement suivis en consultation. Par ailleurs, il limite l'adhésion des globules rouges aux cellules de l'endothélium vasculaire, favorisant ainsi une circulation sanguine plus fluide (41).

Cependant son efficacité peut diminuer avec l'âge et tous les adultes n'y répondent pas. De plus, l'hydroxycarbamide peut conduire à des problèmes (réversibles) de fertilité chez les hommes. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) concerne actuellement les patients présentant des crises vaso-occlusives récurrentes nécessitant une hospitalisation ou ayant déjà présenté un (STA) (42).

Jusqu'à récemment, l'hydroxyurée était la seule molécule efficace pour réduire la fréquence des crises vaso-occlusives drépanocytaires et atténuer la gravité de la maladie. Toutefois, trois

nouvelles molécules : le Crizanlizumab, la L-glutamine et le Voxelotor ont été approuvées par la Food and Drug Administration (FDA). En revanche ils n'ont plus d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France, le Voxelotor a été retiré du marché européen face à un doute sur la majoration de la fréquence des crises vaso-occlusives.

2- Les molécules émergentes dans la drépanocytose

2.1 Le Voxelotor (Oxbryta®)

Le Voxelotor, commercialisé sous le nom d'Oxbryta®, est un médicament développé pour traiter la drépanocytose. Le 16 février 2022, la Commission européenne a accordé une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour Oxbryta®, destiné aux patients âgés de 12 ans et plus atteints de drépanocytose. Oxbryta® est le 3ème médicament autorisé en Europe dans la drépanocytose, après l'hydroxycarbamide (Siklos®) et le Crizanlizumab (Adakveo®).

Les principaux effets secondaires qui ont été observés lors des études cliniques sont les céphalées, la diarrhée et les douleurs abdominales (43).

En septembre 2023, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a recommandé de suspendre l'AMM d'Oxbryta®, car des données ont montré une augmentation des crises vaso-occlusives chez les patients traités. En conséquence, Pfizer a retiré le médicament du marché européen (44).

2.2 Le Crizanlizumab (Adakveo®)

Le Crizanlizumab (Adakveo) est un anticorps monoclonal humanisé ciblant la P-sélectine, utilisé pour la prise en charge des CVO chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus, avec ou sans hydroxyurée. La P-sélectine joue un rôle clé dans l'adhésion des globules rouges falciformes, des leucocytes et des plaquettes aux parois vasculaires, favorisant ainsi l'obstruction des vaisseaux et le déclenchement des crises vaso-occlusives. En inhibant cette interaction, le Crizanlizumab limite l'agrégation cellulaire et améliore la fluidité sanguine.

La posologie recommandée est de 5 mg/kg, administrée par perfusion intraveineuse sur 30 minutes aux semaines 0 et 2, puis toutes les 4 semaines. Il peut être prescrit seul ou en association avec l'hydroxycarbamide (45).

Le profil de tolérance est généralement satisfaisant. Les effets indésirables les plus courants incluent :

- Réactions au site de perfusion (douleurs, rougeurs).
- Céphalées, arthralgies, nausées.
- Risque accru d'infections, nécessitant une surveillance.

Cependant, le Crizanlizumab n'est plus commercialisé en Europe. En août 2023, la Commission européenne a retiré son AMM après une réévaluation de son efficacité et de son profil de tolérance. Lors de son introduction, la Haute Autorité de Santé (HAS) avait estimé qu'il n'apportait aucun bénéfice clinique supplémentaire par rapport aux traitements existants, lui attribuant une ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu). Cette évaluation a contribué à son retrait du marché (46).

2.3 La L-glutamine

La L-glutamine est un acide aminé qui a suscité un intérêt dans le traitement de la drépanocytose. En effet elle permet de diminuer la survenue des crises vaso-occlusives.

Dans la drépanocytose, les globules rouges sont soumis à un stress oxydatif élevé, ce qui favorise leur rigidité et leur agrégation dans les vaisseaux sanguins, entraînant des crises vaso-occlusives. La L-glutamine agit en augmentant la production de nicotinamide adénine dinucléotide réduit (NAD⁺), qui joue un rôle clé dans la protection des globules rouges contre le stress oxydatif. Cette amélioration de l'équilibre redox permet de préserver la souplesse des globules rouges et de réduire leur tendance à s'agréger dans les micro-vaisseaux (47).

Une étude de phase 3 concernant la L-glutamine a été publiée dans le New England Journal of Medicine. L'objectif de l'étude était de déterminer si l'administration orale de cet acide aminé pouvait réduire la fréquence des crises vaso-occlusives chez les patients atteints de drépanocytose (48).

L'étude a inclus 230 patients âgés de 5 à 58 ans atteints de drépanocytose HbSS ou de drépanocytose avec β -thalassémie et ayant présenté au moins deux crises au cours des 12 mois précédents. Il s'agit d'un essai multicentrique, randomisé en double aveugle en comparaison avec un placebo. Les participants à l'étude ont été répartis aléatoirement dans un ratio 2 : 1 pour recevoir la L-glutamine ou le placebo. 152 patients ont reçu la L-glutamine à une dose orale de 0,3 g/kg 2 fois par jour pendant 48 semaines contre 78 patients pour le placebo. A savoir, 2/3 des patients ont reçu de l'hydroxyurée concomitamment.

Le principal critère d'évaluation était le nombre de crises douloureuses survenues pendant la période de traitement. Les critères secondaires comprenaient le nombre d'hospitalisations, la durée cumulative des hospitalisations, l'incidence du syndrome thoracique aigu et le délai avant la première crise.

Les résultats de l'études ont été plutôt en faveur de la prise de L-glutamine. En effet le nombre médian de crise était de 3,0 pour le groupe L-glutamine contre 4,0 pour le groupe placebo, avec $p=0,005$.

Le nombre médian des hospitalisations était de 2,0 pour le groupe L-glutamine contre 3,0 pour le groupe placebo avec $p=0,005$.

La durée médiane cumulée des hospitalisations était de 6.5 jours pour le groupe L-glutamine contre 11,0 jours pour le groupe placebo, avec $p=0,02$.

Une incidence du STA de 8,6% pour le groupe L-glutamine contre 23,1% dans le groupe placebo, $p=0,003$.

Un délai avant la première crise de 87 jours pour le groupe L-glutamine contre 54 jours dans le groupe placebo avec une $p=0,01$

Tableau 5 : résultats de l'étude sur la L-glutamine publiés dans le New England Journal of Médecine (48).

Critère d'évaluation	Groupe L-Glutamine	Groupe placebo	Valeur p
Nombre médian de crises vaso-occlusives douloureuses	3,0	4,0	0,005
Nombre médian d'hospitalisations	2,0	3,0	0,005
Durée médiane cumulée des hospitalisations	6,5 jours	11,0 jours	0,02
Incidence du syndrome thoracique aigu (STA)	8,6%	23,1%	0,003
Délai médian avant la première crise	87 jours	54 jours	0,01

Ces résultats suggèrent que la L-glutamine peut constituer une option thérapeutique bénéfique pour réduire la survenue de crises vaso-occlusives chez les patients drépanocytaires. Ces chiffres ont conduit à l'approbation de la L-glutamine par la FDA (Food and Drug Administration) en 2017 sous le nom commercial Endari® pour les patients drépanocytaires âgés de 5 ans et plus (49). Cependant l'étude présente certaines limites.

En effet la durée de suivi est relativement courte, 48 semaines n'est pas assez long pour pouvoir évaluer l'évolution à long terme de la maladie ainsi que la tolérance prolongée du traitement chez les patients. De plus l'échantillon n'est pas représentatif de toutes les formes de drépanocytoses, l'efficacité chez les patients avec d'autres formes reste inconnue.

L'utilisation concomitante de l'hydroxyurée peut interférer avec l'effet de la L-glutamine. Cela complique l'interprétation des résultats imputables uniquement à la L-glutamine.

Le recueil des crises vaso-occlusives repose sur la déclaration des patients, ce qui expose à un biais de subjectivité. On ne se base pas sur des données biologiques établies.

Il est important de noter que l'étude a été financé par Emmaüs Life sciences, le laboratoire qui commercialise le produit. Il peut donc avoir un conflit d'intérêt. Bien que l'étude démontre l'efficacité de cet acide aminée chez les patients drépanocytaire, plusieurs limites énoncées ci-dessus invitent à la prudence quant à l'interprétation des résultats.

Le médicament se présente sous forme de poudre à diluer dans un liquide à prendre 2 fois par jours. Il est généralement bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : la constipation, les nausées, les douleurs abdominales, les céphalées, la fatigue.

En France Endari® n'a pas obtenu l'AMM en raison d'un manque de preuve concernant son efficacité. En revanche l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) autorise son utilisation dans certains cas par le biais d'une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) (50).

L'ANSM autorise son utilisation dans les conditions suivantes : pour les patients drépanocytaires, avec présence de crises vaso-occlusives persistantes malgré une prise en charge par un traitement curatif, inéligibles aux essais cliniques et ayant un projet de grossesse ou de paternité contre indiquant la poursuite de l'hydroxyurée, ou un patient intolérant ou inéligible à l'hydroxyurée, ou en association avec l'hydroxyurée en cas de réponse sous-optimale à l'hydroxyurée.

Les professionnels de santé souhaitant prescrire Endari® dans le cadre de AAC doivent faire une demande via le site de l'ANSM.

La L-glutamine est disponible en vente libre dans de nombreux pays, y compris en France notamment en pharmacie et dans les magasins de nutrition sportive. Il existe toutefois une différence entre la L-glutamine utilisée comme complément alimentaire et celle présente dans le médicament Endari®. En effet sous forme de complément alimentaire, la L-glutamine est faiblement dosée, généralement entre 500mg et 5g par jour. Ce complément alimentaire est généralement utilisé pour favoriser la récupération musculaire. Il n'est pas soumis aux mêmes exigences réglementaires que les médicaments et n'est pas destiné au traitement de la drépanocytose.

3- Progrès et perspective thérapeutique

3.1 La thérapie génique

Concernant la thérapie génique, plusieurs essais ont été conduits. Nous allons aborder celui réalisé par Marina Cavazzana à l'hôpital Necker. : Cette approche en développement a pour objectif de modifier ou réparer les gènes défectueux responsables de la drépanocytose (51). Elle est encore expérimentale, mais prometteuse pour une guérison définitive. Cela consiste à prélever des cellules souches hématopoïétiques au niveau de la moelle osseuse de patients, à les modifier avec un vecteur viral qui comprend un gène sain de la bêta-globine, puis à réinjecter ces cellules « corrigées » aux malades, par voie intra-veineuse. Le but étant que le patient produise seul des globules rouges normaux afin qu'il ne soit plus malade.

En octobre 2014, Cavazzana et al ont eu recours à la thérapie génique *ex vivo* sur un adolescent de 13 ans. L'étude a été publiée dans le New England Journal of Médecine du 1^{er} mars 2017 (52).

Cet adolescent de 13 ans était atteint d'une drépanocytose de type homozygote HbS/S, une forme sévère. Malgré un traitement sous hydroxycarbamide, ce patient souffrait de douleurs fréquentes, d'ostéonécrose et restait dépendant des transfusions régulières.

Deux prélèvements de cellules souches hématopoïétique CD34+ ont été effectués chez le patient, ces cellules étant naturellement présentes dans la moelle osseuse. Elles peuvent être aussi présente dans le sang, après une mobilisation. La stimulation se fait grâce à l'utilisation d'un facteur de croissance, le G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor). Quelques jours

après l'injection du G-CSF, les cellules souches hématopoïétiques sont assez nombreuses dans le sang périphérique pour être prélevées. Elles ont été mises en culture en laboratoire puis elles ont été modifiées à l'aide d'un vecteur lentiviral : LentiGlobinBB305. Ce vecteur est chargé de transporter le gène artificiel : il code une β -globine modifiée (T87Q) qui est résistante à la polymérisation des globules rouges, donnant lieu à une hémoglobine HbAT87Q.

Avant la réinjection des cellules modifiées, le patient doit d'abord être préparé par un traitement de conditionnement réalisé ici par une chimiothérapie à base de busulfan. Par la suite les cellules sont réinjectées par voie intraveineuse, elles vont migrer dans la moelle osseuse et vont commencer à produire de l'hémoglobine HbAT87Q.

Par la suite, les médecins doivent suivre le patient afin de s'assurer que tout s'est bien déroulé ; en vérifiant le taux d'hémoglobine thérapeutique (HbAT87Q) dans le sang, l'absence de crises douloureuses, de besoin de transfusions, ou d'effets indésirables liés au vecteur BB305. Dans ce type d'intervention ; les effets indésirables sont principalement associés à la phase de conditionnement. Les transfusions sont maintenues jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine thérapeutique atteigne 25 à 30%.

Les résultats de l'étude indiquent que l'HbAT87Q représente environ 50% de l'hémoglobine totale produite. 15 mois après l'administration des cellules, on observe une disparition complète des symptômes, l'arrêt des transfusions ainsi qu'une reprise normale des activités quotidiennes. Le taux d'hémoglobine se stabilise entre 11 et 12g/dL et ceci est accompagné d'une correction des marqueurs d'hémolyse. Un test de sickling peut être réalisé afin d'analyser la morphologie des globules rouges permettant ainsi de vérifier la présence ou l'absence de leur déformation, attestant de la réussite de la thérapie cellulaire.

La thérapie génique constitue une option potentiellement curative, surtout chez les patients ne disposant pas de donneur HLA compatible. D'autre part, des résultats encourageants ont été obtenus chez des patients drépanocytaires et thalassémiques traités avec le vecteur BB305.

Les données d'études rapportées chez les patients drépanocytaires (7 patients) et ceux atteints de β -thalassémie (22 patients) indiquent un profil de sécurité stable sans aucun signe de mutagenèse insertionnelle sur une période d'observation allant de 4 à 30 mois (52).

De plus ces patients n'ont présenté aucune complication cliniquement significative et n'ont plus besoin de faire recours aux transfusions sanguines régulières. Il faut toutefois évaluer l'efficacité de cette approche sur le long terme avec un plus grand nombre de patient dans l'étude.

Bien que certains patients aient présenté des améliorations, il reste une partie de la bêta-globine mutée, encore exprimée dans les cellules des malades. C'est pour cela que Annarita Miccio et son équipe suggèrent d'affiner cette stratégie en réduisant l'activité de la bêta-globine mutée. Pour cela, ils exploitent la technologie CRISPR-Cas9, un outil moléculaire permettant d'apporter des modifications ciblées au génome.

3.2- CRISPR-Cas9

Dr Annarita Miccio est directrice de laboratoire au sein de l'institut Imagine à Paris (Inserm). Son équipe et elle travaillent sur l'approche moléculaire pour le traitement des β -hémoglobinopathies, telles que la drépanocytose. Leur projet EDITSCD financé par l'Union Européenne (UE) a pour objectif d'analyser les mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de la drépanocytose. Le but est de perfectionner les approches de thérapie génique et identifier les outils et les protocoles les plus adaptés pour des traitements fondés sur l'édition génomique des cellules souches hématopoïétique (53).

Les approches innovantes basées sur CRISPR-Cas9 seront utilisées afin de réactiver l'expression de l'hémoglobine fœtale dans le but de compenser le déficit d'hémoglobine adulte fonctionnelle, ou pour corriger la mutation responsable de la drépanocytose.

Le Royaume-Uni est devenu le premier pays au monde à autoriser cette nouvelle technologie pour traiter la drépanocytose.

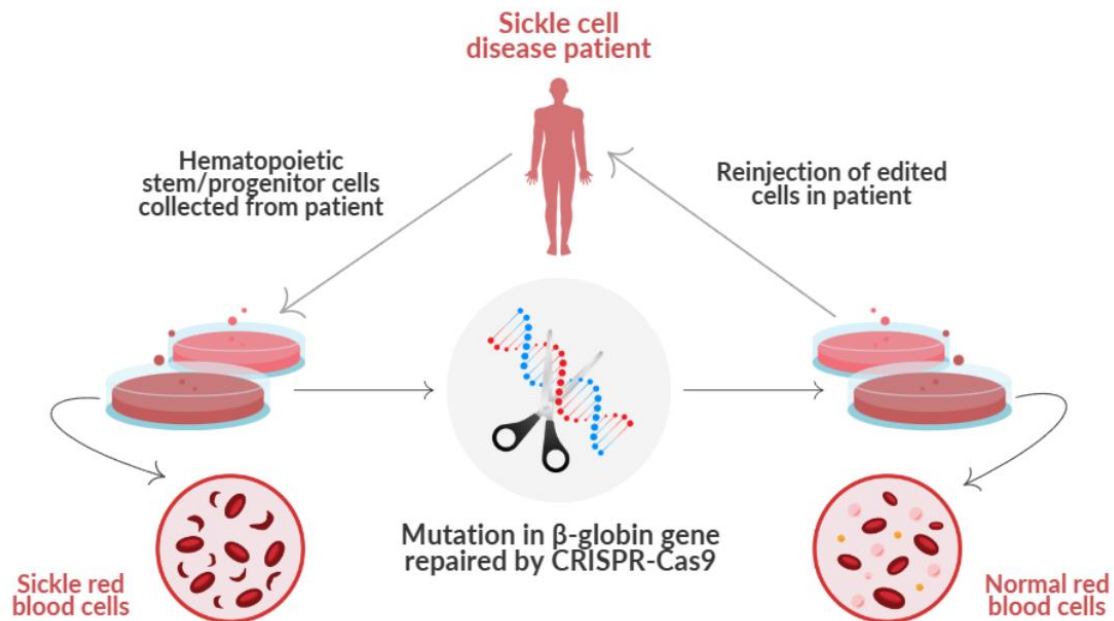


Figure 14 : schéma représentant la technologie CRISPR/Cas9 (54).

Casgevy® est un médicament de thérapie génique à base de cellules utilisant la technologie CRISPR/Cas9. Il s'agit d'un traitement ponctuel et personnalisé permettant de couper à l'aide de « ciseaux moléculaires » l'ADN à un endroit précis, afin de supprimer, remplacer ou ajouter avec précision à l'endroit où la coupure a été faite. Avec Casgevy® la modification s'effectue au niveau du gène *BCL11A* qui est un facteur de transcription qui réprime l'expression de l'hémoglobine fœtale dans les cellules érythroïdes après la naissance (55). Les cellules sanguines modifiées sont transplantées chez le patient et migrent dans la moelle osseuse. Par conséquent on observe une production d'hémoglobine fœtale fournissant ainsi une hémoglobine fonctionnelle.

Avant le traitement les cellules souches du patient sont prélevées, puis le patient doit subir un conditionnement myéloablatif (56).

Les effets indésirables les plus courants sont liés au conditionnement ; on y retrouve une stomatite, une leucopénie, une thrombopénie, des nausées, des vomissements, des plaies au niveau buccal.

Des essais cliniques ont été réalisés afin d'évaluer l'efficacité de Casgevy®. Un article publié en 2024 dans le New England Journal of Médecine fait référence à un essai clinique de phase 3, ouvert, sur un seul groupe. La population ciblée dans cet essai clinique est constituée de patients atteints de drépanocytose sévère, âgés entre 12 et 35 ans ; ayant présentés au moins deux crises vaso-occlusives sévères au cours de chacune des deux années précédant le dépistage. Le critère d'évaluation principal est l'absence de crises vaso-occlusives grave pendant au moins 12 mois consécutifs. Le critère d'évaluation secondaire est l'absence d'hospitalisations en cas de crise vaso-occlusives sévère pendant au moins 12 mois consécutifs (57).

Au total, 44 patients ont reçu le traitement. Ils ont subi un traitement myéloablatif avec du busulfan au préalable. Le suivi médian est de 19,3 mois, avec comme extrême 0,8 et 48,1. Sur les 30 patients qui ont pu être évalués, car ils ont fait l'objet d'un suivi suffisant, 29 d'entre eux n'ont pas présenté de crise vaso-occlusives pendant au moins 12 mois consécutifs ($p < 0,001$) et aucun cancer n'a été observé pendant la période de suivi. Aucun d'entre eux n'a été hospitalisé. On peut donc conclure par cette étude que le traitement par Casgevy® a permis de supprimer significativement les crises vaso-occlusives chez 97% des patients atteints de drépanocytose sous une période d'au moins 12 mois (57).

L'avantage de cette nouvelle technologie est qu'elle nécessite qu'une seule administration, ce qui limite les fréquences et les durées d'hospitalisations. Par ailleurs, c'est une alternative potentielle à la greffe allogénique, sans risque de rejet ou de réaction contre le greffon. Il n'y a pas non plus la contrainte de trouver un donneur compatible.

Cependant nous faisons face à certaines limites, l'âge des patients est restreint et le suivi est trop court. Casgevy® est un traitement assez onéreux et nécessite des techniques bien complexes appliquées dans des centres spécialisés.

Ce médicament a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle en février 2024 pour les patients de plus de 12 ans atteints de drépanocytose sévère ou de β -thalassémie transfusion dépendante. Cela permet l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament malgré le manque de donnée habituellement requise. La confirmation de l'efficacité et de l'innocuité de Casgevy® dépendra de la publication des résultats finaux des essais pivots en cours. Ils devront être publiés d'ici août 2026. Les patients traités par ce médicament feront l'objet d'un suivi pendant 15 ans, afin de surveiller les effets à long terme de cette thérapie génique (55).

Cependant depuis 2025 la France ne figure plus parmi les pays financés pour Casgevy®. L'autorisation d'accès précoce a été retirée début décembre 2024 à la demande de Vertex (58). La demande de remboursement est en cours et est conditionnée par des données supplémentaires. Bien que l'accès précoce ait été suspendu fin 2024, la HAS a émis un avis

favorable au remboursement pour certaines indications. Le traitement est accessible dans des centres dédiés mais les enjeux actuels concernent l'obtention d'un remboursement et la mise en place du traitement à grande échelle. Son adoption à grande échelle reste conditionnée par la résolution des défis éthiques, logistique et économique.

Nous allons maintenant nous pencher sur le rôle du pharmacien dans la prise en charge de la drépanocytose, en explorant comment ses compétences et son expertise peuvent enrichir le parcours de soins des patients et apporter un soutien précieux dans la gestion quotidienne de cette maladie.

III- Vers une plus grande implication des pharmaciens dans la drépanocytose

Le pharmacien joue un rôle primordial dans l'accompagnement des patients atteints de pathologies chroniques. C'est le professionnel de santé le plus accessible que l'on peut solliciter sans prise de rendez-vous au préalable. En plus de conseiller la population sur la prise de médicaments en général, il peut répondre aux questions concernant la pathologie, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, l'automédication etc...

Cela permet de désengorger les cabinets médicaux, et d'aider les patients se retrouvant dans des situations d'urgences.

Le métier de pharmacien est en perpétuelle évolution. En effet chaque année de nouvelles missions enrichissent ses compétences, dépassant son rôle de premier abord de simple dispensateur de médicaments. Le pharmacien fait partie intégrante de l'équipe de soins ; il collabore avec des médecins, infirmiers, et autres professionnels de santé permettant une prise en charge optimale des patients, notamment lors des programmes d'éducation thérapeutiques (ETP) ; qui visent à aider les patients atteints de maladies chroniques leur permettant de mieux comprendre leur pathologie, leur traitement et d'adopter des comportements adéquats dans le but d'améliorer leur état de santé.

Le pharmacien joue donc un rôle central dans ces programmes en apportant son expertise sur le bon usage des médicaments. Il intervient auprès des patients pour les accompagner dans la gestion des effets secondaires des traitements, la prévention des interactions médicamenteuses, l'importance de l'adhésion thérapeutique ainsi que l'adaptation du traitement en fonction du mode de vie des patients.

1- Questionnaire à destination des officines

Comme mentionné en introduction, le pharmacien est le professionnel de santé le plus facilement accessible. Grâce aux larges plages horaires d'ouverture des officines et à l'absence de nécessité de rendez-vous, les patients peuvent le consulter rapidement et facilement. Cette accessibilité fait du pharmacien un interlocuteur privilégié, notamment en attendant une

consultation médicale. Il est donc essentiel que le pharmacien bénéficie d'une formation adéquate et possède des connaissances solides afin d'accompagner au mieux les patients pour répondre efficacement à leurs besoins.

Afin d'évaluer la capacité des pharmaciens d'officine à accompagner les patients atteints de drépanocytose, nous avons élaboré un questionnaire via Google Forms. Celui-ci visait à recueillir des données sur leur niveau de connaissance de la maladie, leurs pratiques professionnelles ainsi que leur rôle perçu dans la prise en charge de ces patients. Le formulaire d'enquête a été diffusé à la fois sur les réseaux sociaux afin de toucher un plus large public de pharmacien mais également directement dans certaines pharmacies. Ce questionnaire, destiné exclusivement aux personnes résidant sur le territoire français a permis de recueillir 75 réponses.

Les questions posées étaient les suivantes :

1. Avez-vous déjà été confronté(e) à un patient atteint de drépanocytose dans votre pratique officinale ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Je ne sais pas

2. Si oui, combien de patients atteints de drépanocytose suivez-vous actuellement en officine ?

- ☐ 1
- ☐ 2 à 5
- ☐ Plus de 5
- ☐ Je ne sais pas

3. Diriez-vous que vous connaissez bien la drépanocytose (causes, symptômes, complications, traitements) ?

- ☐ Très bien
- ☐ Assez bien
- ☐ Peu
- ☐ Pas du tout

4. Avez-vous reçu une formation spécifique sur la drépanocytose au cours de vos études ou en formation continue ?

- ☐ Oui, pendant les études
- ☐ Oui, en formation continue
- ☐ Non

5. Selon vous, quel est le rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients drépanocytaires ?

- ☐ Conseils sur la bonne observance du traitement
- ☐ Éducation thérapeutique du patient

- ☐ Détection des signes d'alerte
- ☐ Coordination avec d'autres professionnels de santé
- ☐ Identification des interactions médicamenteuses et connaissance des risques liés à certains médicaments chez le drépanocytaire
- ☐ Aucun rôle spécifique
- ☐ Autre (précisez) : _____

6. Disposez-vous de supports éducatifs (brochures, fiches, outils numériques) à remettre aux patients atteints de drépanocytose ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ J'ignore s'il en existe

7. Seriez-vous intéressé(e) par une formation ciblée sur la drépanocytose et la place du pharmacien dans son suivi ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Peut-être

7bis. Si oui quel thème souhaiteriez-vous aborder ?

- ☐ Education thérapeutique du patient
- ☐ Reconnaissance des signes d'alertes
- ☐ Gestion de la douleur en officine
- ☐ Conseil pour les voyages
- ☐ Coordination avec les autres professionnels de santé
- ☐ Adhésion au traitement et observance
- ☐ Autre (précisez) : _____

8. Quels freins identifiez-vous dans l'accompagnement des patients drépanocytaires à l'officine ?

- ☐ Manque de temps
- ☐ Manque de formation
- ☐ Difficultés de communication avec les patients
- ☐ Manque d'outils adaptés
- ☐ Faible fréquence des cas rencontrés
- ☐ Autre (précisez) : _____

9. Avez-vous déjà été sollicité(e) par un médecin ou un autre professionnel de santé concernant un patient drépanocytaire ?

- ☐ Oui, régulièrement
- ☐ Oui, occasionnellement
- ☐ Non, jamais

10. Estimez-vous que le pharmacien devrait être davantage impliqué dans le parcours de soins des patients drépanocytaires ?

☐ Oui

☐ Non

☐ Sans opinion

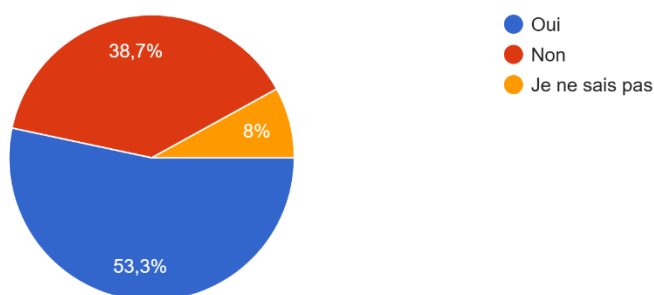
2- Analyse du niveau de connaissance officinale en matière de drépanocytose

2.1 Résultats du questionnaire

A l'issue du questionnaire, 75 réponses ont été obtenues et les résultats sont les suivants :

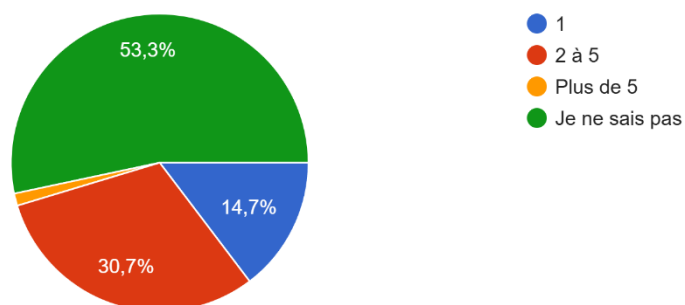
Avez-vous déjà été confronté(e) à un patient atteint de drépanocytose dans votre pratique officinale ?

75 réponses



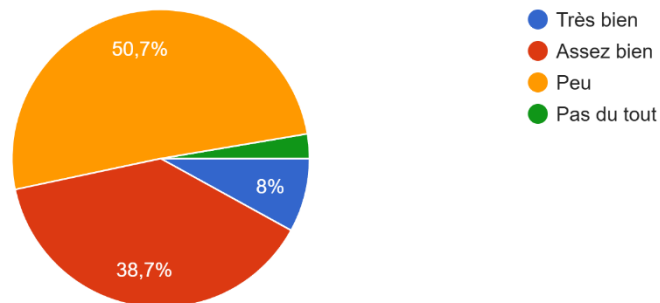
Si oui, combien de patients atteints de drépanocytose suivez vous actuellement en officine ?

75 réponses



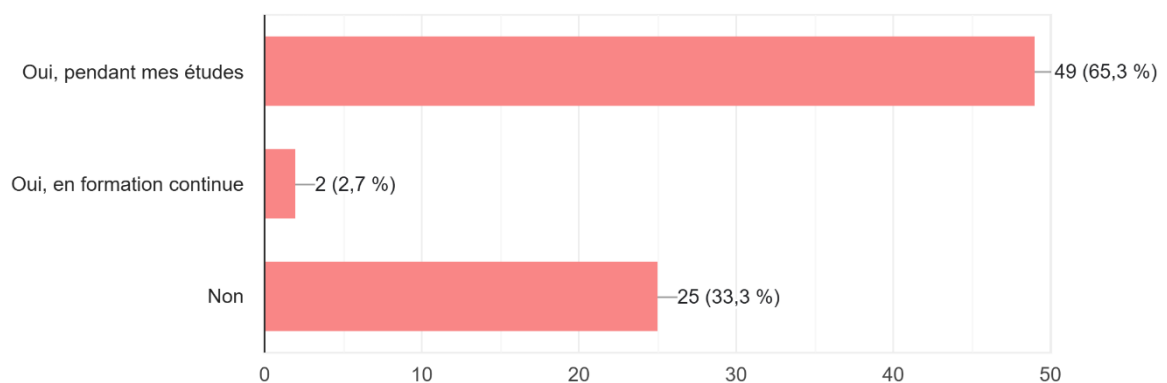
Diriez-vous que vous connaissez bien la drépanocytose (causes, symptômes, complications, traitements) ?

75 réponses



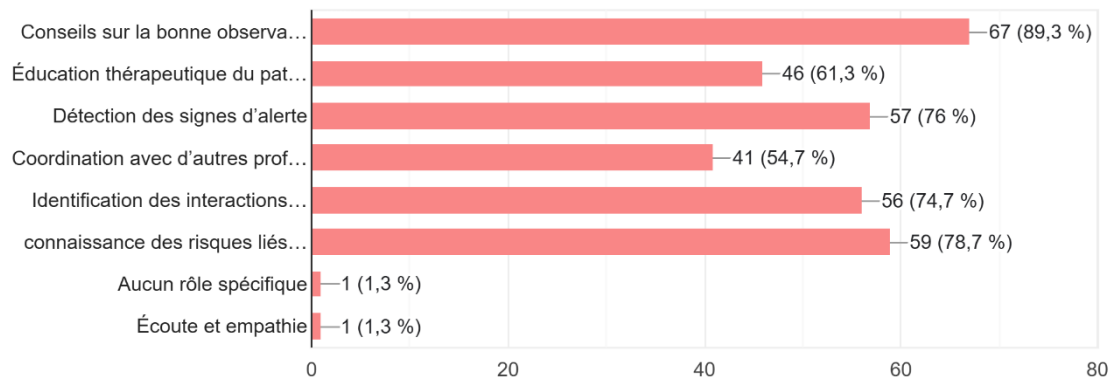
Avez-vous reçu une formation spécifique sur la drépanocytose au cours de vos études ou en formation continue ?

75 réponses



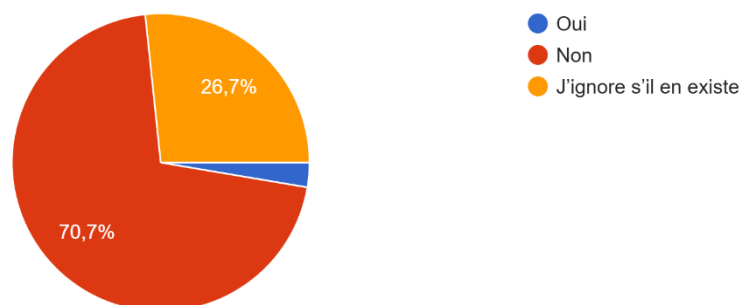
Selon vous, quel est le rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients drépanocytaires ?

75 réponses



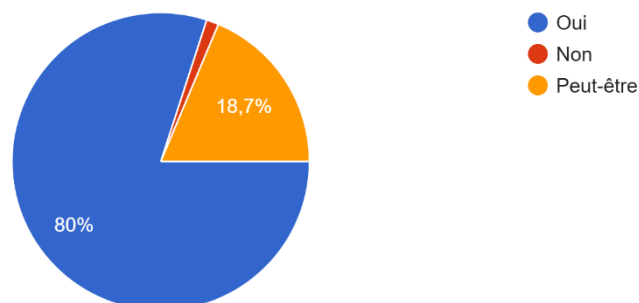
Disposez-vous de supports éducatifs (brochures, fiches, outils numériques) à remettre aux patients atteints de drépanocytose ?

75 réponses



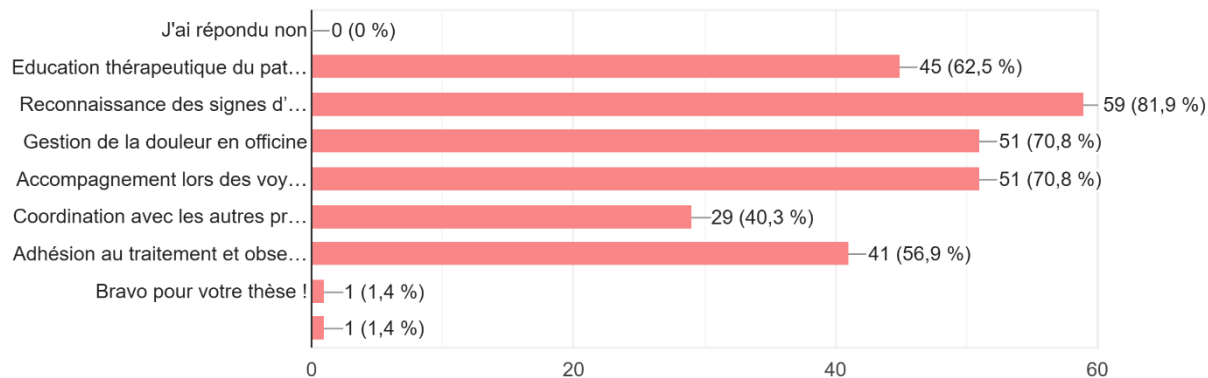
Seriez-vous intéressé(e) par une formation ciblée sur la drépanocytose et la place du pharmacien dans son suivi ?

75 réponses



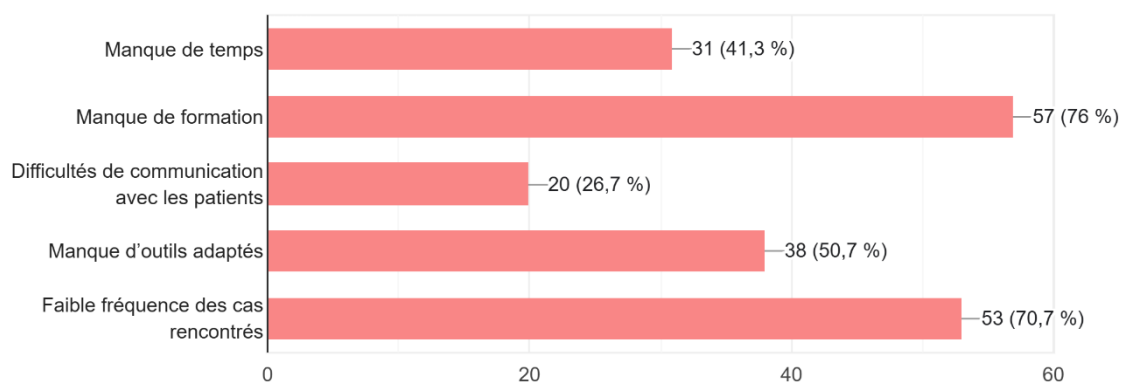
Si oui, sur quel thème souhaiteriez-vous aborder

72 réponses



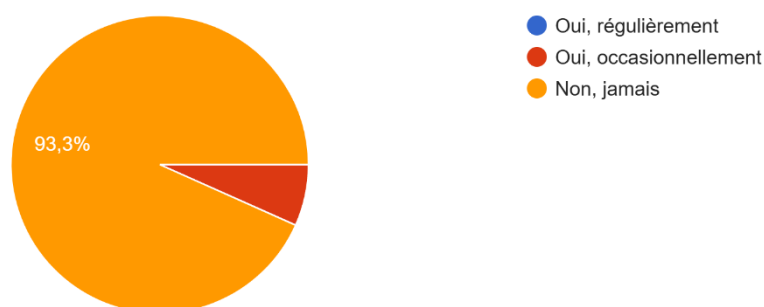
Quels freins identifiez-vous dans l'accompagnement des patients drépanocytaires à l'officine ?

75 réponses



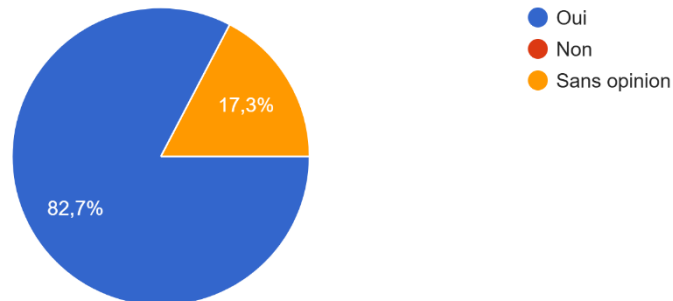
Avez-vous déjà été sollicité(e) par un médecin ou un autre professionnel de santé concernant un patient drépanocytaire ?

75 réponses



Estimez-vous que le pharmacien devrait être davantage impliqué dans le parcours de soins des patients drépanocytaires ?

75 réponses



À l'issue de ce questionnaire, on constate que 53,3 % des pharmaciens ont déjà été confrontés à un patient drépanocytaire. Cependant, seulement 8 % d'entre eux déclarent très bien connaître la maladie. Par ailleurs, 33,3 % des répondants n'ont reçu aucune formation spécifique sur la drépanocytose, que ce soit en formation initiale ou en formation continue.

De plus, 70,7 % des pharmaciens ne disposent d'aucun support éducatif à remettre aux patients, tandis que 26,7 % ignorent même l'existence de tels outils.

Enfin, une large majorité, soit 82,7 % estime que le pharmacien devrait être davantage impliqué dans le parcours de soins des patients drépanocytaires.

Ces résultats mettent en évidence un manque de connaissance de la maladie chez les pharmaciens. L'absence de formation spécifique pour un tiers des répondants risque de compromettre une prise en charge et des conseils adaptés aux patients.

La majorité des pharmaciens exprime le désir d'être davantage impliqués dans la prise en charge des patients atteints de drépanocytose, ce qui met en évidence le besoin de renforcer leur formation continue avec des outils adaptés.

2.2 Conséquences d'une méconnaissance de la drépanocytose en pharmacie d'officine

Un manque de connaissances solides sur la drépanocytose peut entraîner des conséquences importantes sur la prise en charge des patients. En effet, l'absence de formation spécifique peut entraîner des erreurs de conseil lors de la dispensation des médicaments. Cela peut affecter l'observance du patient, notamment en ce qui concerne la prise de médicaments à long terme, comme les antibiotiques prescrits en prophylaxie.

Par ailleurs, l'absence d'orientation vers des structures spécialisées en cas de symptômes graves ou aggravants peut entraîner un retard dans la prise en charge médicale de ces patients. En effet un patient présentant une crise vaso-occlusive pourrait ne pas recevoir une prise en charge immédiate nécessaire, entraînant une aggravation de son état de santé.

Cette pathologie requiert un suivi spécialisé et une prise en charge pluridisciplinaire. Un pharmacien peu informé pourrait ne pas reconnaître les signes de complications graves, ne permettant pas au patient d'être orienter rapidement vers un spécialiste. Cela a pour conséquence un retard de prise en charge.

Il faut noter également qu'une mauvaise gestion des traitements et un manque d'accompagnement peuvent nuire à la qualité de vie d'un patient drépanocytaire. Donnant lieu à une souffrance prolongée, des complications évitables et une diminution de la confiance envers les pharmaciens pour le patient.

Ainsi, le manque de connaissances sur la drépanocytose ne nuit pas seulement à la qualité des conseils prodigués en officine, mais constitue également un frein à une prise en charge globale, coordonnée et efficace des patients atteints de cette maladie.

3- Une formation professionnelle qui peine à intégrer la drépanocytose

3.1 Faible intégration de la drépanocytose dans la formation initiale et continue des pharmaciens

Le métier de pharmacien repose à la fois sur une formation initiale dispensée à l'université et sur une formation continue tout au long de la carrière. Cependant, ces deux volets de formation accordent encore peu de place aux pathologies dites « rares » ou spécifiques, telles que la drépanocytose. Bien que cette maladie soit particulièrement répandue dans certaines régions ou populations, elle reste insuffisamment traitée dans les cursus universitaires. Le questionnaire révèle qu'un tiers des pharmaciens n'a bénéficié d'aucune formation sur cette pathologie.

Dans le cadre de la formation initiale, la drépanocytose est généralement évoquée de manière théorique sans présentation de tous les aspects de la maladie. Cela ne permet pas aux étudiants d'acquérir une compréhension approfondie de la maladie ni de faire le lien avec la pratique officinale. En conséquence, le futur pharmacien est peu préparé à accompagner efficacement les patients drépanocytaires dans leur parcours de soins.

Quant à la formation continue, le constat est le même. Les formations post-universitaires, telles que les conférences, les DU (Diplômes Universitaires), les programmes DPC (développement professionnel continu) traitant spécifiquement de la drépanocytose sont rares. Les thématiques les plus courantes restent centrées sur les maladies chroniques à forte prévalence comme le diabète, l'hypertension ou les troubles métaboliques, laissant peu de place aux pathologies rares comme la drépanocytose.

Il existe 2 DU qui sont accessibles aux pharmaciens en France ; le DU « syndrome drépanocytaire majeur à l'UPEC » (Université Paris-Est-Créteil) qui est destiné aux médecins, chercheurs mais aussi aux pharmaciens ainsi que le DU international franco-africain « prise en charge de la drépanocytose » qui lui est ouvert à plus de corps de métier comme des psychologues ou des assistantes sociales. Ces formations post-universitaires sont théoriques et donc ne permettent pas une transposition immédiate aux situations concrètes rencontrées en officine.

Par ailleurs des formations en ligne également accessibles aux pharmaciens existent. C'est le cas du site « E-drépanocytose », une plateforme en ligne gratuite destinée à tous les

professionnels de santé. Elle propose différents modules abordant plusieurs thèmes autour de la maladie ; allant des généralités jusqu'à l'accompagnement des patients (35). Cela reste assez généraliste mais reste utile pour permettre aux pharmaciens d'approfondir leurs connaissances.

Pour résumer, le manque d'enseignement approfondi concernant la drépanocytose dans les formations pharmaceutiques freine considérablement l'engagement des pharmaciens dans le suivi des patients concernés. Pour y remédier, il est essentiel d'intégrer cette pathologie de manière structurée dans les cursus, et de développer des ressources éducatives adaptées à la pratique officinale. Actuellement il n'existe pas de plateforme ou de formation continue spécifiquement dédiée aux pharmaciens d'officine de France, axée sur la prise en charge de la drépanocytose. Bien que la drépanocytose soit une maladie génétique fréquente dans certaines régions du monde, elle demeure rare dans certaines régions en France. De ce fait les pharmaciens d'officine y sont peu confrontés au quotidien, ce qui limite leur expérience face à cette pathologie. Cela souligne l'importance de la formation continue et de l'accès à des ressources actualisées et fiables afin d'accompagner au mieux les patients lorsqu'ils se présentent à l'officine.

3.2 Accès limités à des supports pratiques, interactifs et contextualisés

Les supports traitant de la drépanocytose restent très peu diffusés. En officine, il est courant de trouver des flyers consacrés à la vaccination, aux pathologies fréquentes ou à la prévention générale. En revanche, les maladies rares comme la drépanocytose y sont rarement abordées, ce qui limite la sensibilisation aussi bien des patients que des professionnels.

Le questionnaire révèle que 70,7 % des pharmaciens ne disposent d'aucun support pour leur pratique officinale, et que 26,7 % ignorent s'il existe de tels outils.

De plus les supports qui existent pour les professionnels de santé sont plutôt théoriques et rarement conçus pour une utilisation concrète au comptoir. Or, en officine, le temps d'échange avec le patient est souvent limité : le pharmacien doit donc être en mesure d'identifier rapidement les signes évocateurs et de proposer une prise en charge pertinente et ciblée. Malheureusement les brochures ou articles scientifiques ne répondent pas toujours à ces exigences pratiques. C'est pourquoi les supports doivent être contextualisés en tenant compte de la réalité pratique de l'officine. Par exemple une application mobile consultable rapidement au comptoir, ou encore des fiches synthétiques récapitulant la gestion des traitements et les interactions médicamenteuses seraient particulièrement utiles dans la pratique quotidienne des pharmaciens.

3.3 Manque de coordination entre pharmaciens et autres professionnels du parcours de soin

Les patients drépanocytaires bénéficient du suivi de plusieurs professionnels de santé, tels que médecins, infirmiers, kinésithérapeutes, mais également pharmaciens. Cependant, en raison d'un manque de formation spécifique sur cette pathologie, le pharmacien peut se sentir moins

légitime dans sa prise en charge, ce qui peut entraîner son exclusion involontaire du réseau de soins. Cette situation compromet la continuité et la coordination des soins.

L'absence d'une communication claire et structurée entre les professionnels de santé contribue également à la faible implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients drépanocytaires. En effet, le questionnaire montre que 93,3 % des pharmaciens n'ont jamais été sollicités par un médecin ou un autre professionnel de santé dans le cadre d'une prise en charge d'un patient drépanocytaire.

Sur le terrain, le pharmacien se retrouve souvent isolé, sans accès au dossier médical, aux résultats d'analyses ou aux ajustements thérapeutiques réalisés par le spécialiste. Cette situation limite sa capacité à adapter efficacement ses conseils lors des échanges au comptoir.

4- Proposition d'un support pratique pour les pharmaciens « SCD- Pharma »

4.1 Objectif de l'outil

Des applications mobiles, comme « SickOscope », qui accompagnaient les patients atteints de drépanocytose dans le suivi de leur maladie ont contribué à améliorer leur qualité de vie. Elles permettaient de répertorier les crises, le niveau de douleur, la fatigue, les hospitalisations et tout événement du quotidien. Ces informations pouvaient être transmises au médecin pour un meilleur suivi. Cependant cette application n'est plus disponible.

Toutefois, pour optimiser la prise en charge, il est primordial que les professionnels de santé, en l'occurrence les pharmaciens soient davantage formés sur cette pathologie. En revanche il n'existe pas encore d'outil spécifiquement conçu pour renforcer les compétences des pharmaciens à la prise en charge de la drépanocytose.

Pour répondre aux difficultés qu'ils rencontrent au comptoir, nous avons imaginé un outil pédagogique nommé « SCD-pharma » interactif, modulable et directement connecté à la pratique quotidienne. Il n'a pas de vocation à remplacer les enseignements de la faculté, mais constitue tout simplement un appui complémentaire pour les pharmaciens d'officine en tenant compte de la réalité du terrain.



Lien de l'application SCD-pharma : <https://rare-eggs-8195.glide.page>

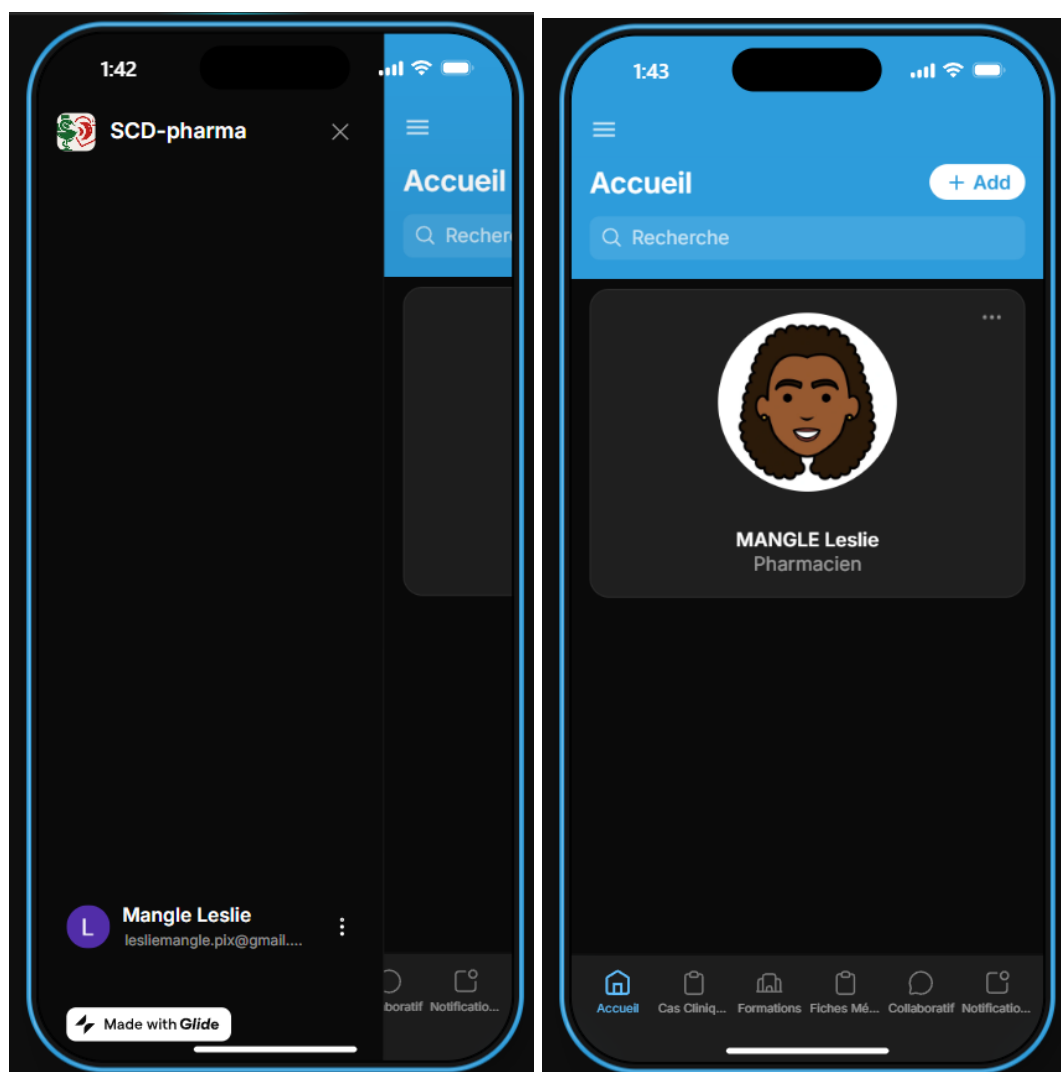
Le nom de l'outil n'a pas été choisi au hasard : « SCD » fait référence à la *Sickle Cell Disease* tandis que « pharma » souligne qu'il s'agit d'un outil spécifiquement conçu pour les pharmaciens.

L'objectif de cette application est de renforcer les compétences des pharmaciens en mettant à leur disposition un outil pratique adapté à l'exercice au quotidien. Elle vise tout simplement à

faciliter leur rôle auprès des patients et de leur famille, ceci en continuité avec les cours dispensés par la faculté. Ils seront ainsi mieux préparés à intervenir au sein du parcours de soins, grâce à l'application qui apportera un complément à leur formation et à leur expérience professionnelle.

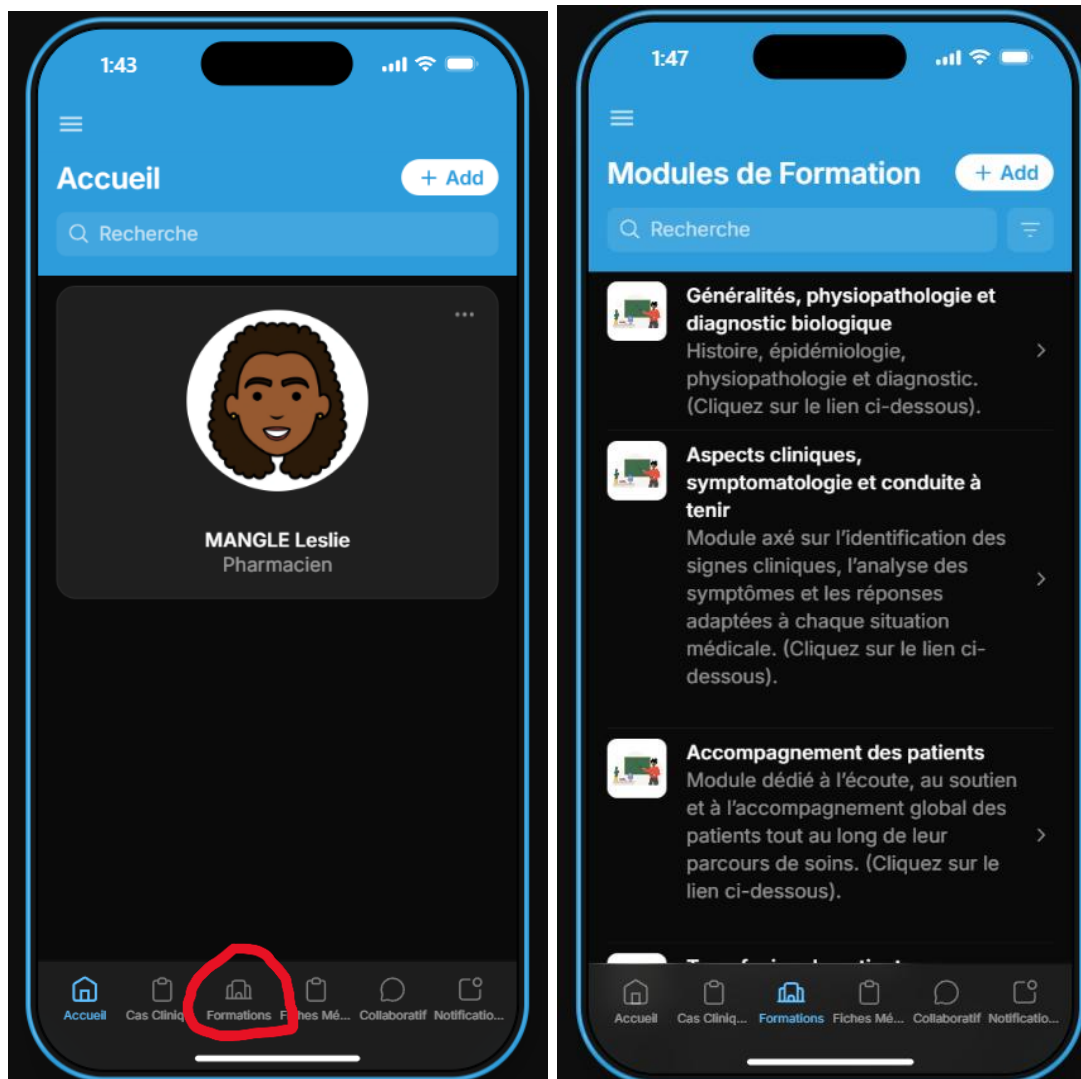
4.2 Fonctionnement de l'application

L'outil prendra la forme d'une application mobile, disponible sur téléphone (Android, iOS) ou sur ordinateur. L'utilisateur pourra s'y connecter *via* des identifiants personnels.

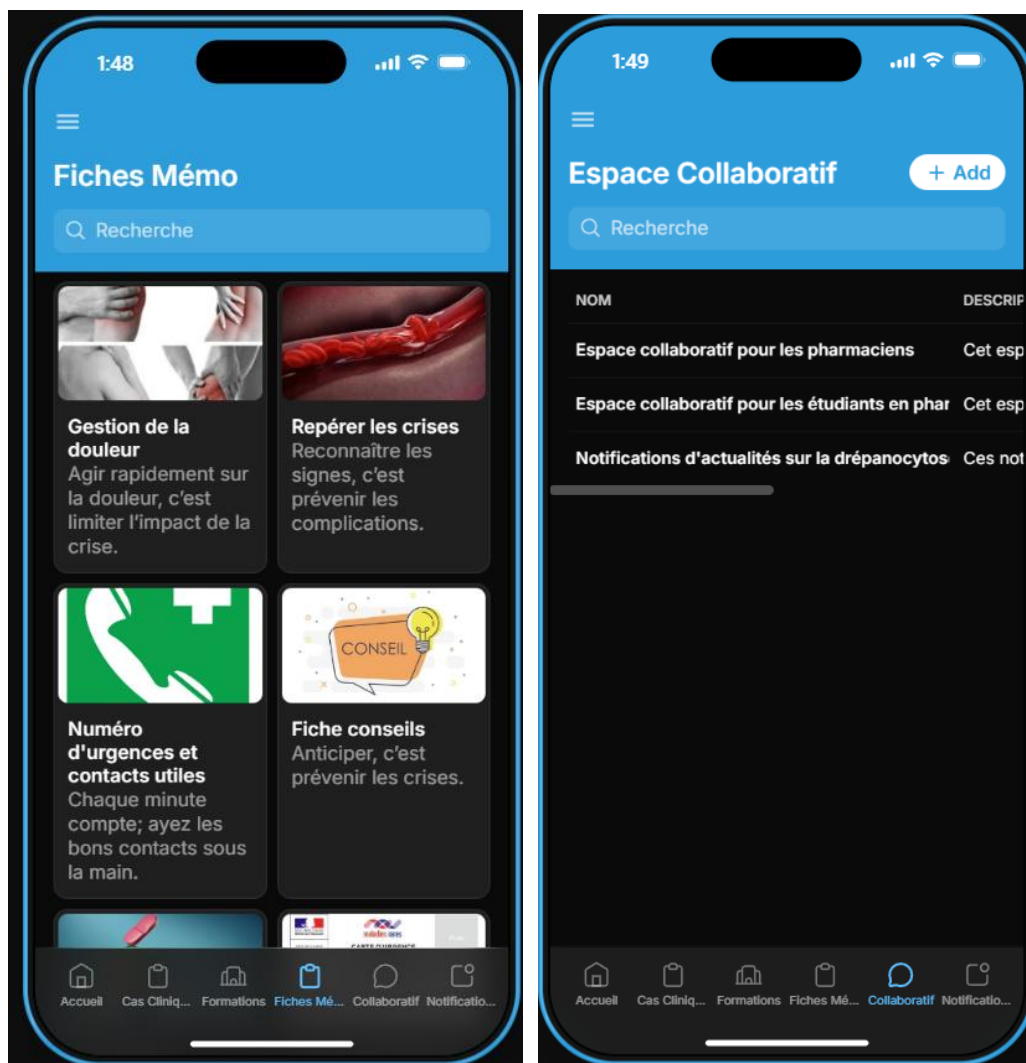


L'application sera destinée aux pharmaciens, mais elle sera également accessible aux étudiants en pharmacie. Cette approche numérique est parfaitement adaptée pour les générations à venir qui intègrent le monde du travail et qui ont une préférence pour les supports numériques interactifs, consultables à tout moment. L'apprentissage se construit autour de cas cliniques interactifs.

Ces cas cliniques ne sont pas uniquement théoriques : ils incluent également des mises en situation réalistes, inspirées des situations rencontrées quotidiennement au comptoir par les pharmaciens. L'idée est d'aider les utilisateurs à mieux repérer certains signes d'alerte, à prodiguer des conseils adaptés et à comprendre la gestion des crises, en complément de la formation initiale. L'utilisateur aura également accès à un module de formation proposant des contenus à dominante scientifique, tels que des cours de pharmacologie, d'hématologie, d'anatomie, de physiologie ainsi que des enseignements en sciences humaines, notamment axés sur la communication avec le patient et son accompagnement. L'application vise simplement à fournir un appui pratique et accessible, sans prétendre remplacer les cours universitaires.

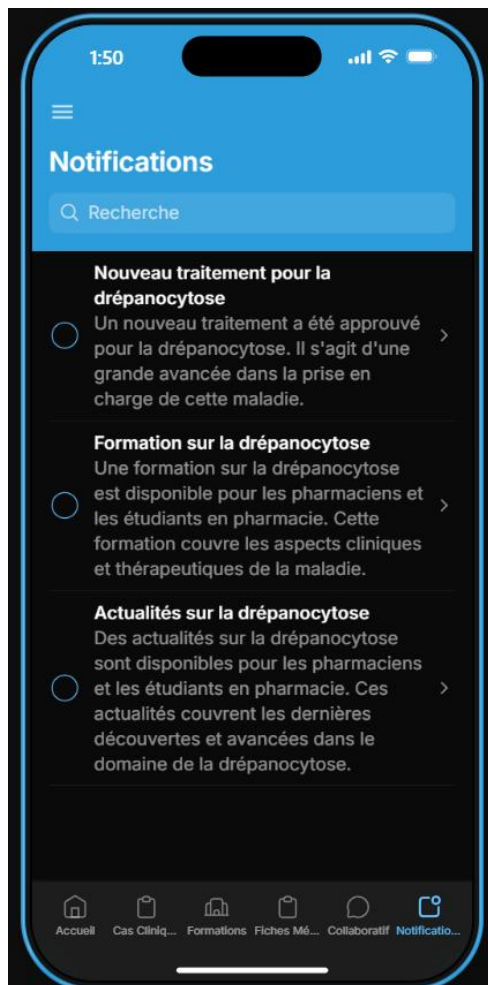


Pour enrichir cette expérience pédagogique, l'application proposera des fiches mémo pratiques pouvant servir au comptoir, ainsi qu'un espace collaboratif dédié aux échanges entre professionnels de santé. Cet espace permettra de partager des expériences de terrain, de demander des avis aux confrères, et de renforcer les connaissances autour de la drépanocytose.



De plus l'application disposera d'un onglet « notifications » pour informer les utilisateurs des dernières actualités concernant la prise en charge de la drépanocytose au sens large. Les sujets abordés seront les avancées thérapeutiques, les nouveaux traitements disponibles ainsi que les formations accessibles aux pharmaciens. Cet espace de notifications permettra aux pharmaciens d'être informés et de renforcer leur rôle d'acteur dans le parcours de soin.

Par ailleurs, cela permet de diminuer les disparités de connaissances entre professionnels de santé et d'harmoniser les pratiques sur l'ensemble du territoire quel que soit l'expérience et la localisation de chacun.



En somme, l'application vise principalement à offrir un support pratique aux pharmaciens au comptoir, grâce notamment aux fiches mémo synthétiques, organisées par thème pour un accès rapide aux informations essentielles, ce qui est un véritable gain de temps dans leur pratique quotidienne. Le module « cas cliniques » et le module « formations » quant à eux sont destinés aux utilisateurs plus curieux qui souhaitent approfondir leurs connaissances en s'exerçant à domicile par exemple : ces modules permettent de mieux comprendre la maladie, compléter ses connaissances mais ne sont pas indispensables pour l'usage quotidien au comptoir.

4.3 Organisation et stratégie de diffusion

Cet outil vise à fournir au pharmacien d'officine un soutien pour se familiariser avec la maladie afin de pouvoir apporter un premier niveau de conseil au comptoir.

SCD-pharma constitue avant tout un premier jet, issu d'une idée que nous avons souhaité explorer. Il ne s'agit en aucun cas d'une solution révolutionnaire à ce stade mais d'une proposition modeste et perfectible. L'objectif est de poser les bases d'un concept qui, si cela est pertinent, pourrait être développé à l'avenir. Avec des retours d'expériences, un travail collaboratif il est tout à fait possible d'aboutir à une version plus complète. Toutefois, une réalisation à grande échelle dépendrait également d'une possibilité de financement et de

personnes disposant de compétences techniques nécessaire pour développer l'application. Une telle version pourrait alors être diffusée à une audience plus large.

Cependant la mise en place de cet outil développé ne peut être efficace sans une bonne organisation. Il faut donc collaborer avec des structures académiques comme les facultés de pharmacie mais aussi les URPS (Unions Régionales des Professionnels de Santé) voire l'Ordre des pharmaciens. Il serait pertinent d'utiliser l'application tout d'abord au sein d'un petit groupe de pharmaciens, puis de débiter par une phase pilote en région Centre-Val de Loire, avant d'envisager un déploiement à l'échelle nationale. Cette étape permettrait de recueillir des retours d'expérience concrets, d'identifier les éventuelles limites du dispositif et d'apporter les ajustements nécessaires afin de l'adapter au mieux aux réalités du terrain.

Une fois que le projet aura été pleinement développé, avec les financements nécessaires et l'intervention de développeurs web compétents, il pourra être diffusé à l'échelle nationale. La communication se fera par des canaux professionnels comme les newsletters, les congrès, les syndicats ou les réseaux de l'Ordre des pharmaciens et des URPS. L'outil pourra aussi être proposé comme ressource dans les plateformes des facultés de pharmacie et utilisé dans les formations initiales et continues. Il convient toutefois de rappeler qu'à ce stade, l'application n'en est encore qu'à un premier jet et qu'il reste beaucoup de travail à accomplir pour atteindre ce potentiel. L'objectif de cette phase actuelle est simplement de poser les bases d'une idée qui, si elle s'avère pertinente, pourrait être développée davantage à l'avenir.

4.4. Limites de l'application

Malgré ses nombreux atouts, l'application souligne certaines limites. En effet elle fournit des informations valables à un moment précis, sans bénéficier de mises à jour fréquentes ni de suivi. De plus l'application propose des cas cliniques mais elle ne remplace en aucun cas l'expérience de terrain réel, ni l'échange avec les professionnels de santé. Elle doit donc être considérée comme un outil complémentaire à la formation continue et non comme une alternative aux formations d'apprentissage à la faculté ou aux stages par exemple.

5- Enjeux et perspectives

5.1 Renforcement du rôle éducatif du pharmacien dans le parcours de soin des patients drépanocytaires

La mise en place de cet outil, après les ajustements nécessaires pourrait contribuer à l'amélioration des connaissances vis-à-vis de cette maladie spécifique abordée de manière succincte sur les bancs de la faculté. Grâce à une formation interactive et adaptée à la réalité sur le terrain, les pharmaciens d'officines gagneraient en compétences et en confiance, renforçant ainsi leur position en tant qu'acteurs clés du parcours de soins.

Si cette formation est reconnue, des mises à jour pourront être effectuées en utilisant des sources officielles. Le pharmacien étant ainsi mieux formé pourra prodiguer des conseils précis et adaptés à chaque malade améliorant ainsi la qualité de vie des patients drépanocytaires.

Le pharmacien ne serait plus un simple dispensateur, mais un véritable éducateur de santé, acteur de prévention et de suivi.

Il serait également pertinent de mettre en place des entretiens pharmaceutiques pour les patients drépanocytaires comme il en existe déjà pour les patients asthmatiques, sous anticoagulant ou les femmes enceintes. Cela pourrait améliorer le suivi des patients avec une meilleure observance et une prévention des complications.

Par ailleurs, les pharmaciens pourraient jouer un rôle essentiel dans la sensibilisation au dépistage précoce. Il est primordial que chaque personne à risque connaisse son statut vis-à-vis de l'hémoglobine S, afin de pouvoir anticiper d'éventuelles transmissions à la descendance dans le cadre d'un projet de grossesse.

En tant qu'expert du médicament, il est également essentiel de faire intervenir la promotion de la vaccination. En effet les patients drépanocytaires sont plus à risques d'avoir des infections. Désormais autorisés à administrer les vaccins du calendrier vaccinal, le pharmacien occupe une position stratégique dans la prévention vaccinale.

En officine, le DMP (Dossier Médical Partagé) mis en place par l'Assurance Maladie en France permet une meilleure coordination des soins. En effet il permet de regrouper les informations médicales du patient pour une prise en charge optimale. Le pharmacien d'officine peut avoir accès à l'historique médical du patient, en d'autres termes ses traitements en cours, ses pathologies et allergies éventuelles, les comptes rendus de ses hospitalisations, les résultats de ses examens, les comptes rendus de ses analyses biologiques ainsi que le suivi de ses vaccinations (59). En ayant connaissance de tout cela, il peut donc adapter le conseil et repérer les possibles redondances de prescription entre les différents professionnels de santé. De plus cela permet de repérer les patients plus fragiles et par conséquent leur proposer un accompagnement plus poussé.

Le DMP n'a pas vocation à remplacer le dossier médical du médecin. Il regroupe les informations nécessaires et indispensables à la compréhension de l'état de santé du patient, favorisant ainsi la continuité et la qualité des soins. Malheureusement ce dispositif présente certaines limites. En effet il n'est pas systématiquement mis à jour par tous les professionnels de santé et de nombreux patients ne connaissent pas encore cet outil ou n'ont pas pris l'initiative de l'activer. Le pharmacien a aussi son rôle à jouer dans la promotion de l'ouverture du DMP.

5.2 Vers une meilleure coordination inter-professionnelle

Cette évolution favorisera une meilleure coordination avec les autres professionnels de santé (les médecins, les infirmiers, les kinésithérapeutes etc..) toujours dans l'intérêt du patient. On pourra donc s'attendre à une amélioration du suivi, de l'observance et de l'adhésion aux traitements.

Une coordination plus fluide entre les différents acteurs de santé permettra au patient de recevoir des informations complémentaires sur ses traitements. Chaque intervenant apportera un éclairage différent et cohérent. Ces informations doivent être données de manière cohérente et harmonisée contribuant à une prise en charge plus complète et personnalisée. L'objectif est d'éviter toute contradiction dans les discours qui pourrait semer le doute chez le patient et nuire

à son adhésion au traitement. En véhiculant un même message, chaque professionnel de santé renforce la confiance du patient à l'adhésion de son parcours de soins.

CONCLUSION

La drépanocytose est aujourd'hui la maladie génétique la plus fréquente en France et dans le monde.

Du fait de la nature chronique de la maladie, il est important que les patients reçoivent une éducation thérapeutique adaptée afin de mieux comprendre leur maladie, être observants et prévenir les complications de la drépanocytose.

Le pharmacien d'officine est souvent le premier interlocuteur du patient dans le parcours de soins. Bien qu'il soit idéalement placé pour jouer un rôle central dans la prise en charge du patient, sa formation initiale et/ou continue peut s'avérer insuffisante pour répondre aux problématiques rencontrées au comptoir.

Les résultats obtenus à partir d'un questionnaire diffusé à l'échelle nationale ont permis de confirmer un manque de connaissances des pharmaciens d'officine concernant la drépanocytose. Il ressort également un manque d'implication des pharmaciens dans le parcours de soins. Ce constat souligne la nécessité d'outils adaptés pour renforcer les compétences des pharmaciens et leur engagement dans le suivi de cette maladie chronique. Dans ce but, nous avons développé une application numérique SCD-pharma permettant aux pharmaciens de se former de façon ludique et d'avoir un accès facilité aux principales informations pour le comptoir. Elle a vocation à être testée et améliorée.

A terme, renforcer les compétences éducatives des pharmaciens pourrait contribuer à une meilleure prise en charge des patients, un meilleur suivi mais également une meilleure coordination entre les différents professionnels de santé.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. VIDAL [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Drépanocytose - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/drepanocytose.html>
2. Steensma DP, Kyle RA, Shampo MA. Walter Clement Noel—First Patient Described With Sickle Cell Disease. *Mayo Clin Proc.* oct 2010;85(10):e74-5.
3. Épidémiologie - Association Pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose [Internet]. 2020 [cité 4 sept 2024]. Disponible sur: <https://apipd.fr/drepanocytose/epidemiologie/>
4. [avis_n2022.0060_ac_sespev_du_10_novembre_2022_du_college_has_relatif_a_la_generalisation_du_depistage_de_la_drepanocytose_en.pdf](#).
5. Inserm [Internet]. [cité 10 juin 2024]. Drépanocytose · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/drepanocytose/>
6. Leleu H, Arlet JB, Habibi A, Etienne-Julan M, Khellaf M, Adjibi Y, et al. Epidemiology and disease burden of sickle cell disease in France: A descriptive study based on a French nationwide claim database. *PLOS ONE.* 9 juill 2021;16(7):e0253986.
7. VIDAL [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Causes et prévention de la drépanocytose. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/drepanocytose/causes-prevention.html>
8. Inserm [Internet]. [cité 11 sept 2024]. Bon sang, mais c'est bien sûr - C'est quoi l'hémoglobine ? · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/bon-sang-mais-cest-bien-sur-cest-quoi-lhemoglobine/>
9. ResearchGate [Internet]. [cité 29 août 2025]. Figure 5: Structure d'une molécule d'hémoglobine (18). Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Structure-dune-molecule-dhemoglobine-18_fig4_340390002
10. Famille multigénique des globines — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 29 août 2025]. Disponible sur: <https://accens-lyon.fr/accens/thematiques/evolution/accompagnement-pedagogique/accompagnement-au-lycee/terminale-2020/la-terre-la-vie-et-l-organisation-du-vivant/genetique-et-evolution/famille-multigenique-des-globines/famille-multigenique-des-globines>
11. TPE Drépanocytose: La drépanocytose [Internet]. TPE Drépanocytose. [cité 11 sept 2024]. Disponible sur: <https://tpe-drepanocytose.blogspot.com/p/la-drepanocytose.html>
12. ResearchGate [Internet]. [cité 1 sept 2025]. Top row: Sickle hemoglobin (HbS) is a mutated form of adult hemoglobin... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Top-row-Sickle-hemoglobin-HbS-is-a-mutated-form-of-adult-hemoglobin-HbA-in-which_fig1_381153556
13. Inserm [Internet]. [cité 4 sept 2024]. Drépanocytose · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/drepanocytose/>

14. ResearchGate [Internet]. [cité 5 sept 2024]. Figure 1. Schéma de transmission de la drépanocytose [3]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Schema-de-transmission-de-la-drepanocytose-3_fig1_270897330
15. Girot R. La drépanocytose, une maladie génétique de l'hémoglobine. Rev Infirm. janv 2022;71(277):16-7.
16. ResearchGate [Internet]. [cité 10 oct 2024]. Figure 5: Test d'Emmel sur lame et lamelle I.1.7.2.2 Hémogramme et... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Test-dEmmel-sur-lame-et-lamelle-I1722-Hemogramme-et-frottis-sanguin-Lhemogramme_fig5_378104901
17. ResearchGate [Internet]. [cité 10 oct 2024]. Figure 6: Examen des hématies aux frottis sanguin (BRAUSTEIN, 2022). Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Examen-des-hematies-aux-frottis-sanguin-BRAUSTEIN-2022_fig6_378104901
18. Le dépistage [Internet]. La drépanocytose & la thalassémie. [cité 4 sept 2024]. Disponible sur: <https://infosdrepanocytose.com/les-fiches-information/le-depistage/>
19. Drépanocytose : le dépistage de la maladie pour les nouveau-nés à partir du 1er novembre [Internet]. [cité 26 août 2025]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A17573>
20. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 18 juill 2024]. Dépistage néonatal : quelles maladies dépister ? Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3149627/fr/depistage-neonatal-quelles-maladies-depister
21. CNCND - Centre National de Coordination de Dépistage Néonatal [Internet]. [cité 18 juill 2024]. CNCND - Centre National de Coordination de Dépistage Néonatal. Disponible sur: <https://depistage-neonatal.fr/>
22. Dépistage Néonatal - Le Buvard (carton « Guthrie ») [Internet]. CNCND - Centre National de Coordination de Dépistage Néonatal. [cité 1 sept 2025]. Disponible sur: <https://depistage-neonatal.fr/espace-pro/prelevement/le-buvard/>
23. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 4 sept 2024]. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272479/fr/prise-en-charge-de-la-drepanocytose-chez-l-enfant-et-l-adolescent
24. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 10 oct 2024]. Drépanocytose - Hématologie et oncologie. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/hematologie-et-oncologie/anemies-hemolytiques/drepanocytose>
25. Génétique et biologie de la drépanocytose · devsante.org [Internet]. [cité 11 oct 2024]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/genetique-et-biologie-de-la-drepanocytose/>
26. Les affections de longue durée exonérantes [Internet]. [cité 1 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/professionnel-de-la-lpplatm/exercice-professionnel/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-exonerantes>
27. Dhédin N, Paillard C, Dalle JH, Ouachée M, Buchbinder N, Brissot E, et al. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la drépanocytose de l'enfant et de l'adulte : indications et modalités. Bull Cancer (Paris). 1 sept 2020;107(9):925-33.

28. Votre conditionnement pré-transplantation - La transplantation des cellules souches - HUG [Internet]. [cité 8 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/transplantation-cellules-souches/votre-conditionnement-pre-transplantation>
29. Préserver sa Fertilité [Internet]. CECOS. [cité 28 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cecros.org/preserver-sa-fertilite/>
30. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. [cité 8 juill 2025]. Réaction du greffon contre l'hôte (GVH). Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/graft-versus-host-disease-gvhd>
31. Magro L, Forcade E, Giraud C, Granata A, Parquet N, Rohrlisch PS, et al. Prise en charge de la maladie du greffon contre l'hôte chronique : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (Paris). déc 2017;104(12):S145-68.
32. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. [cité 8 juill 2025]. Effets secondaires de la greffe de cellules souches. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/stem-cell-transplant/side-effects-of-stem-cell-transplant>
33. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2025 [cité 8 juill 2025]. Les allogreffes de moelle osseuse. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/greffes/les-greffes-de-moelle-osseuse/les-allogreffes.html/>
34. Je vais être greffé – GPS CANCER [Internet]. [cité 8 juill 2025]. Disponible sur: <https://gpscancer.fr/je-va-is-et-re-gref-fe/>
35. Association de lutte contre la drépanocytose Drepa31 [Internet]. [cité 6 févr 2025]. ACCUEIL. Disponible sur: <https://www.drepa31.fr/>
36. Darbari DS, Fasano RS, Minniti CP, Castro OO, Gordeuk VR, Taylor JG, et al. Severe Vaso-Occlusive Episodes Associated with Use of Systemic Corticosteroids in Patients with Sickle Cell Disease. J Natl Med Assoc. août 2008;100(8):948-51.
37. Darbari DS, Neely M, VandenAnker J, Rana SR. Morphine Pharmacokinetics in Sickle Cell Disease: Implications for Pain Management. Blood. 20 nov 2009;114(22):2574.
38. Thérapie transfusionnelle dans la drépanocytose – GPnotebook [Internet]. [cité 11 févr 2025]. Disponible sur: <https://gpnotebook.com/fr/pages/hematologie/therapie-transfusionnelle-dans-la-drepanocytose>
39. VIDAL [Internet]. [cité 11 févr 2025]. Hydroxycarbamide : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/hydroxycarbamide-1815.html>
40. De Luna G, Bartolucci P. Les traitements de la drépanocytose : hydroxyurée, allogreffe et nouvelles approches. Presse Médicale Form. 1 oct 2021;2(4):397-400.
41. Drépanocytose : traitement par l'hydroxyurée · devsante.org [Internet]. [cité 11 févr 2025]. Disponible sur: https://devsante.org/articles/drepanocytose-traitement-par-l-hydroxyuree/?utm_source=chatgpt.com

42. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 févr 2025]. SIKLOS (hydroxycarbamide) - Drépanocytose. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3538948/fr/siklos-hydroxycarbamide-drepanocytose
43. Sosglobi. Oxbryta, un nouveau traitement de la drépanocytose autorisé en Europe! [Internet]. SOS GLOBI. 2022 [cité 13 févr 2025]. Disponible sur: <https://sosglobi.fr/actualites/oxbryta-un-nouveau-traitement-de-la-drepanocytose-autorise-en-europe/>
44. VIDAL [Internet]. [cité 13 févr 2025]. Drépanocytose : suspension de l'AMM d'OXBRYTA en raison d'un risque de crises vasoocclusives. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/31002-drepanocytose-suspension-de-l-amm-d-oxbryta-en-raison-d-un-risque-de-cris-es-vaso-occlusives.html>
45. VIDAL [Internet]. [cité 25 févr 2025]. Drépanocytose : ADAKVEO, nouvel anticorps monoclonal dans la prévention des crises vasoocclusives. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28258-drepanocytose-adakveo-nouvel-anticorps-monoclonal-dans-la-prevention-des-cris-es-vaso-occlusives.html>
46. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 25 févr 2025]. ADAKVEO (crizanlizumab). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264981/fr/adakveo-crizanlizumab
47. Drugs.com [Internet]. [cité 27 mai 2025]. How does Endari work to treat sickle cell disease? Disponible sur: <https://www.drugs.com/medical-answers/endari-work-treat-sickle-cell-disease-3323440/>
48. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, Lanzkron S, Smith WR, Hsu LL, et al. A Phase 3 Trial of L-Glutamine in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 19 juill 2018;379(3):226-35.
49. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2024 [cité 1 juin 2025]. FDA approves new treatment for sickle cell disease. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-sickle-cell-disease>
50. ANSM [Internet]. [cité 1 juin 2025]. Liste des spécialités en accès dérogatoire - Endari. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/endari>
51. Inserm [Internet]. [cité 11 févr 2025]. Une double thérapie génique contre la drépanocytose · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/une-double-therapie-genique-contre-la-drepanocytose/>
52. Ribeil JA, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magnani A, Semeraro M, Magrin E, et al. Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2 mars 2017;376(9):848-55.
53. EDITSCD [Internet]. 2024 [cité 2 juill 2025]. EDITSCD - Evaluation of genome-editing approaches for sickle cell disease. Disponible sur: <https://editscd.eu/>
54. Todays C. First Crispr Gene Editing Treatment For Sickle Cell Disease Editscd - Corona Todays [Internet]. 2025 [cité 8 juill 2025]. Disponible sur: <https://coronatodays.com/first-crispr-gene-editing-treatment-for-sickle-cell-disease-editscd/>
55. Première thérapie d'édition génomique pour traiter la bêta-thalassémie et la drépanocytose sévère | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2023 [cité 2 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-gene-editing-therapy-treat-beta-thalassemia-and-severe-sickle-cell-disease>

56. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2024 [cité 2 juill 2025]. FDA Approves First Gene Therapies to Treat Patients with Sickle Cell Disease. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease>
57. Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, Bhatia M, Mapara M, Molinari L, et al. Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 8 mai 2024;390(18):1649-62.
58. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 2 juill 2025]. CASGEVY (exagamglogene autotemcel) - Drépanocytose sévère. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3534430/fr/casgev-y-exagamglogene-autotemcel-drepanocytose-severe
59. Le Dossier Médical Partagé (DMP) en pratique [Internet]. [cité 21 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/dmp-et-mon-espace-sante/dossier-medical-partage/dmp-en-pratique>

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je soussignée Leslie MANGLE

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21803027

N° Thèse : 76

Nom et Prénom : MANGLE Leslie

Sujet : Vers une autonomie éclairée : le pharmacien d'officine comme pilier
de l'éducation des patients et de leur famille dans la drépanocytose
.....

Tours, le : 04/11/25

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)



Foucault Amélie

VALENTIN Jean-Baptiste



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant MANGLE Leslie

N°76

TITRE DE LA THÈSE

Vers une autonomie éclairée : Le pharmacien d'officine comme pilier de l'éducation des patients et de leurs familles dans la drépanocytose.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La drépanocytose, maladie génétique chronique, représente un enjeu majeur de santé publique. Le pharmacien d'officine occupe une place stratégique de proximité ce qui lui permet d'être un acteur clé dans l'éducation thérapeutique du patient et de sa famille.

L'objectif de cette thèse est de souligner l'importance de renforcer la formation des pharmaciens d'officine concernant la drépanocytose par le biais notamment d'outils pouvant être utilisés au comptoir, afin d'améliorer la qualité de vie des patients drépanocytaires. En effet une formation adaptée permet aux pharmaciens de contribuer au renforcement de l'autonomie des patients.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Drépanocytose - Pharmacien d'officine - Santé publique

Formation continue - Accompagnement du patient

JURY

PRÉSIDENT : Claire Pouplard (PU-PH, service d'Hématologie-Hémostase, CHU Tours)

MEMBRES :

Amélie Foucault (MCU-PH, service d'hématologie biologique, CHU Tours)

Jean-Baptiste Valentin (PH, service d'Hématologie-Hémostase, CHU Tours)

Dassile Lallouche (Docteur en pharmacie - Pharmacie saint martin à Dreux)

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 08/10/25, Université de Tours, UFR Pharmacie