

NEW

Globinoscope

MAGAZINE D'INFORMATION des acteurs de la Filière de Santé des Maladies Constitutionnelles rares du Globule Rouge et de l'Érythroïèse

DIDACTIQUE

À la recherche
des sangs rares !

GRAND DOSSIER

Le sang c'est la vie !

Thérapies ciblées
des hémoglobinopathies
sévères

NOUVEAUTE

KARUKERARES

La plateforme
de coordination
des maladies rares
de la Guadeloupe

DÉCRYPTAGE

Participer à la recherche
sur les maladies du globule rouge :
quel intérêt, quels risques
pour le malade ?

A NOTER DANS VOS AGENDAS !

Deux fois par an, la filière MCGRE organise **une journée nationale** qui rassemble les différents acteurs engagés dans la lutte contre les maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse.

**15eme journée nationale de la
filiale MCGRE**

27 Janvier 2023

**16eme journée nationale de la
filiale MCGRE**

16 Juin 2023

-- Bilans et perspectives des groupes de travail --



Ces journées seront proposées en visioconférence et en présentiel.
Le programme et le formulaire d'inscription seront prochainement disponibles sur le site www.filiere-mcgre.fr

ENQUÊTE DE SATISFACTION



Chères lectrices, Chers lecteurs, **ce magazine est le vôtre.**

Pour nous permettre de vous offrir un magazine toujours plus satisfaisant, faites-nous part de votre avis et de vos suggestions d'amélioration à travers un court questionnaire.

<https://questionnaire.aphp.fr/index.php/229196?lang=fr>

04 ÉDITORIAL

du Pr France Pirenne

Variabilité des groupes sanguins : un obstacle à la transfusion du patient drépanocytaire

05 ACTUALITÉS

Globisphère

De par le monde



9 DIDACTIQUE

À la recherche des sangs rares !

16 GRAND DOSSIER

Le sang c'est la vie!

Thérapies ciblées des hémoglobinopathies sévères



24 DÉCRYPTAGE

Participer à la recherche sur les maladies du globule rouge :

quel intérêt, quels risques pour le malade ?

26 VIE QUOTIDIENNE

L'ONG Santé Sud

engagée dans la lutte contre la drépanocytose en Afrique de l'Ouest

28 La Fondation Santé des Etudiants de France (FSEF)

d'hier à aujourd'hui



30 IDÉES REÇUES

Vrai/faux

en conseil génétique

32 NOUVEAUTÉ

Drépadom, un parcours de soins innovant

36 **Dépistage** de la sphérocytose héréditaire

38 **KARUKERARES** La plateforme de coordination des maladies rares de la Guadeloupe

41 CULTURE

L'ENFANT et le MÉDICAMENT

42 ASSOCIATIONS

Drépanocytose et dangers des arnaques médicales

43 Fédération SOS globi

Coup de frein à l'accès aux traitements innovants
Nouveau coup dur pour les patients thalassémiques

44 Plaidoyer pour une politique de sante plus solidaire

46 Jonathan et Yohan Cottignies

Président et Vice-Président de l'A.A.D.C



Pr France Pirenne, MD, PhD

Directrice Médicale

INSERM U955, Institut Mondor
de Recherche Biomédicale, Equipe 2 :
Transfusion et Maladies du Globule Rouge,Laboratoire d'Immuno-Hématologie Moléculaire,
Etablissement Français du Sang Ile de France,
Université Paris Est Créteil

La transfusion sanguine est un traitement majeur d'un certain nombre de maladies de l'hémoglobine et du globule rouge, comme les thalassémies et la drépanocytose, pour citer les plus fréquentes. Si les risques de transmission d'agents infectieux sont parfaitement maîtrisés grâce à un ensemble de mesures et tests très sensibles réalisés chez les donneurs, en revanche ce qu'on appelle le risque immunologique par incompatibilité reste encore à optimiser. Les groupes sanguins, constituent en effet un ensemble de molécules ou antigènes, vis-à-vis desquels un individu peut réagir en produisant des anticorps, et ces anticorps peuvent détruire ces globules rouges sains sensés traiter le malade. Ces réactions d'allo immunisation et d'hémolyse, parfois gravissimes, sont d'autant plus fréquentes que les groupes sanguins diffèrent entre le donneur et le receveur.

C'est le cas plus particulièrement pour la drépanocytose, où les patients d'ancestralité africaine sont exposés aux antigènes de groupes sanguins de donneurs d'ancestralité européenne. Certains patients développent donc des anticorps dans différents systèmes (Rhésus, Duffy, Kidd, MNS...). Il est alors indispensable de les transfuser avec des globules rouges ne présentant pas les antigènes vis-à-vis desquels ils ont réagi. Ces concentrés de globules rouges (CGR) ne peuvent être issus que de donneurs de même origine, qui présentent les mêmes combinaisons de groupes sanguins. On peut parler de rareté pour certaines combinaisons de groupes sanguins, encore appelés phénotypes d'intérêt, car les donneurs présentant ces combinaisons sont peu fréquents.

Variabilité des groupes sanguins :

un obstacle à la transfusion du patient drépanocytaire

Au-delà de ces combinaisons de groupes sanguins peu fréquentes, d'autres patients présentent au niveau d'un seul groupe sanguin une particularité très rare, caractérisée par l'absence d'une molécule exprimée par le plus grand nombre. Un exemple est le groupe rare U négatif dans le système de groupe sanguin MNS. Cette molécule U est exprimée par la plupart des individus. Un très faible nombre d'individus, et uniquement d'ancestralité africaine, ne l'exprime pas sur ses globules rouges. Quel que soit le CGR issu d'une banque de sang tout venant, les globules rouges de ce produit exprimeront toujours cet antigène appelé antigène de fréquence élevée. Certains sangs rares, comme le U négatif, sont spécifiques des populations d'ancestralité africaine, et sont donc, d'une extrême rareté en France.

Que ce soit un sang rare, ou une combinaison peu fréquente de différents groupes sanguins, ces situations sont à risque pour les patients de développer des anticorps et des accidents d'hémolyse. L'Etablissement Français du Sang a développé une filière Sang Rare, pour permettre de collecter un plus grand nombre de CGR issus des populations d'ancestralité africaine, et répondre aux besoins des patients, et ce d'autant plus que ceux-ci présentent ces combinaisons de groupes sanguins peu fréquentes, ou des sangs rares. De plus, il existe au sein de l'EFS une banque de sang rare congelé permettant ponctuellement de répondre à des besoins transfusionnels complexes.

Ce numéro du Globinoscope consacre un dossier spécial aux sangs rares et aux phénotypes d'intérêt, avec un focus sur la drépanocytose. Nous espérons qu'il pourra vous éclairer sur ces concepts parfois complexes, mais aussi vous inciter aussi à mobiliser autour de vous des donneurs d'origine afro-antillaise. Ce sont ces donneurs qui nous permettent de transfuser avec plus de sécurité les patients drépanocytaires.

COMITÉ ÉDITORIAL

Rédacteur en chef

Pr Frédéric Galactéros

Comité éditorial

Pr Jean-Benoît Arlet
Dr Dora Bachir,
Dr Emmanuelle Bernit
Pr Yves Beuzard,
Dr Marie-Hélène Buc,
Dr Françoise Driss,
Justine Fauvel,
Pr Frédéric Galactéros,
Christian Godart,
Dr Alain Goldcher,
Lucile Guénégo.

Comité de rédaction :

Pr Jean-Benoît Arlet,
Dr Emmanuelle Bernit,
Pr Yves Beuzard,
Dr Marie-Hélène Buc,
Pr Jacques Chiaroni,
Dr Maryse Etienne-Julan,
Pr Frédéric Galactéros,
Lucile Guénégo,
Dr Corinne Guitton,
Christian Godart,
Patricia Jeanville,
Dr Christian Kassassey,
Dr Thierry Peyrard,
Dr Véronique Picard,
Pr France Pirenne,
A.A.D.C.,
Association Drepa 31,
Drépan'ose,
Fédération SOS Globi

Création graphique

reflexionblue

Crédits photos

Unsplash, iStockphoto,
freepik, D.R.Publié par la Filière
de Santé MCGRE

Imprimeur

Imprimerie Courand
et associés

FILIERE SANTÉ MALADIES RARES

Droits de reproduction
et de traduction réservés.La Rédaction n'est pas
responsable des textes
et photographies qui
n'engagent que la seule
responsabilité de leurs
auteurs.Magazine gratuit.
Ne peut être vendu.

Globisphère

De par le monde

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente au monde. La thalassémie est très représentée mondialement.

La Globisphère est une veille sur le web et vous invite à partager la réalité de ces affirmations.

BRÉSIL

couples donneur/receveur

A Porto Velho, capitale de l'état de Rondônia à l'extrême ouest du Brésil, trois jours de dons du sang ont été organisés à la Fondation d'hématologie et d'hémothérapie de l'Etat. Ces journées sont très appréciées par les familles, qui expriment leur reconnaissance. La coordinatrice des collectes de sang a sollicité l'armée brésilienne, qui a fourni des tentes pour la fête, et un groupe de militaires a donné son sang. C'est aussi le cas des églises, et d'associations. Les commerces organisent le don du sang sur le lieu de travail. Ces partenariats ont été essentiels.

Affichage personnalisé

Les donneurs sont phénotypés, et une liste des bénéficiaires est affichée, personnalisant ainsi des « couples donneurs/receveurs » qui ont les mêmes phénotypes. Les receveurs, surtout des petits enfants hémophiles, mais aussi des petits drépanocytaires, sont transfusés régulièrement dans deux cliniques ambulatoires, le but étant de prévenir les accidents vasculaires cérébraux. ●

observador.com.br



*Amérique
latine*

MEXIQUE

Une plateforme numérique pour inciter au don du sang

A Hermosillo, ville du nord-ouest du Mexique dans l'état de Sonora, l'institut mexicain de sécurité sociale (IMSS) et la plateforme numérique Facebook s'unissent pour inciter à être donneur de sang : pour trouver des endroits où donner son sang près de chez soi hôpitaux ou centres de transfusion sanguine, pour diffuser l'information ; pour annoncer les événements qui vont avoir lieu. Les personnes volontaires âgées de 18 à 65 ans peuvent s'inscrire anonymement comme donneurs grâce à cette application. ●

expreso.com.mxt

GB

Premier nouveau traitement en 20 ans après son approbation par le NHS

Environ 15 000 personnes souffrent de la drépanocytose au Royaume-Uni, et près de 300 bébés naissent chaque année avec cette pathologie. Le National Health Service, NHS, annonce qu'un nouveau médicament très prometteur, le Crizanlizumab, y sera déployé dès la publication des directives officielles sur son utilisation. Parmi les patients éligibles, ceux qui font plusieurs crises par an et des résidents du Hammersmith & Fulham, un faubourg de Londres.

Deux types de réactions à l'annonce par le NHS de ce nouveau traitement :

Pour une conseillère élue de Hammersmith & Fulham, « il s'agit d'une formidable avancée pour les familles touchées par la drépanocytose. Je ne connais que trop bien les dommages causés par cette maladie... »

Pour un patient membre d'une association : « il y a encore un long chemin à parcourir »

Pour le fondateur de Unsickle my cells (association fondée par Sickle Cell Warriors), les résultats positifs de l'essai thérapeutique annoncés par Novartis (trois fois moins de crises) concernent un tout petit nombre de personnes, et pour une période d'un an seulement, conditions insuffisantes pour juger de l'efficacité du Crizanlizumab.

bhf.gov.uk, melanmag.com



Europe

ALLEMAGNE

Dépistage de la drépanocytose à la naissance

En Allemagne, à partir du mois d'octobre, les nouveaux nés pourront bénéficier du dépistage de 16 maladies différentes, au lieu de 14 précédemment, toutes couvertes par l'assurance maladie obligatoire de leurs parents. Ces examens vont désormais comprendre le dépistage de deux autres maladies rares: la drépanocytose et l'amyotrophie spinale. En Allemagne, environ 150 enfants naissent chaque année avec la drépanocytose. ●

archyde.com



Décès de l'artiste Hertz Nazaire

Hertz Nazaire dit "Naz" est né en Haïti en 1973. L'artiste, atteint de drépanocytose, est connu pour avoir créé une série de peintures pour aider à la prise de conscience de la drépanocytose. Avec des couleurs vives, éclatantes, Nazaire a peint sa douleur et les injustices de toutes sortes. Il est mort à 46 ans, des suites d'une crise vaso-occlusive. La communauté internationale de la drépanocytose est en deuil. ●

Facebook Sos Globi



NIGÉRIA

La drépanocytose, une affaire de génotype ?

De plus en plus d'adultes donnent naissance à un enfant porteur ou atteint de drépanocytose. Cette maladie héréditaire s'est avérée être plus dangereuse que le VIH/SIDA. Un seul remède : connaître son génotype, avant de choisir un partenaire de vie. Avec votre conjoint, allez voir un conseiller en génétique pour connaître votre génotype et ainsi prédire celui de vos enfants à naître. Il existe différents types

de génotypes : AA, AS, SS, AC. Un mariage entre deux AA est excellent; un mariage entre un AA et un AS est bon; un mariage entre deux AS, entre un AS et un SS, ou entre deux SS ouvre la possibilité d'avoir un enfant malade. Si un SS se marie à un SS, il n'a aucune chance d'éviter d'avoir un enfant atteint de drépanocytose. La seule chose qui peut « changer le génotype » est la greffe de moelle osseuse, seul remède prometteur, mais très coûteux en Afrique, et qui comporte certains risques. ●

Opera news

Les deux brèves suivantes ont été choisies parmi les interventions du colloque Dorys d'Octobre 2021 parce qu'elles illustrent bien les avancées et la complexité des problèmes à résoudre. Un article de fond est consacré à la transfusion et aux problèmes des sangs rares en page 09

BURKINA FASO

Les défis à relever

Bien qu'il existe quatre centres pour la transfusion et un maillage au niveau des principaux hôpitaux, dans la réalité, le DR Sawadogo relève de nombreuses insuffisances :

- Seulement 40 à 60% des besoins en sang sont couverts, en l'absence de dons
- La sécurité de la transfusion n'est pas totalement assurée : erreurs de groupage, présence dans les poches de marqueurs infectieux; pas de phénotypage systématique
- Absence d'électrophorèse des poches qui pourraient mettre en évidence des porteurs du trait AS, ainsi que d'autres donneurs potentiellement intéressants, (tels les patients SC). Une collaboration avec la France (Dr F. Pirenne de l'EFS) est en cours. Elle a pour objectif l'amélioration de la qualité du sang, et le phénotypage RH-KEL des donneurs réguliers. ●

Docteur S. Sawadogo, Ouagadougou

CÔTE D'IVOIRE

Les atouts

Dans une population de 25 millions d'habitants, six mille nouveaux cas d'hémoglobinopathies sont détectés chaque année, parmi lesquels 4% de formes majeures. Il existe un fort maillage de banques de sang (168 banques de sang hospitalières), cinq sites de prélèvement (le don est anonyme et bénévole), et quatre centres de transfusions, parmi lesquels celui de la capitale, Abidjan (centre de référence). La prise en charge est aidée par l'implication de nombreuses fondations. Le typage ABO RHO est systématique, le phénotypage est élargi à la demande. Les sangs sont testés pour la présence de virus. Malgré tous ces atouts, le phénotypage est encore trop rare (RH KEL sur un tiers des dons seulement), et le personnel formé reste insuffisant. ●

Docteur M. Sekongo, Abidjan



USA

La santé des travailleurs migrants

Les migrants travaillent souvent dans des environnements plus exigeants physiquement et mentalement que les travailleurs autochtones, avec des expositions plus élevées à des risques. Malgré cette menace accrue pour leur santé physique et mentale, ils ont moins accès aux services de santé. Cela a été démontré récemment dans le cas du COVID, avec des taux élevés de contamination couplés à un moindre accès aux soins. Des études transversales sur la santé des migrants ont été réalisées, mais peu d'études de cohorte à long terme ont été mises en œuvre. D'autres modèles d'étude devraient compléter les études transversales. La langue et le manque de confiance sont des obstacles à la participation des migrants à cette recherche. ●

Document de synthèse du groupe de travail OMEGA-NET international Archives of Occupational and Environmental Health



USA L'armée teste désormais le trait drépanocytaire

Depuis le mois d'octobre, l'armée américaine teste la présence du trait drépanocytaire chez les nouvelles recrues. Cette décision a été prise après le décès de trois jeunes aviateurs, survenu à la suite d'un entraînement physique intense. Des cas semblables ont été rapportés chez des marins. La mort apparait liée à leur statut de porteur du trait drépanocytaire. On sait en effet que si les porteurs du trait n'ont pas normalement

de symptômes de la drépanocytose, ils peuvent présenter des problèmes de santé lorsqu'ils sont confrontés à des conditions de faible niveau d'oxygène, de haute altitude ou de déshydratation et d'efforts extrêmes. De fait, environ 3 millions de personnes seraient porteuses du trait aux Etats-Unis, parmi lesquelles environ un afro américain sur 12, un hispanique sur 180, et un « caucasien » sur 600, selon le CDC d'Atlanta (Centre pour le contrôle et la prévention des maladies). ●

Armytimes.com



USA (Columbus, Georgia)

Une unité mobile de soins pour la drépanocytose

La Sickle Cell Foundation of Georgia a déployé sa clinique mobile à Columbus. Un hématologue d'Atlanta spécialisé dans le traitement des patients atteints de drépanocytose s'est porté volontaire pour cet événement qui s'est tenu sur le parking de l'église baptiste missionnaire de Colombus, le but étant de sensibiliser la population à la maladie. Des tests gratuits de dépistage ont été proposés. Mais aussi, de l'aide pour la gestion de la douleur aux personnes atteintes de drépanocytose.

« Ces cliniques mobiles nous permettent d'accéder à des zones mal desservies; les gens n'ont parfois pas d'hématologues dans leur région et s'ils en ont, ces personnes peuvent ne pas être accessibles » a déclaré le Dr Anthony Onyegbula. Les habitants de Columbus auront accès à des cliniques mobiles comme celle-ci un vendredi sur trois. ●

wtv.com

À la recherche des **sang**s rares!

Délivrer des produits sanguins adaptés à chaque patient nécessitant des transfusions : c'est la mission principale de l'Etablissement Français Du Sang (EFS). Un travail quotidien qui mobilise des services transversaux, d'autant plus lorsqu'il s'agit de soigner des malades porteurs d'un groupe sanguin rare ou moins fréquent.

250 groupes sanguins rares répertoriés



Plus de **700 000 personnes porteuses** d'un groupe sanguin rare en France

Si la plupart d'entre nous sommes familiers des groupes sanguins A, B, O et de leur système de Rhésus + et -, leur diversité est en réalité nettement plus importante et engendre de véritables défis transfusionnels.

Les patients de la filière MCGRE sont particulièrement concernés.

Explications avec les professionnels de l'EFS.

Un groupe sanguin rare : qu'est-ce que c'est ?

Les groupes sanguins rares « se définissent par deux éléments : leur fréquence, inférieure à 4 pour 1000 individus dans la population, et le fait qu'il n'existe pas d'alternative, c'est-à-dire d'autres groupes sanguins compatibles, pour la transfusion », explique le professeur Jacques Chiaroni, directeur de l'EFS PACA-Corse et spécialiste de la question. Attention ! Il est important d'avoir à l'esprit que le groupe sanguin varie principalement en fonction des origines géographiques et ancestrales de chacun. Par conséquent, un groupe sanguin fréquent dans une partie du monde, peut devenir rare dans une autre et inversement. Un individu d'ancestralité européenne de groupe « Rhésus négatif », qui représente 15% dans la population européenne, est considéré comme rare s'il vit en Chine où ce groupe est bien moins fréquent.

Si nous connaissons donc tous la classification traditionnelle des groupes (A+, A-, B+, B-, AB+, AB-, O+ et O-) qui représente 98% des besoins en transfusion en France, nous sommes peu à savoir que la réalité et la diversité des groupes est plus importante et plus complexe. A ce jour, on recense en effet 380 groupes sanguins différents. Parmi eux 250 sont considérés comme rares.

Comment est-ce possible ?

Les groupes sanguins se distinguent en effet par des molécules présentes à la surface des globules rouges, qu'on appelle les antigènes. On dénombre aujourd'hui près de 380 antigènes appartenant à plus de 40 systèmes différents. Le système A, B, O est le plus connu mais il en existe d'autres comme le système MNS, RH, ou encore LU pour n'en citer que quelques-uns. La combinaison des antigènes doit être prise en compte pour déterminer le groupe sanguin et pour l'organisation de certaines transfusions. Ainsi, on peut être de groupe A, B ou O et être porteur d'un autre groupe faisant tout de même de nous un individu porteur d'un sang rare ou un « phénotype d'intérêt ! »



Le groupe sanguin : fruit de l'histoire et des origines de chacun !

En France, pour des raisons historiques, les personnes originaires du continent africain ou d'ascendance africaine représentent une partie conséquente de la population issue de l'immigration récente. Selon les chiffres de l'INSEE, on comptait en 2018 dans notre pays 6,5 millions d'immigrés (nés à l'étranger et résidant en France) et 7,5 millions de personnes ayant au moins un parent immigré. Parmi ces 14 millions de personnes, 6,3 millions sont d'origine africaine ou ont un parent originaire d'Afrique.*

Les mouvements de populations dans le monde à travers les siècles ont donc favorisé cette expansion de groupes sanguins différents répartis sur l'ensemble du globe et augmenté la probabilité qu'une personne porteuse d'un groupe sanguin courant dans son pays d'origine, devienne un sang considéré comme « rare » ou « moins fréquent » dans le pays dans lequel elle réside.

Pour tout savoir
sur les sangs rares,
retrouvez le Facebook Live
de l'EFS en replay

<https://urliz.fr/haEa> ou tapez
« Tout savoir sur les sangs rares facebook live »
dans votre moteur de recherche.



Tout comprendre sur la compatibilité sanguine avec le Professeur France Pirenne

Etre transfusé avec un sang qui ne soit pas totalement compatible peut n'avoir aucune conséquence. Mais dans certains cas, le receveur peut réagir contre les antigènes du sang qu'il reçoit et produire des anticorps. Pour comprendre, comparons avec un virus ! Quand notre organisme est touché par un virus, il le reconnaît comme « étranger » et produira des anticorps pour s'en débarrasser, ce qui est bénéfique. En revanche, quand l'organisme d'un patient transfusé reçoit des globules rouges qu'il identifie comme « étrangers », il va là aussi produire des anticorps, ce qui est en revanche un effet négatif car ces anticorps vont détruire les globules rouges qui avaient vocation à soigner le malade. Certains patients recevant régulièrement des transfusions peuvent à terme produire des anticorps, ce qui peut dans certains cas produire des réactions très graves qu'on appelle des hémolyses post-transfusionnelles. Il est donc très important que l'on puisse transfuser chaque patient avec des globules rouges ayant des groupes sanguins au plus proche des siens.

Mais alors qui sont les « sangs rares » ?

Dans le cas de la France métropolitaine, les personnes originaires ou ayant des ancestralités africaines, (continent africain, Antilles et Océan indien) ont davantage de probabilités d'être porteuses d'un groupe sanguin rare ou d'un phénotype d'intérêt. En effet, il existe des groupes sanguins et variants spécifiques plus importants chez les personnes originaires de ces parties du globe en raison de leur plus haut niveau de diversité génétique, intrinsèquement liée au fait que l'Afrique est le « berceau de l'humanité ». Les êtres humains y sont apparus il y a environ 250 000 ans et n'en sont sortis « qu'il » y a 70 000 pour peupler le reste de la planète. 180 000 années d'écart qui ont permis à l'Afrique d'accumuler beaucoup plus de diversité génétique qu'ailleurs. Cette notion peut s'avérer particulièrement problématique du fait de besoins transfusionnels particulièrement importants au sein de ces populations notamment en raison de la présence de certaines pathologies (comme la →



drépanocytose) majoritairement présentes chez des personnes d'origines africaine ou antillaise.

Le défi de l'autosuffisance qualitative

La question des sangs rares et des phénotypes d'intérêt engendre d'importants enjeux, il s'agit de trouver des donneurs de sang compatibles avec les malades pour leur offrir la transfusion la plus adaptée à leurs soins, y compris s'ils sont porteurs d'un sang rare. « Une transfusion avec du sang incompatible rend à minima la transfusion inefficace pour le malade, et dans des cas extrêmes peut le tuer » explique le Professeur Jacques Chiaroni. Un défi que relève chaque jour l'EFS avec le Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins (CNRGS).

Au-delà du recrutement et de la collecte de sang, toute la chaîne transfusionnelle et de nombreux services supports de l'EFS sont impliqués dans ce projet dont les objectifs affichés sont les suivants : réduire de moitié le recours aux concentrés de globules rouges (CGR) « Rhésus » négatif utilisés en l'absence de CGR de phénotypes R0r pour transfuser les patients ayant ce phénotype alors qu'ils sont « Rhésus » positif ; fidéliser les donneurs de sang rare et atteindre plus de 90% des objectifs de réserves cibles de CGR congelés rares les plus utilisés. L'intégration du Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins (CNRGS) à l'EFS en 2021 participe à l'optimisation de cette filière. ●

*Extrait des cahiers de l'EFS Social Lab de l'EFS



Le recrutement de donneurs de sang issus de la diversité : un enjeu de santé publique.

Pour répondre aux besoins importants et grandissants en transfusions de donneurs de sang rare ou à phénotype d'intérêt, le recrutement de donneurs compatibles est essentiel. La filière « sangs rares et phénotypes d'intérêt » a été officiellement créée à l'EFS en début d'année 2020, renforçant un travail mené depuis de nombreuses années sur cette thématique.



La semaine de sensibilisation aux sangs rares, un nouveau rendez-vous incontournable de l'année.

Pour accroître et fidéliser les donneurs de sang rare ou à phénotype d'intérêt, les actions de communication et de marketing sont incontournables. L'EFS a lancé en fin d'année dernière la toute première « Semaine de sensibilisation aux sangs rares » qui a eu lieu du 15 au 21 novembre. Un temps fort de l'année dédié à la communication sur ce sujet et destiné à se pérenniser.

LA CAMPAGNE EN CHIFFRES

332 retombées presse sur les sangs rares

117m d'internautes potentiellement touchés par le sujet sur les réseaux sociaux

+40% de prélèvements de donneurs de sang rare (Comparativement aux chiffres de l'année 2020 sur la même semaine)

1700 prélèvements de donneurs de sang à phénotype d'intérêt (1200 en 2020 la même semaine)



Des techniques de pointe pour caractériser les sangs rares et les phénotypes d'intérêt

La détermination d'un groupe sanguin se réalise classiquement par l'utilisation de réactifs constitués d'anticorps, équivalents à ceux produits par un individu en réaction à une substance étrangère. Lorsque dans un tube ou un autre support réactionnel, l'anticorps reconnaît sa cible antigénique (la molécule de groupe sanguin) sur les globules rouges, ceux-ci agglutinent. La réaction est positive, l'antigène recherché est donc bien présent.

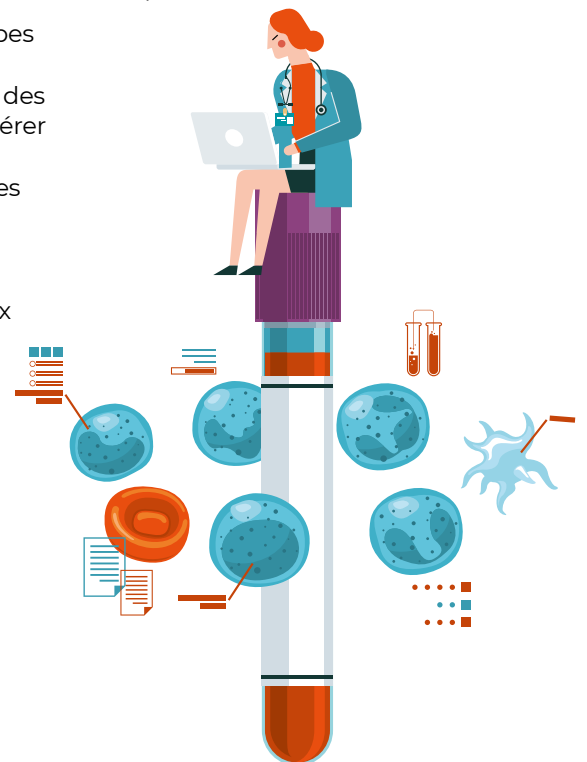
Des réactifs sont produits par les industriels pour déterminer les groupes sanguins les plus importants dans le cadre transfusionnel : ABO, Rhésus, Kell, Duffy, Kidd, MNS. Il existe cependant 43 systèmes de groupes sanguins, avec près de 400 antigènes, dont certains peuvent être impliqués, mais plus rarement, dans la production d'anticorps par les patients. De plus, parmi quelques groupes sanguins, comme le Rhésus, certains antigènes présentent des particularités qui peuvent générer des immunisations, mais ces particularités, sont inaccessibles avec les réactifs commerciaux (exemple : des antigènes incomplets, appelés partiels). Enfin, les réactifs commerciaux ne permettent pas non plus de détecter les groupes sanguins rares définis dans ce dossier, et en particulier ceux des populations d'ancestralité africaine.

C'est donc dans ces situations qu'intervient le génotypage, c'est-à-dire la caractérisation d'un groupe sanguin directement au niveau de l'ADN. Ceci est possible car les bases génétiques de la plupart des groupes sanguins sont connues.

Chez les patients drépanocytaires, il est donc préconisé de réaliser systématiquement une étude moléculaire du système Rhésus.

Cette étude va permettre de détecter les antigènes partiels, nécessitant des protocoles transfusionnels préventifs vis-à-vis de la production d'anticorps, ou des sangs rares dans ce système, nécessitant aussi d'adapter la stratégie transfusionnelle.

Quatre laboratoires de référence en France réalisent ces analyses, qui permettent d'optimiser la sécurité immunologique des patients.



ENTRETIEN

La plupart des porteurs de sang rare sont découverts tardivement

DR T. PEYRARD

Directeur du département national de référence en immuno-hématologie et sang rare de l'EFS et Responsable du Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins (CNRGS) de l'EFS

Quelles sont vos missions au sein du CNRGS ?

Notre mission principale est d'assurer 24h/24 la sécurité transfusionnelle de tous les patients qui ont un groupe sanguin rare en métropole et dans les territoires d'Outre-Mer. Cela signifie qu'il faut rendre disponible du sang rare à tout moment en cas de besoin, notamment pour les personnes drépanocytaires, sur tout le territoire, en respectant au mieux la compatibilité entre le donneur et le receveur.

Au quotidien, le CNRGS reçoit des échantillons sanguins de patients en situation immuno-hématologique complexe issus de toute la France et de plus en plus d'Europe.

De quand date la Banque nationale de sang rare et à quels besoins répond-elle ?

La Banque nationale de sang rare a été créée dans les années 60. Elle est alimentée régulièrement et possède environ 8 000 poches de sang congelées à -80°C, ce qui en fait la banque la plus riche et la plus diversifiée au monde. Elle possède également une réelle expertise dans la cryoconservation des produits sanguins (congélation et

décongélation des globules rouges). La France, considérée comme auto-suffisante, a très rarement besoin d'importer du sang rare. Nous exportons en revanche assez régulièrement des poches de sang rare à l'étranger, en particulier pour des patients drépanocytaires. Le groupe sanguin rare U négatif, particulièrement retrouvé dans les populations d'ancestralité africaine, est l'un de ceux en plus forte tension en France et en Europe.

Quel sang peut être conservé à la banque de sang rare ?

Si un individu est identifié comme porteur d'un groupe sanguin rare, il est enregistré dans le registre national des sujets ayant un groupe sanguin rare (18 000 pers.). Une carte spéciale avec le nom du groupe rare, les coordonnées du CNRGS et une lettre d'accompagnement lui sont remises afin qu'il informe son médecin traitant. Une fois identifiées, ces personnes sont encouragées à donner leur sang pour alimenter la banque, si elles sont éligibles au don du sang. En France, il y aurait entre 800 000 et 1 million de personnes ayant un sang rare, même si la

plupart ne le savent pas. C'est un véritable enjeu de santé publique.

Comment identifie-t-on une personne ayant un sang rare ?

On ne sait pas a priori qui a un sang rare. En routine, on teste les 8 marqueurs (antigènes) de groupe sanguin suivants : A, B, D (anciennement dénommé « facteur Rhésus »), C, E, c, e, et enfin K (Kell). Pour les patients régulièrement transfusés, 6 marqueurs de plus sont testés : Fya, Fyb, Jka, Jkb, S, s. Soit un total de 14 marqueurs. Dans certaines circonstances, jusqu'à 20 marqueurs sont testés en laboratoire spécialisé, très rarement plus. Mais il existe environ 360 autres marqueurs qu'il n'est pas possible de tester en routine ! Parmi eux, 180 sont positifs (présents) chez quasiment tout le monde ; si une personne est négative pour l'un d'entre eux, U négatif par exemple, il s'agit alors d'un groupe rare. Il existe environ 250 groupes sanguins rares différents. La plupart des porteurs de sang rare sont découverts tardivement, après avoir fabriqué l'anticorps correspondant à leur groupe rare, au cours d'une transfusion ou suite à une grossesse.



“N’oublions cependant pas qu’il faudra toujours des donneurs de sang, quels que soient les apports de la science !”

Quels sont les apports de la recherche qui pourraient être envisagés à l’avenir pour mieux répondre aux besoins en sangs rares ?

Il existe deux principales approches à ce jour. A partir des cellules d’un donneur :

1 La production de GR in vitro, dans des bioréacteurs, même si le coût est très élevé, et donc réservée à ce jour aux sangs rares. L’une des principales indications de cette production, serait de répondre en priorité aux besoins spécifiques des personnes drépanocytaires ayant des sangs rares.

Cette méthode consiste à récupérer chez un donneur de groupe rare (U négatif par exemple) des cellules pluripotentes circulantes dans son

sang, c’est-à-dire de très jeunes cellules libérées par la moelle en très faible quantité. Avec des moyens d’ingénierie cellulaire de pointe, il est alors possible de leur « donner l’ordre » de produire des globules rouges en grande quantité. C’est aujourd’hui une technologie maîtrisée en France, reconnue dans le monde entier.

2 La modification génétique :

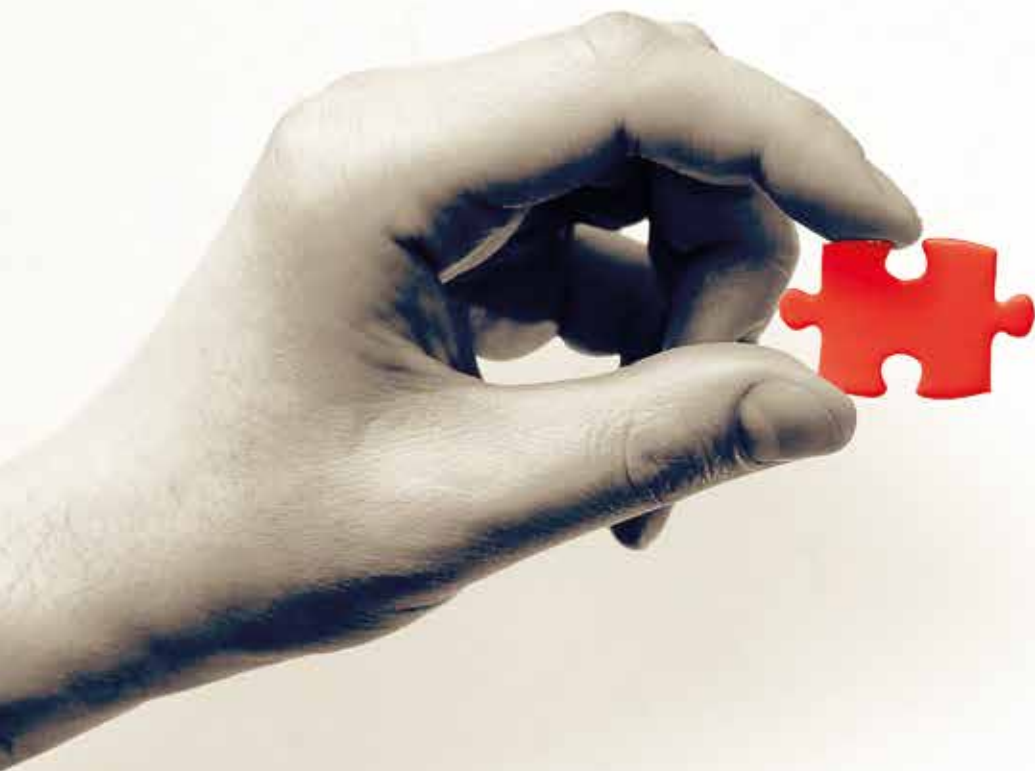
Une fois le sang d’un donneur « classique » prélevé et les cellules pluripotentes extraites et cultivées, il est possible de les transformer génétiquement par le biais d’une technique appelée « ciseaux de l’ADN » ou « Crispr cas-9 ». Il va s’agir de couper un gène de groupe sanguin, par exemple le gène GYPB qui code pour l’antigène U et ainsi pouvoir assurer la production de globules rouges U négatif.


A partir de lignées de cellules immortalisées (lignées érythroïdes) : Ces lignées de cellules sont présentes dans la communauté internationale scientifique, cultivées, repiquées et utilisées dans le monde entier. Ces lignées de cellules pourraient être sujettes à la technique « Crispr cas-9 » et produire ainsi des GR rares de façon pour ainsi dire illimitée. Par ces deux techniques de modifications génétiques, il deviendrait possible de produire des globules rouges présentant plusieurs groupes sanguins rares en même temps en inactivant plusieurs gènes de groupe sanguin à la fois. Ce procédé pourrait donc tendre vers une certaine universalité des donneurs.

Aujourd’hui, le modèle médico-économique est encore fragile pour ces différentes approches de culture de globules rouges et seules quelques dizaines de millilitres peuvent être produits (pour rappel, une poche de sang contient environ 250 millilitres de globules rouges), mais il incarne une certaine forme d’avenir pour l’approvisionnement en produits sanguins pour des patients transfusion-dépendants avec un groupe rare. ●


Le sang c'est la vie!

Thérapies ciblées
des hémoglobinopathies
sévères





Les essais cliniques de « thérapies ciblées », visant des mécanismes pathologiques précis de la drépanocytose et de la béta-thalassémie majeure, se multiplient, indiquant l'intérêt croissant des laboratoires pharmaceutiques et des sociétés de biotechnologies pour ces maladies génétiques sévères, les plus fréquentes au monde.



Les thérapies innovantes, parfois très complexes, soulèvent des questions importantes concernant leur efficacité, les risques d'effets secondaires indésirables, l'accès au plus grand nombre possible de patients et leur prix. Elles ne doivent pas faire négliger des médicaments déjà autorisés pour d'autres maladies et qui seraient bénéfiques à moindre coût pour les patients. Les thérapies ciblées visent des mécanismes pathologiques précis, moléculaires ou cellulaires, découverts par de nombreuses recherches faites le plus souvent par des équipes universitaires ou des chercheurs d'organismes publics. Elles s'enrichissent d'approches de plus en plus complexes. C'est le cas des biothérapies, longtemps limitées aux transfusions au long cours de globules rouges de donneurs de sang, assurant la survie des patients en cas de bêta-thalassémie majeure et prévenant de redoutables accidents vasculaires cérébraux et d'autres complications des enfants et adultes drépanocytaires. Depuis 50 ans se développe peu à peu la greffe des cellules souches des cellules du sang (allogreffe) provenant d'un donneur familial compatible, pour une minorité de patients. Depuis peu apparaît la thérapie génique (TG) qui corrige les cellules du patient et génère des globules rouges redevenus normaux.

Thérapie génique et greffe de cellules d'un donneur

Environ 20 essais cliniques de thérapie génique d'hémoglobinopathies sévères (drépanocytose et bêta-thalassémie majeure) sont en cours, après une longue gestation résolvant les problèmes d'efficacité et de sécurité de cette biothérapie révolutionnaire. Ces essais sont consultables en accès libre sur le site clinicaltrials.gov. Certains essais ont été évoqués par la revue *Nature biotechnology* de novembre 2021, pour la drépanocytose.

Plus d'une centaine de patients ont déjà été traités dans les essais d'**addition d'un gène thérapeutique**, sujet développé dans le N°4 du *New Globinoscope*. Dans les essais promus par la société pionnière américaine bluebird bio (HGB-204 à HGB-212) et sa filiale Française, sous la direction générale de Philippe Leboulch



et à Paris de Marina Cavazzana, 89% des patients (adultes, adolescents ou enfants) traités depuis 2016 sont libérés des transfusions chroniques en cas de bêta-thalassémie majeure et pratiquement 100% des patients drépanocytaires n'ont plus de crises douloureuses vaso-occlusives sévères.¹ Leur suivi, durant 15 ans (étude LTF-303) après l'acte unique de thérapie génique, précisera la stabilité de l'efficacité de la TG, espérée à vie, et les effets secondaires indésirables tardifs éventuels. Jusqu'ici aucun effet indésirable ne semble dû au gène thérapeutique, ni au vecteur de transfert de ce gène. Il en est de même pour les bons résultats initiaux de la nouvelle méthode de thérapie génique par **édition de gènes (Gene Editing)** en développement rapide et initiée par Emmanuelle Charpentier (Frangoul et col. *NEJM*, 2021) et Jennifer Doudna (essai en cours), qui ont partagé un prix Nobel en 2020.

1. Cavazzana-Calvo et col. *Nature*, 2010 ; *New England Journal of Medicine* : Ribeil et col. 2017 ; Thompson et col. 2018 ; Locatelli et col. 2021 ; Magrin et col. *Nature Medicine*, 2022.



L'avantage de la thérapie génique sur l'allogreffe des cellules d'un donneur familial est double : la thérapie génique est applicable à tous les patients et il n'y a pas de complication immunologique à craindre, c'est à dire pas de risque de rejet de la greffe ou de maladie du greffon contre l'hôte (sujet développé par F. Bernaudin dans le N° 3 du New Globinoscope). Cependant, cette thérapie nécessite, comme l'allogreffe, une chimiothérapie préalable qui peut avoir ses propres effets secondaires indésirables. En 2019, la société bluebird bio *inc.* obtint une première autorisation de la thérapie génique des patients β -thalassémiques, octroyée par la Commission de l'Union Européenne. Malheureusement en 2021, la société décida brusquement de se retirer d'Europe pour la thérapie génique commercialisée

des hémoglobinopathies, en raison de :

- 1) L'absence d'accord sur le prix (environ 1,4 millions d'euros) proposé en Europe par la compagnie, mais déjà refusé en Allemagne. Aux USA, le prix des médicaments est fixé uniquement par les compagnies pharmaceutiques, ce qui n'est pas le cas en Europe où le prix d'un médicament résulte d'une négociation entre un laboratoire pharmaceutique et les instances sanitaires de chaque pays ;
- 2) La production industrielle du « vecteur du gène thérapeutique » est encore très limitée au regard du nombre très élevé de patients pouvant bénéficier de cette thérapie à dose unique ; environ 100 000 patients aux USA et des millions dans le monde (350 000 nouveaux cas par an) ;
- 3) Les changements stratégiques de la compagnie bluebird bio réduisent son personnel de moitié et ferment ses succursales européennes en 2021 (communiqués de presse de *bluebird bio*).

Ainsi, la possibilité pour les patients ayant une hémoglobinopathie sévère de bénéficier de cette remarquable avancée thérapeutique risque d'être considérablement retardée en France alors que les essais de cette thérapie ont été initiés à Hôpital Saint-Louis à Paris en 2006 et qu'elle est autorisée en Europe depuis 2019 pour des patients β -thalassémiques transfusés au long cours. Cette même thérapie génique sera autorisée à court terme (2022-2023) en Europe et aux USA pour les patients drépanocytaires. **Ce différend sur le juste prix et l'accès des patients** à une nouvelle thérapie très efficace soulève la question du calcul du prix d'un traitement radical stoppant l'évolution d'une maladie génétique chronique et allongeant très probablement l'espérance de vie par rapport à la prise en charge conventionnelle de référence.²



2. Salcedo J et al Cost-effectiveness of a hypothetical cell or gene therapy cure for sickle cell disease, Sci Rep. 2021

Classiquement, on prend en compte le coût réel de production du traitement et l'amortissement des frais de recherches et de développement du **produit thérapeutique** (il s'agit ici des cellules du patient modifiées au laboratoire par l'addition du gène thérapeutique).

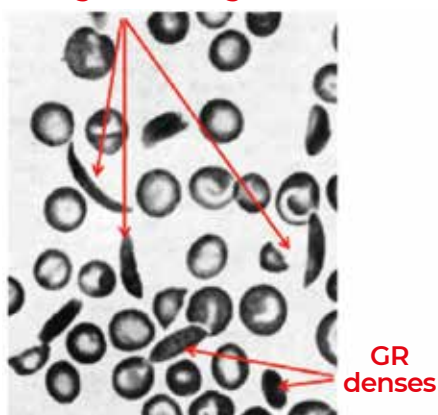
Une alternative serait d'établir ce prix en fonction de la réduction des coûts directs causés par la maladie, de l'amélioration de la « qualité de vie » de chaque année (QUALY : Quality Adjusted of Life/year) comparé au coût du traitement standard annuel (SOC : Standard of Care) et de l'allongement estimé de l'espérance de vie. C'est cette deuxième proposition qui est défendue par bluebird bio pour justifier le prix très élevé demandé. La complexité de cette nouvelle manière d'établir le prix d'un traitement est encore accrue par deux nouveaux paramètres : la prise en compte de la qualité réelle de l'amélioration obtenue pour chaque patient (pay for performance) et un paiement échelonné sur 5 ans, c'est-à-dire un prix qui varie d'un facteur 5 (de 300 000 à environ 1,5 million d'Euros) selon que le résultat est modeste ou que le patient est complètement guéri. Cette proposition serait basée sur de simples critères objectifs d'efficacité thérapeutique. Ils ne font pas encore consensus pour la drépanocytose.

En outre, certains facteurs historiques doivent être pris en compte. Les recherches « académiques » et les financements publics ont initié, puis bénéficié grandement à la société bluebird bio, ont été poursuivis sans discontinuer pendant 30 ans. Ces recherches et développements ont impliqué les équipes des organismes de recherches publics (INSERM, CEA) en France et NIH aux USA et d'universités (MIT, Harvard, Paris VII, Paris V et Paris XI). Les premiers essais cliniques ont été effectués « gracieusement » à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris depuis 2006.

De nombreuses publications le démontrent.³ Ainsi, les négociations sur le prix de la thérapie génique des hémoglobinopathies en France, par addition d'un gène de globine par le « vecteur LentiGlobin® » de la société bluebird bio devraient prendre en compte ces contributions essentielles, incluant aussi la dimension « sociétale et éthique » de cette thérapie et les Associations représentant les patients ayant aussi activement participé à ces essais (contribution d'un million d'euros versés par l'Association Française contre les Myopathies, AFM-Téléthon) et le financement d'un laboratoire de recherche dédiée de thérapie génique, à l'Institut Universitaire d'Hématologie à Paris, puis au CEA.

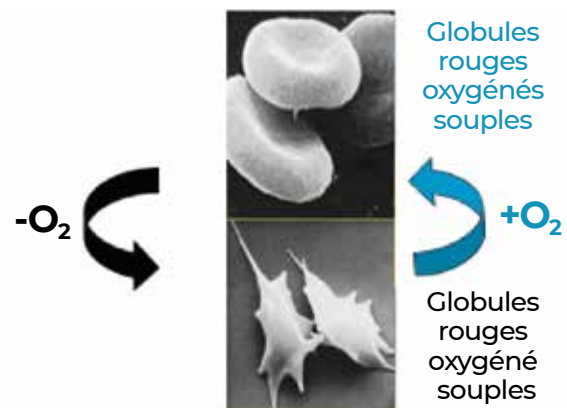
FIGURE 1.

Drépanocytes Irréversibles rigides et fragiles



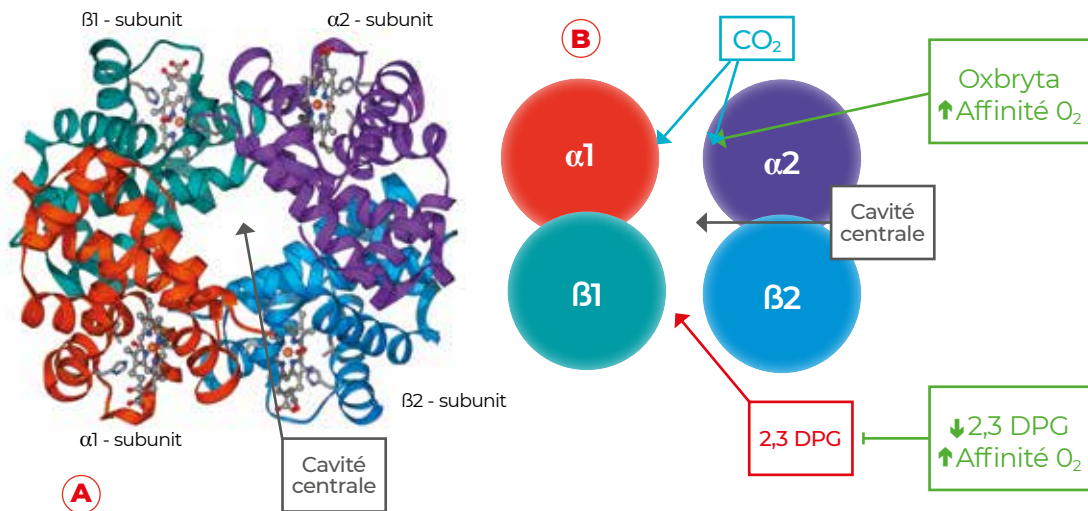
A) une minorité de globules rouges ayant des formes anormales et caractéristiques de la drépanocytose furent découverts par le Dr James Herrick (microphotographie publiée en 1910). Il s'agit de globules rouges (GR) ayant la forme d'une lame de faux, appelés drépanocytes irréversibles et de globules rouges denses et visiblement déshydratés.

Drépanocytes Réversibles



B) les autres globules rouges, d'apparence normale, sont déformés par l'apparition de fibres de molécules d'hémoglobine S lorsque les globules rouges sont privés d'oxygène (test d'Emmel). Ils reprennent une forme normale lorsqu'ils sont ré-oxygénés. Ils deviennent des drépanocytes irréversibles ou denses après une série de désoxygénations et de ré-oxygénations.

3. Lebouloch et col Embo J, 1994 ; Pawliuk et col. Science, 2001, Cavazzana-Calvo et col. Nature, 2010 ; Negre et col. Blood, 2011 ; Ronen et col. Molecular Therapy, 2011 ; Payen et col. Methods in Enzymology, 2012 ; Negre et col. Current Gene therapy, 2015 ; Negre et col. Human Gene Therapy, 2016 ; Ribeil et col. NEJM, 2017 ; Thompson et Col. NEJM, 2018 ; Sii-Felice et col. Biodrugs, 2020 ; Magrin et col. Nature medicine, 2022.



A) Structure de l'Hémoglobine, formée de 4 chaînes identiques deux à deux (α et β) délimitant une cavité centrale.

B) Schéma des deux « dimères $\alpha\beta$ » de l'hémoglobine, artificiellement écartée pour montrer les deux parties de la cavité centrale ayant le site de liaison du 2,3-DPG entre les deux chaînes β et ceux des 2 molécules de CO_2 se fixant à l'extrémité des deux chaînes α .

(Safo et Kato, Hematol. Oncol. Clin North Am. 2014).

FIGURE 2.

Médicaments innovants et ciblés de la drépanocytose

Historiquement, la première approche d'une thérapeutique spécifique de la drépanocytose, dont le bénéfice clinique a été prouvée dès 1985, fut l'**hydroxycarbamide** ou **hydroxyurée** (HU).

Ce médicament, déjà utilisé pour d'autres indications, réduit la fréquence des crises douloureuses et de certaines complications de la drépanocytose (voir le numéro N°5 du New Globinoscope). L'hydroxyurée induit différents effets biologiques bénéfiques comme l'**expression accrue de l'hémoglobine fœtale**, ce qui réduit la proportion de globules rouges de formes anormales ou qui sont déshydratés et l'hémolyse (fig. 1).

Malgré de nombreuses recherches et faute de trouver jusqu'ici un médicament inhibant directement la formation des fibres d'hémoglobine S, il fallut se rabattre sur des approches indirectes comme l'augmentation de l'affinité de l'hémoglobine S pour l'oxygène, car cette forme oxygénée de l'hémoglobine ne crée pas de fibres d'HbS. C'est le cas du Voxelotor ou Oxbraya®, se liant spécifiquement à la chaîne alpha de l'hémoglobine (fig.2).

D'autres approches thérapeutiques visent des altérations secondaires du globule rouge et des vaisseaux sanguins⁴ (fig.3). Deux autres traitements innovants ciblés ont aussi été autorisés par la Food and Drug Administration (FDA) aux USA :

- **Crizanlizumab**, anticorps injectable, qui inhibe une protéine d'adhérence entre les cellules (P-sélectine). Ce médicament injectable réduit la fréquence des crises douloureuses vaso-occlusives.
- **L-Glutamine** qui améliore les défenses anti-oxydantes et réduit la fréquence des crises vaso-occlusives.

Le **Mitapivat** est en développement. Il agit sur le métabolisme du globule rouge⁵. Il augmente légèrement l'hémoglobine sanguine des patients drépanocytaires et diminue la fréquence des crises vaso-occlusives.

D'autres approches de thérapies ciblées font l'objet d'essais cliniques en cours (clinicaltrials.gov) (Yu et col. Current Opinion Hemat. 2020).

Pris individuellement, les effets bénéfiques cliniques de ces thérapies ciblées restent modestes, inférieurs à ceux de l'hydroxyurée. Cependant, ils pourraient être associés entre eux et à l'hydroxyurée en raison d'actions complémentaires. Malheureusement, les prix proposés sont très élevés, de l'ordre de 100 000 € par agent thérapeutique et par an ! →

4. Altérations secondaires des globules rouges et des vaisseaux : déshydratation des globules rouges fragiles et de déformabilité réduite, adhérences accrues entre les cellules, le stress oxydant, l'éclatement intravasculaire des globules rouges (hémolyse), l'activation de cellules (cellules endothéliales, polynucléaires neutrophiles, plaquettes, monocytes/macrophages), les altérations des vaisseaux (vaso-occlusions, inflammation ischémie/reperfusion, thrombose, etc).

5. Effets du Mitapivat : activation de l'enzyme pyruvate kinase du globule rouge, ce qui améliore l'ATP, le NADPH et le GSH et diminue le 2,3-Diphosphoglycérate (2,3-DPG) et augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et par conséquent réduit la formation des fibres de l'HbS des GR désoxygénés et l'hémolyse.

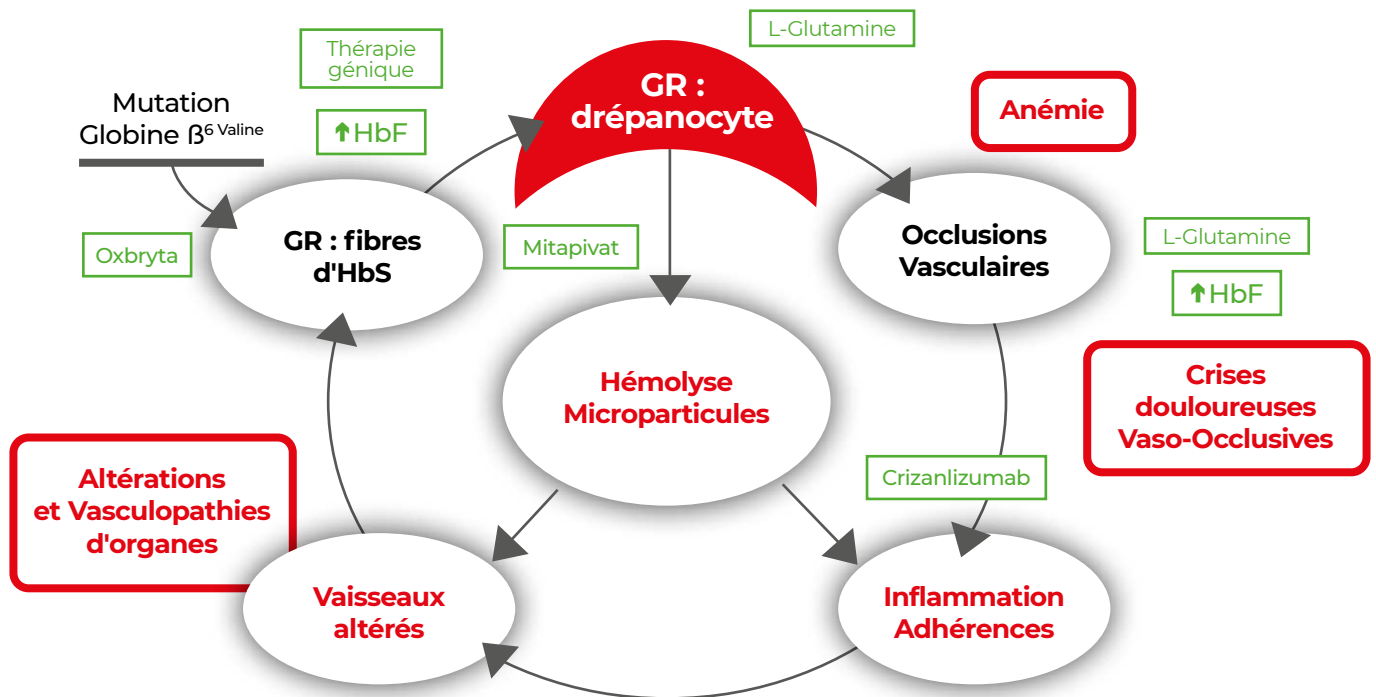


FIGURE 3. Mécanismes « circulaires » du cercle vicieux de la drépanocytose et thérapies ciblées. En vert : agents thérapeutiques (vaso-occlusions, hémolyse, inflammation, adhérences intercellulaires...); HbF : hémoglobine foétale.

Autres thérapeutiques de la drépanocytose

La prise en charge « globale » des patients commence par le diagnostic fait dès la naissance grâce au dépistage de masse, l'éducation des parents avant l'apparition des symptômes et une bonne hygiène de vie :

- l'alimentation adaptée au métabolisme de base accru et aux besoins des patients ;
- l'hydratation abondante ;
- la protection contre les refroidissements et l'hyposie (éviter l'altitude élevée) ;
- les vaccinations élargies ;
- le traitement préventif des infections bactériennes, surtout chez le jeune enfant drépanocytaire ;
- les exercices physiques et les sports non violents sous contrôle médical ;
- un soutien psychologique et scolaire est requis en cas de besoin ;
- développer les talents ne favorisant pas des risques de fatigue excessive et de déshydratation, d'hypoxie ou de traumatismes ;
- l'éducation thérapeutique pour prévenir et pour le traitement à domicile de la majorité des crises douloureuses vaso-occlusives ;
- avoir un carnet de santé à jour (en attendant le vrai dossier médical virtuel partagé) ;
- choisir un médecin traitant ayant une formation adaptée et un des nombreux centres des hémoglobinopathies (environ 70 centres en métropole et dans les DOM-TOM).

Des médicaments, ayant d'autres indications ou qui sont en développement, pourraient être bénéfiques pour rompre à différents niveaux le cercle vicieux de la drépanocytose et pour réduire les mécanismes favorisant des altérations vasculaires à l'état basal (hémolyse, oxydations, états inflammatoires, etc...), sur lesquelles se greffent des épisodes aigus (Hebbel et col. Journal of Clinical Investigation, 2020) (tableau I).

Un domaine essentiel est celui des **douleurs aiguës** ou **chroniques** des patients drépanocytaires. Jusqu'ici, les douleurs sont traitées de manière symptomatique et non spécifiques, souvent par des opiacés. Des recherches de mécanismes spécifiques de senseurs moléculaires et de canaux cellulaires des sens et des **douleurs aiguës ou chroniques**, aux températures extrêmes (froid ou chaud), une hypersensibilité ou une exacerbation douloureuse au toucher, à l'étirement, à la pression (cutanée, osseuse, vasculaire...) à l'hypoxie ou à l'inflammation, toutes ces approches ouvrent de nouvelles perspectives sur des agents potentiels ciblés anti-douleurs, en particulier pour la drépanocytose. De grandes avancées récentes sur ces mécanismes fondamentaux ont été couronnées par le dernier prix Nobel de Médecine en 2021 (*Nobel lectures* de David Julius et d'Arnem Patapoutian sur le site des prix Nobel). Les perspectives d'applications thérapeutiques, qui en découlent à court terme, sont immenses.

Thérapies ciblées de la β -thalassémie

Certaines thérapeutiques ciblées sont communes à la drépanocytose et à la β -thalassémie majeure (Mitapivat, IMR-687, allogreffe, thérapie génique...).

On a amélioré considérablement l'efficacité des **chélateurs du fer**, leur administration et leurs combinaisons en cas de complications par des surcharges en fer, liées aux transfusions ou à l'absorption intestinale accrue du fer. Un inhibiteur de la ferroportine (**VIT-2763**) réduit l'absorption digestive du fer, l'export cellulaire et la circulation du fer. Le **TMPRSS6-LRX** réduit l'absorption du fer par un autre mécanisme⁶.

L'amélioration de l'érythropoïèse par **Luspatercept** (Reblozil[®]) (une injection toutes les 3 semaines) réduit les besoins transfusionnels et stimule la production d'érythropoïétine chez les patients β -thalassémiques.

Conclusion

Les cibles potentielles et les agents thérapeutiques des hémoglobinopathies sévères croissent rapidement grâce aux recherches dynamiques puis aux développements par les compagnies pharmaceutiques et biotechnologiques. Les perspectives d'avenir sont de plus en plus encourageantes pour améliorer le bien-être des patients, réduire la sévérité de ces maladies redoutables et les stopper. Certaines thérapeutiques potentielles, « peu ou pas rentables » mais peu coûteuses doivent être plus rapidement testées avec le soutien de financements publics. Il faut inciter les patients à participer à ces études cliniques (voir l'article de JB Arlet sur les essais thérapeutiques, dans ce numéro de NG). Le coût d'une thérapeutique innovante ne devrait plus être fixé uniquement par les laboratoires pharmaceutiques comme c'est le cas aux USA. Le modèle de réduction du prix des traitements, inauguré avec succès en France en 2016 pour le traitement antiviral de l'hépatite C et mondialement par UNITAID pour les maladies infectieuses les plus mortelles, devrait aussi être adopté pour ces maladies génétiques qui constituent un problème global et maintenant curable de santé publique. Résoudre le problème du **prix équitable des thérapies ciblées des hémoglobinopathies sévères** est un objectif majeur afin d'assurer l'accession de ces avancées au plus grand nombre possible de patients dans le monde. ●

TABLEAU 1.

Médicaments potentiels « ciblant les mécanismes circulaires » de la drépanocytose

- 1/ Compenser les déficits fréquents dus aux métabolismes accrus : **Zinc, vitamines** (A, E, C, D, **acide folique**), Acides Aminés (**glutamine, arginine...**) et autres micronutriments, supplément alimentaire en acides gras ω -3 ... ; voir le New Globinoscope N°4 pour les « aliments qui vous font du bien » ;
- 2/ La diminution modérée du fer (par une alimentation pauvre en fer ou des saignées répétées dans certains cas) diminue la production et la concentration intra-globulaire d'hémoglobine S et par conséquent réduit la formation des fibres d'hémoglobine S, l'hémolyse et améliore l'anémie ;
- 3/ Réduction des oxydations liées à la Xanthine oxydase (Allopurinol) et à d'autres enzymes : superoxyde dysmutase, catalase ;
- 4/ Inhibition de la voie de signalisation NF-kB par la sulfalazine, dexaméthasone et dérivés de l'acide hydroxamique (Didox et Trimedox) ;
- 5/ Inhibition de l'inflammation : Etanercept inhibiteur du TNF, TK-242 inhibiteur de la signalisation TLR4, 17R-RvD1, inhibition de l'interleukine IL1t ;
- 6/ Anticorps anti-complément (anti-C5 et anti-C5aR) ;
- 7/ Lovastatine, protection de l'endothélium ;
- 8/ Trichostatin, inhibition de la désacétylase des histones ;
- 9/ Haptoglobine (IV) pour complexer l'hémoglobine « libre » en excès dans le plasma ;
- 10/ Hemopexine (IV) pour complexer l'hème « libre » en excès dans le plasma ;
- 11/ Inducteurs ou activateurs de l'hème oxygénase ;
- 12/ Oxyde de carbone à faible dose, aux effets bénéfiques multiples ;
- 13/ Agents anti-adhérence cellulaire : héparinoïdes, fluorofucose, anti VCAM-1 et anti ICAM-1 ;
- 14/ IMR-687 qui augmente l'HbF en inhibant sélectivement la phosphodiesterase-9 ; il réduit la falciformation, les vaso-occlusions et l'activation du système immunitaire sans impacter la fertilité, le développement fœtal et les cellules sanguines, contrairement à l'hydroxyurée.

6. levant la répression de la métallo-protéase qui inhibe la synthèse d'hepcidine



Participer à la recherche sur *quel intérêt, quels*

Les patients avec maladies des globules rouges sont de plus en plus rapidement les connaissances sur la maladie pour espérer, dans

La recherche est très encadrée et toutes les données recueillies dans le cadre de la recherche sont rendues anonymes. Ainsi, la nécessaire protection de la vie privée, du secret médical et des données sensibles est préservée.

Plusieurs types de recherche peuvent vous être proposés.

1/ Essais thérapeutiques

Un nouveau traitement ou une nouvelle procédure de soin (exemple, nouvelle façon de poser une perfusion) sont ici testés. Pour ce type de recherche, un document écrit vous expliquant le but de la recherche et un consentement signé est exigé. On ne peut donc jamais réaliser ce type d'étude sans votre avis ou celle de votre famille proche (quand le patient ne peut pas donner son accord). Même quand vous avez signé le document, vous pouvez à tout moment vous rétracter et refuser de poursuivre le traitement. Les essais peuvent être « ouvert » ou contre placebo (dit « en aveugle »). Dans le premier cas, vous connaîtrez le médicament ou la procédure administrés. Dans le second, vous recevrez soit le médicament, soit un comprimé ou une solution injectable en tout point identique au médicament mais sans produit actif : le placebo. Il contient le plus souvent du sucre ou du sel. Le choix entre médicament ou placebo n'est pas décidé par votre médecin mais tiré au sort, au hasard par un ordinateur. Cela permet de ne pas biaiser (fausser) les résultats (en donnant par exemple le médicament aux plus graves ou aux moins graves, aux plus sympathiques...). Souvent votre médecin ne connaît pas non plus le traitement que vous recevez. On parle alors de « double aveugle ».



Cela peut surprendre de se dire qu'on va prendre pendant parfois des mois une substance non active. Quitte à participer, on voudrait souvent avoir le médicament. C'est pourtant le seul moyen d'être sûr de l'efficacité du traitement mais aussi de repérer des effets secondaires. En effet, toute anomalie ressentie par le patient ou apparaissant sur la prise de sang sont notifiées à intervalles réguliers. Ces études contre placebo sont souvent appelées études de phase 2 (peu de malades) et de phase 3 (plus de malades, plus d'hôpitaux, internationales le plus souvent).

D'où vient l'idée de tester une molécule dans ma maladie ?

Le plus souvent cela découle de la recherche *in vitro* sur des cellules de patients, au laboratoire, puis *in vivo* en donnant le médicament ou un placebo à des souris ayant la même maladie que vous. Si on démontre un effet intéressant et peu toxique cela peut déboucher sur le test chez l'homme. Parfois, c'est l'utilisation d'un médicament déjà autorisé dans d'autres maladies

les maladies du globule rouge: *risques pour le malade?*

sollicités pour participer à des recherches. Il est très utile d'y participer car cela permet d'améliorer un délai plus ou moins long, des retombées positives sur la prise en charge des malades.



dont on pense, par son mécanisme d'action, qu'il devrait être très utile dans votre maladie.

Qui choisit de tester cette molécule ?

C'est le médecin du centre où se fait l'étude car il considère le produit comme potentiellement intéressant et utile à ses patients. Cela peut être une étude qu'il coordonne lui-même, soit une participation à celle d'un collègue, soit une étude industrielle d'un laboratoire. Pour ces dernières, le laboratoire qui détient la molécule fait parfois un choix sur les centres qui ont le plus de patients, les plus chevronnés sur la recherche clinique... Cela explique que ces essais ne soient pas forcément disponibles partout.

Les contraintes pour le patient : il faut souvent revenir plus souvent à l'hôpital pour le suivi ou la prise de médicament, réaliser plus d'exams. Bien sûr, des effets secondaires peuvent survenir. Ils sont scrutés de près et enregistrés systématiquement. S'ils sont considérés comme grave, cela fait arrêter le traitement.

Les bénéfices :

En dehors de l'intérêt altruiste de participer à ces études (important car si personne n'y participe, aucun nouveau médicament ne pourra être disponible), participer permet de bénéficier d'une possible innovation avant tout le monde. Il faut savoir que même si un médicament est très efficace, il faut souvent au minimum 5 ans avant que les autres patients bénéficient du traitement.

2/ Les études observationnelles :

Dans ces recherches, aucun traitement ne vous sera administré. Le but est ici de décrire par exemple des aspects de votre maladie ou une des complications (par exemple les conséquences de la COVID-19...). Le plus souvent un consentement signé n'est pas nécessaire pour ce type de recherche. Parfois une information orale ou écrite vous sera remise. Vous pouvez toutefois signaler à votre médecin que vous vous opposez à ce que les données concernant votre suivi soient utilisées à visée de recherche.

3/ La recherche fondamentale

Ce sont des prélèvements (de sang, le plus souvent), qui vous seront demandés. Ils permettront à des chercheurs, au laboratoire, d'étudier tel effet d'un médicament sur vos globules rouges, rechercher telle molécule de découverte récente de votre sang pour voir si elle a un rôle dans votre maladie... Cela peut être aussi des recherches génétiques pour identifier de nouvelles anomalies. Le « don » est dans ce cadre-là assez limité car on prend en général 1 à 4 tubes de sang en plus de ce qui est nécessaire au suivi habituel de votre maladie. Un consentement signé est demandé dans ce type de recherche. Généralement, cette recherche n'a pas de bénéfice direct pour le patient et ne sert pas à mieux le soigner car elle dure généralement plusieurs années. ●

L'ONG *Santé Sud* engagée dans la lutte contre la drépanocytose en Afrique de l'Ouest

Créée en 1984 par un groupe de médecins français, Santé Sud est une ONG de solidarité internationale qui agit pour renforcer durablement les systèmes de santé des pays à faible revenu. Dans les pays d'Afrique, où la prévalence du trait drépanocytaire varie de 10 à 40%, la reconnaissance par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de la drépanocytose comme une priorité de santé publique a fait naître beaucoup d'espoir. Pourtant **la maladie est peu connue des professionnels de santé et des populations** : l'offre de soins est limitée pour son diagnostic et sa prise en charge, notamment dans les zones rurales. Par ailleurs, les frais liés au diagnostic et à la prise en charge de la maladie sont à la charge des patients. Depuis 2018, avec le soutien de la Direction de la Coopération Internationale de Monaco et de l'Agence Française de Développement, Santé Sud conduit un projet de grande ampleur pour lutter contre la drépanocytose au Mali et en Mauritanie, deux pays où l'accès aux soins de santé est dégradé.

1/ Sensibilisation de la population

Santé Sud soutient et accompagne les associations locales représentant les personnes drépanocytaires dans leurs activités pour mieux faire connaître la drépanocytose auprès des populations dans les marchés, autour des lieux de culte, dans les écoles... L'objectif est d'accroître la connaissance de la maladie et son mode de transmission, d'encourager le dépistage, et de communiquer sur les conduites à adopter pour que les malades de la drépanocytose vivent mieux avec leur maladie. Un autre enjeu majeur est de réduire la stigmatisation dont sont victimes les drépanocytaires.

Chronologique des interventions de Santé Sud sur la drépanocytose :

2008

NIGER : Renforcement du Centre National de Référence de la Drépanocytose (CNRD) à Niamey.

2008-2013

MALI : Renforcement du Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD) à Bamako et formation de médecins exerçant en zone rurale au diagnostic et à la prise en charge de la drépanocytose.

« Il y a beaucoup de changements grâce à la sensibilisation. Beaucoup de membres de ma famille sont allés faire le dépistage. On arrive à mieux gérer la maladie grâce à une meilleure connaissance des 10 règles d'or. »

Mariam SY, mère d'un enfant drépanocytaire.

2/ Renforcement des associations de patients drépanocytaires

Santé Sud accompagne ces associations pour renforcer leur organisation et leurs capacités de plaidoyer auprès des autorités. L'objectif est de faire valoir les intérêts et les droits des patients drépanocytaires dans des pays où la prise en charge de la maladie (médicaments, consultations) repose pour beaucoup sur les familles. Pour alimenter ce plaidoyer, une enquête de prévalence va être conduite en 2022 dans les deux pays.



SÉNÉGAL

Dr Emmanuelle Bernit

PRATICIEN HOSPITALIER EN MÉDECINE INTERNE
UNITÉ TRANSVERSALE DE LA DRÉPANOCYTOSE
CHU GUADELOUPE-PÔLE PARENTS-ENFANTS

« Pour que notre action prenne une véritable ampleur, il est indispensable que la drépanocytose soit reconnue comme une priorité de santé publique! »

Mariam Wane,
Présidente de l'ADSM.



2012

SÉNÉGAL : Accompagnement de l'élaboration du projet de service de l'unité de soins ambulatoires pour enfants et adolescents drépanocytaires du Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer à Dakar.



MAURITANIE

2012

MAURITANIE : Accompagnement de l'association de soutien aux drépanocytaires de Mauritanie (ASDM) à la réalisation d'une enquête épidémiologique des hémoglobinopathies chez les femmes en consultation prénatale à Nouakchott, Sebkhia et Teyarett

3/ Renforcement des capacités des professionnels de santé

La maladie étant peu connue des personnels de santé, Santé Sud travaille avec les universités pour que la drépanocytose soit intégrée dans le cursus des médecins, des sages-femmes et des infirmières. Nous constituons également des réseaux de professionnels, exerçant dans des structures de santé situées dans des zones de forte prévalence, que nous formons au diagnostic et à la prise en charge de la drépanocytose à travers des actions de formation continue.

En novembre 2021, deux expertes Santé Sud, Dr E. Bernit et Mme M-J. Moinier, ont mené une formation itinérante dans 5 régions de Mauritanie sur 3 semaines et 730 km, permettant ainsi à 47 professionnels de santé et 5 équipes de techniciens de laboratoire hospitalier de renforcer leurs compétences. ●

« Grâce à cette formation, en 1 mois j'ai déjà pu repérer plusieurs enfants qui présentent des symptômes de la drépanocytose et qui vont se faire tester. Par ailleurs il nous est proposé un webinaire mensuel qui permet de garder le lien et d'échanger sur des cas cliniques. C'est une formation qui s'inscrit dans la durée. »

Dr Abderrahmane Mohamed,
d'un centre de santé de la région du Brakna en Mauritanie.

**Santé Sud
a besoin de vous !**

L'action de Santé Sud n'est possible que grâce à la générosité de ses donateurs. Vous pouvez faire un don en ligne sur notre site internet <https://new.santesud.org/>

Nous suivre sur les réseaux et relayer nos informations c'est aussi nous soutenir

La Fondation Santé des Etudiants de France (FSEF) *d'hier à aujourd'hui*

La FSEF a été fondée en 1923 à l'initiative de l'Union Nationale des Etudiants de France (UNEF) pour faire face à la tuberculose et au problème d'éviction scolaire imposée par sa contagiosité. Le premier établissement de soin ouvre dans le massif montagneux de la Chartreuse (Isère) en 1933, le concept de « soin-études » apparaît alors et ce modèle a été reproduit ensuite dans un réseau d'établissement. Au sein de ces établissements, sont pris en charge des adolescents et des jeunes adultes atteints de maladies chroniques ou porteurs de handicap tout en leur permettant de reprendre ou de poursuivre leurs études et de pouvoir ensuite s'insérer dans la vie active sociale et professionnelle. On compte aujourd'hui en France métropolitaine :

- **13 cliniques sanitaires**
- **13 structures médico-sociales**
- **1800 lits et places en psychiatrie et en soins de suite et réadaptation**
- **320 personnels de l'éducation nationale**
- **2700 salariés**

Le soin-études fait partie de l'histoire et des valeurs de la Fondation, il constitue sa véritable spécificité.

Les cours sont assurés au sein de chaque clinique, dans des locaux individualisés et identifiés, par des personnels enseignants mis à disposition par l'éducation nationale. Cette annexe pédagogique est rattachée à un lycée publique du secteur. Le projet pédagogique est déterminé pour chaque patient autour d'un projet personnalisé. Chaque patient a un professeur tuteur.

Éléments clés d'une alliance thérapeutique, les études font partie intégrante du projet thérapeutique, et participent à la reconstruction d'une identité adolescente que l'isolement social dû à la maladie a fait perdre aux jeunes. Le lien avec cette identité scolaire, constituante de leur propre identité, leur redonne une estime de soi, la capacité de se penser et de se projeter dans l'avenir ; ce qui est fondamental dans cette tranche d'âge.

Les missions de la fondation :

- Développer la prise en charge en psychiatrie ou en soins de suite de réadaptation en partenariat avec l'éducation nationale des patients atteints : de troubles psychiques sévères, d'affections du système nerveux, de l'appareil locomoteur (MPR), de troubles métaboliques et nutritionnels, des maladies chroniques telles que SURCHARGE PONDERALE, diabète et drépanocytose (médecine de l'adolescent) ;
- Favoriser l'accès à la citoyenneté et l'ensemble des droits attachés aux patients ;
- Participer à la recherche clinique et épidémiologique en partenariat avec les universités et les instituts de recherche. ●

LES
ETABLISSEMENTS
DE LA FONDATION
liste disponible
sur le site

fsef.net



FSEF

CONDITIONS D'ADMISSION



Les conditions d'admission se font exclusivement sur indication médicale et nécessitent que le médecin qui vous suit ou suit votre enfant nous adresse les informations médicales nécessaires. En complément, compte tenu de l'activité soins études, des informations scolaires ou universitaires vous seront également demandées. Les demandes d'admission sont à adresser au médecin du service dans lequel vous sollicitez une place. Votre demande sera étudiée par la commission d'admission réunissant plusieurs professionnels, elle pourra aussi vous proposer une ou plusieurs consultations de pré-admission avec l'équipe médicale et enseignante.

Vrai/faux en conseil génétique

Le conseil génétique consiste à donner des directives aux parents souhaitant fonder une famille alors qu'ils forment un couple à risque de maladie génétique grave dans leur descendance.

FAUX

Le conseil génétique consiste à fournir aux futurs parents tous les éléments d'information actualisés dont ils peuvent avoir besoin pour exercer leur choix vis-à-vis de la grossesse présente ou à venir. Dans tous les cas, le conseil génétique sollicite une décision parentale éclairée et doit d'emblée l'exprimer en début de consultation. Les questions doivent être sollicitées et les réponses adaptées à tous les niveaux de compréhension des parents, sans limite de temps et sans quitter le mode de la discussion qui permet de revoir les éléments peu ou mal compris. Au final, le conseil génétique va accompagner la prise de décision parentale en prenant en compte si besoin les difficultés psychologiques, d'où la présence souhaitable d'un(e) psychologue lors de la consultation.

Pour les maladies génétiques du globule rouge, le diagnostic prénatal nécessite un prélèvement intra-utérin pour étudier l'ADN du fœtus.

VRAI

Il est vrai que de l'ADN du fœtus est présent dans le sang maternel tout au long de la grossesse et disparaît tout de suite après l'accouchement. Ce phénomène est utilisé pour dépister, à partir du sang de la femme enceinte, les enfants Rhésus positifs avant la fin de grossesse chez les femmes Rhésus négatif qui ont le risque d'immunisation et d'accident anémique grave chez leurs futurs nouveau-nés. Cela fonctionne aussi pour dépister les fœtus porteurs de chromosome manquants ou en trop (Trisomie 21). Pour la drépanocytose et la thalassémie, des essais sont en cours mais pas encore assez satisfaisants pour changer de méthode de diagnostic prénatal.

Le risque de perte fœtale, lié aux techniques de prélèvement intra-utérin s'établit à environ 1% quand il s'agit d'un prélèvement de villosité choriale à 12 semaines d'aménorrhée (SA), et de 0.5% quand il s'agit d'un prélèvement de liquide amniotique (amniocentèse) à 17 SA

VRAI

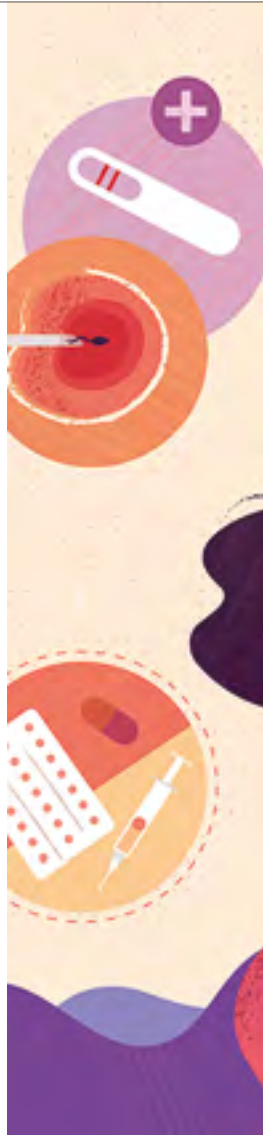
Ce risque qui peut sembler faible aux yeux des soignants, reste un point crucial pour beaucoup de couples. Cela étant dit, le risque de fausse-couche spontanée reste important dans les premiers trois mois de la grossesse. On considère que le prélèvement est en cause que lorsque l'accident survient dans les suites immédiates (24h) du geste.

Pour dépister chez les parents les traits drépanocytose ou thalassémie, la seule électrophorèse de l'hémoglobine suffit.

FAUX

La seule étude « électrophorèse de l'hémoglobine » ne suffit pas pour plusieurs raisons :

- 1) De multiples variations génétiques de l'hémoglobine, bien que de natures différentes, peuvent donner le même résultat avec cette technique de diagnostic. Il faut donc compléter par d'autres tests, avant d'affirmer la présence d'une hémoglobine S par exemple. Pour cette raison il est préférable que le médecin prescrive une « étude de l'hémoglobine » et non une « électrophorèse de l'hémoglobine » afin que le laboratoire puisse compléter le diagnostic.
- 2) Le diagnostic des thalassémies nécessite de confronter les résultats de la numération sanguine (NFS), de la ferritine et de l'étude de l'hémoglobine (EHB), avec mesure des % des hémoglobines A2 et F. En pratique il faut prescrire systématiquement NFS, Ferritine, EHB pour le dépistage des hémoglobinopathies.





UNITÉ DES MALADIES GÉNÉTIQUES DU GLOBULE ROUGE ; MÉDECINE INTERNE ; HÔPITAL HENRI MONDOR ; AP-HP ; EQUIPE 2 U955 INSERM ; COORDONNATEUR DU CENTRE DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES : SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES MAJEURS ; ANIMATEUR DE LA FILIÈRE MCGRE

Pour les couples ayant un risque de donner naissance à une des maladies génétiques du globule rouge, toutes les demandes de diagnostic prénatal sont considérées comme médicalement justifiées.

FAUX

Les lois de bioéthique successives affirment que tout diagnostic prénatal susceptible d'aboutir à une demande d'interruption de grossesse pour motif médical, ne doit concerner que le risque d'une maladie d'une particulière gravité et non régulièrement curable sur des bases scientifiques actualisées.

Il existe une forme de procréation médicalement assistée (PMA) qui s'appelle Diagnostic Pré-Implantatoire (DPI) et permet une sélection génétique in vitro des embryons indemnes des maladies génétiques dont les parents sont porteurs sains bien identifiés, avant ré-implantation intra-utérine.

VRAI

Depuis plus de 10 ans cette technique existe et se présente comme une alternative au diagnostic prénatal (DPN). Elle peut s'inscrire dans la prise en charge de couples candidats à la PMA pour infécondité et par ailleurs sous réserve que la réserve ovarienne (richesse des ovaires en ovocytes potentiels) soit bonne, ce qui est variable avec les femmes et dépend beaucoup de leur âge : a priori la limite est à 36 ans. Il y a encore peu de centres de DPI et la liste d'attente dépasse souvent un an. Il arrive souvent qu'une grossesse survienne naturellement au cours de cette attente.

Quand un couple à risque pour la drépanocytose (Deux parents porteurs du trait S et non-malades) a eu un premier enfant en bonne santé, le risque que la grossesse suivante puisse donner naissance à un enfant malade devient plus important.

FAUX

Le risque qu'un enfant naisse malade pour un tel couple est le même à chaque grossesse : tout est possible à chaque grossesse de la même façon, que ce soit la première ou pas.

De façon régulière, le diagnostic prénatal d'une maladie génétique nécessite une analyse génétique ciblée de l'ADN des deux parents.

VRAI

À cela deux raisons : 1) les mutations en cause doivent être avérées par une étude génétique directe au niveau du(ou des) gène(s) correspondant(s) à la maladie. 2) La nature réellement fœtale du prélèvement effectué pour un diagnostic prénatal doit être assurée par la présence simultanée de marqueurs génétiques paternels et maternels.

Quand dans un couple, un des membres est connu pour être porteur d'un trait drépanocytaire ou thalassémique, il n'est pas nécessaire de tester l'autre membre du couple s'il est d'origine Nord-européenne.

FAUX

Aucune population n'est exempte de ces traits et de plus d'autres mutations de l'hémoglobine, comme les traits D Punjab, Lepore ou E sont davantage présents dans ces populations et comportent un risque de donner en association avec le trait S ou thalassémie une forme majeure de ces maladies.

Drépadom,

un parcours de soins innovant

Interview du Pr Pablo Bartolucci, Responsable du centre de référence coordinateur des maladies génétiques du globule rouge et de Christian Kassassey, urgentiste au Service d'Accueil des Urgences, CHU Henri Mondor, Créteil.

Qu'est-ce que Drépadom ?

Drépadom est un parcours de soins innovant adressé aux patients drépanocytaires en Crises Vaso-Occlusives (CVO) à faible risque de Syndrome Thoracique Aigu (STA). Il permet la gestion des CVO, manifestation principale de la drépanocytose, **à domicile**.

Drépadom répond à un besoin exprimé par les patients car l'hospitalisation est vécue comme une expérience douloureuse et à un besoin exprimé par les médecins hospitaliers : tous les jours et notamment aux urgences, il y a un manque de lits. Drépadom satisfait les patients et soulage les médecins.

Comment est né Drépadom ?

L'idée de Drépadom est ancienne. Cela a commencé par une étude de 2016 (Bartolucci eBiomed 2016) qui a permis de déterminer un score de risque de STA pour les patients en CVO. Ce score a une excellente valeur prédictive négative. Cela signifie que lorsque le score donne un risque négatif,

il n'y a pratiquement pas de survenue de STA. Lorsque le COVID est arrivé, mettre en place Drépadom est devenu une évidence. Ce parcours de soins innovant répondait à plusieurs problématiques : traiter la CVO et soulager la douleur des patients, éviter une contamination au COVID-19 et contribuer à renforcer la sécurité des patients.

Dans un premier temps, seule une hotline destinée à répondre aux questions des patients en crise a été ouverte. Dans un second temps, Drépadom a été mis en place. Tout le savoir-faire et le réseau étaient déjà connus : les prestataires

de santé à domicile (PSAD), les médecins, les infirmières coordinatrices, les prestataires d'oxygène à domicile etc. Grâce aux facilités administratives liées à la crise sanitaire, en 15 jours, Drépadom fonctionnait.

Combien de patients sont entrés dans ce parcours de soins ?

De fin mars à juin 2020, 2000 appels ont été gérés et l'orientation des malades, à domicile ou à l'hôpital a reposé sur l'utilisation du score précédemment validé. Quarante-vingt malades, pour certains assez sévères, ont été pris en charge à domicile. Cela s'est arrêté à la fin de la première vague du COVID-19.

Quels ont été les retours des patients ?

Le point de vue des patients, questionné via une enquête de satisfaction, a été dithyrambique. Beaucoup de patients ont demandé la pérennisation de ce système de prise en charge. Nous, professionnels de santé étions déjà convaincus et nous avons donc travaillé à la réactivation de ce parcours de soins sur un mode pérenne.

Comment Drépadom a pu être réactivé après le COVID-19 ?

En juin 2020, Drépadom a été présenté à l'appel à projet de l'APH¹ visant à **soutenir les projets et initiatives ayant vu le jour notamment durant la crise Covid-19**. Ce projet a été retenu, ce qui a permis de rémunérer la cellule de coordination et les astreintes médicales. Durant la première vague de COVID tout le monde était concentré sur la gestion du COVID, SANS compter les heures, mais le système ne pouvait pas continuer



Le STA est la première cause de décès au cours d'une hospitalisation.

Les études prospectives de la drépanocytose montrent que dans la très grande majorité des cas, le STA survient 3 jours après l'arrivée aux urgences pour une CVO.

1) Appui aux Projets pour le Renforcement du Sens - APRES



sur ce mode. Il fallait qu'il fonctionne avec moins de personnels et éventuellement plus de malades, ce qui demandait une procédure et un algorithme décisionnel précis. J'ai demandé un budget à la hauteur pour que les partenaires aient envie de participer à ce projet. Obtenir l'appel d'offre et mettre en place le système de sécurité a pris 6 mois. Et ainsi Drépadom était prêt à entrer dans sa deuxième phase.

Du côté de la prise en charge des patients, quels ont été les changements ?

Dorénavant, le patient passe forcément par le service des urgences. Il peut alors intégrer Drépadom de deux manières différentes :

- Lorsqu'il est accueilli aux urgences de l'hôpital Henri Mondor, les urgentistes, formés aux scores (calcul du score par une évaluation clinique et trois paramètres biologiques), établissent son risque de STA. S'il est bas et que les urgentistes ont l'assurance suffisante que les soins peuvent être faits à domicile, le patient intègre Drépadom.
- Après une hospitalisation décidée par les urgences : si à J3, le malade ne s'est pas aggravé, il y a peu de risque d'aggravation et donc Drépadom

permet une sortie précoce vers le domicile pour la poursuite des soins. Ce dispositif est également proposé par l'hôpital Avicenne, l'hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP) et le Centre hospitalier sud francilien (CHSF). Ces deux dispositifs de sortie ont concerné plus de 100 personnes et sont répartis de manière équilibrée.

Quels ont été les freins réglementaires ?

Pour mettre en place les conditions de sécurité satisfaisantes, nous nous sommes inspirés des systèmes de sécurité mis en place dans l'aéronautique avec une « triplification » des systèmes de sécurité.

L'infirmière coordinatrice de Drépadom appelle tous les jours :

- Les malades pour s'assurer de leur santé. Si elle relève un problème alors elle passe le relais au médecin d'astreinte, de 9h à 21h (en dehors de cette plage horaire, le patient est renvoyé vers le SAMU). Selon un algorithme décisionnel qui correspond à certaines constantes et à l'expertise clinique du médecin, différents niveaux d'intervention sont envisagés;
- L'infirmière coordinatrice des PSAD. En cas de problème chez le patient, elle contacte le médecin expert et les infirmières à domicile. →

En parallèle, l'application Link4Life permet une communication entre le médecin expert et les infirmières à domicile. Dans cette application, les infirmières notent toutes les constantes du patient, déterminées par Drépadom. En fonction des constantes il y a des alertes. Le niveau 2 d'alerte, par exemple, conduit à l'envoi d'une notification au médecin d'astreinte qui va ensuite devoir évaluer l'état du patient. En niveau 3, le patient doit être envoyé à l'hôpital et l'infirmier peut, de lui-même, contacter le SAMU s'il ne parvient pas à contacter le médecin d'astreinte. Enfin un système de tchat dans l'application, permet un dialogue entre les infirmières et le médecin pour chaque patient.

Les impératifs de Drépadom :

- le patient doit être joignable à n'importe quel moment
- Il faut un réseau de pharmacien qui accepte de délivrer de la morphine sur l'Ile-de-France
- un réseau d'infirmières excellent piloté par un PSAD
- tout le nécessaire médical doit être au domicile du patient 4h maximum après sa sortie de l'hôpital
- une parfaite coordination entre les urgences et le centre de référence ou de compétence

Est-il envisageable que ce mode de prise en charge soit étendu au niveau national ?

Aujourd'hui, Drépadom fonctionne sur 4 hôpitaux : Mondor, Avicenne, le CHSF et l'HEGP. Pour l'étendre au niveau national, au-delà de la formation des urgentistes, la difficulté est de l'ordre des moyens. Ce parcours a été possible à l'hôpital Henri Mondor grâce aux moyens supplémentaires accordés ●

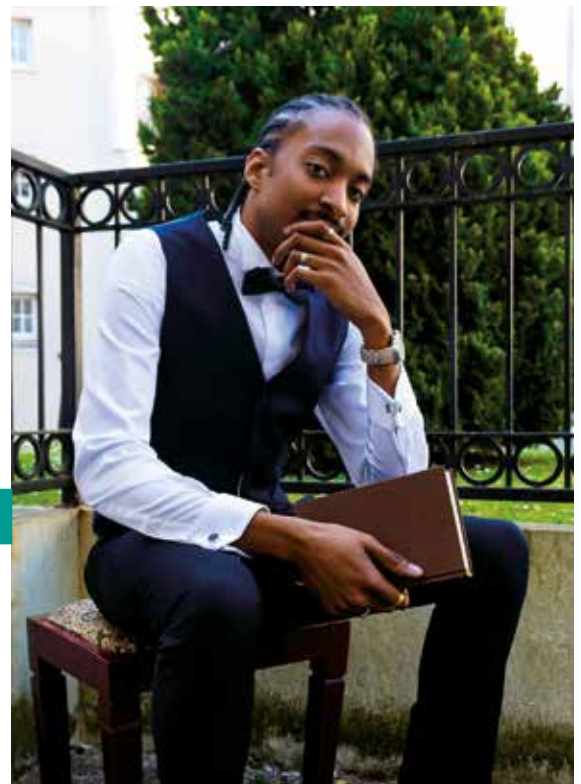
TÉMOIGNAGE D'UN PATIENT

Gaël, 26 ans, drépanocytose SS

Pouvez-vous me raconter comment s'est passée votre première prise en charge par Drépadom et notamment votre sortie précoce ?

Lors d'une hospitalisation pour CVO, au Service d'Aval d'Urgence, un membre du personnel m'a parlé de Drépadom et j'ai accepté d'entrer dans ce parcours de soins. Ensuite, c'est au sein du service du Professeur Bartolucci que le processus m'a été expliqué plus précisément. Il faut dire que depuis le Covid, j'avais déjà une expérience des soins à domicile puisque mes saignées avaient lieu à domicile. En termes logistiques, avant même l'arrivée au domicile, les différents prestataires travaillant pour Drépadom, vous appellent

pour préparer la livraison des différents médicaments, boîtier de perfusion (per perfusion, oxygène transfusion) et matériel médical. Le but est que l'infirmière puisse tout avoir à domicile lorsqu'elle arrive afin d'assurer la prise en charge de la douleur du patient via les antalgiques. Tout est pensé pour que le patient ne soit pas sollicité alors qu'il est hyperalgique. L'infirmière qui passe à domicile est connectée via l'application Link4Life. Le passage de l'infirmière a lieu deux fois par jour minimum et le médecin ou l'infirmière coordinatrice appelle une fois par jour. Pour cette première expérience, 4 jours après la crise on m'a retiré les perfusions et baissé ma dose d'antalgique.



Quel regard portez-vous sur ce système de soin ?

Drépadom est un merveilleux processus, finir l'hospitalisation chez soi agit énormément sur le moral du patient et la gestion de la fin de la crise. A domicile, l'ambiance n'est pas la même qu'à l'hôpital, les conditions sont plus agréables : on a une meilleure alimentation, on peut avoir une livraison des repas à domicile. J'ai bénéficié une seconde fois de Drépadom et j'ai constaté que le processus s'est encore amélioré. J'ai même pu demander à avoir les infirmières qui me faisaient les saignées.



REJOIGNEZ NOUS, DEVENEZ DONNEUR.



PARTAGEZ VOTRE POUVOIR,
DONNEZ VOTRE SANG !

RENDEZ-VOUS
SUR NOTRE SITE



dondesang.efs.sante.fr

0 800 109 900

Service & appel
gratuits

Dépistage de *la sphérocytose héréditaire*

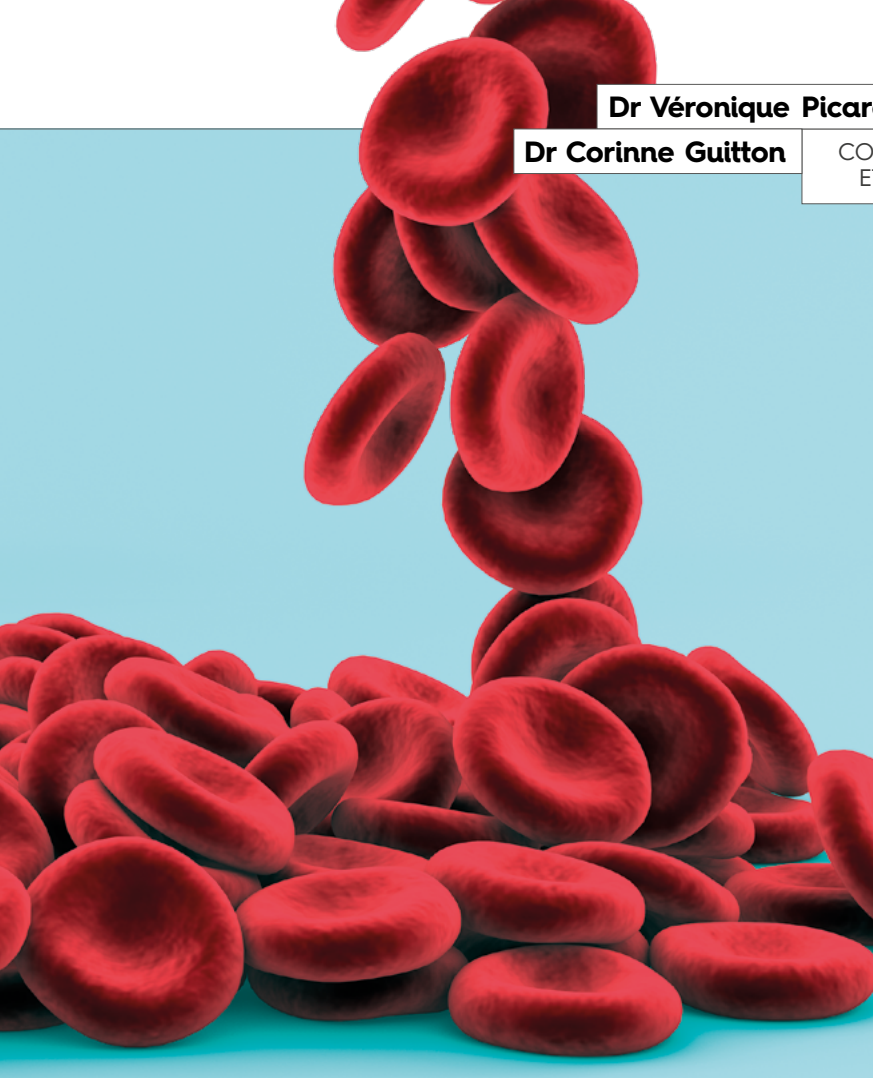
La sphérocytose héréditaire, aussi appelée maladie de Minkowski Chauffard, est une anomalie des globules rouges d'origine génétique entraînant une anémie hémolytique chronique.



Elle est due à une anomalie constitutionnelle de la membrane du globule rouge, qui prend alors une forme sphérique, entraînant une fragilité de la cellule et une diminution de sa durée de vie. C'est l'hémolyse chronique la plus fréquente en Europe et en Amérique du Nord avec une incidence de 1/5000 à 1/2000 naissances. Sa transmission est majoritairement autosomique dominante, la pathologie est alors connue dans la famille, néanmoins, l'absence d'histoire familiale, correspondant soit à des formes *de novo* ou de rares formes récessives, n'est pas rare.

La sphérocytose héréditaire est évoquée devant un tableau typique d'hémolyse chronique associant ictère (jaunisse), anémie modérée régénérative et splénomégalie (rate augmentée de volume). Dans la majorité des cas (70%), il existe des antécédents familiaux, à rechercher à l'interrogatoire : notion de cholécystectomie, splénomégalie ou splénectomie, transfusion ou ictère néonatal. La présentation la plus fréquente (60% des cas) est celle d'une forme modérée, relativement bien tolérée, avec un taux d'hémoglobine (Hb) entre 8 et 11 g/dL et de réticulocytes > à 6%, la splénomégalie s'installe dans l'enfance et est présente chez 75 à 90% des adultes. Dans environ 20% des cas, il s'agit d'une

forme mineure, qui peut passer inaperçue, du fait d'une hémolyse compensée, avec des taux d'Hb entre 11 et 15 g/dL et des réticulocytes entre 3 et 6 % sans splénomégalie ou très discrète. Enfin, dans environ 10% des cas, on observe une anémie sévère avec un taux d'Hb entre 6 et 8 g/dL et des réticulocytes > à 10%. Certaines complications peuvent révéler le diagnostic ou survenir au cours de l'évolution comme anémie sévère arégénérative au décours d'une infection virale, surtout en cas d'infection par le Parvovirus B19, ou encore une lithiase vésiculaire (calculs dans les voies biliaires) ou une cholangite (inflammation des voies biliaires). Les lithiases apparaissent classiquement entre 5 et 15 ans et l'existence d'un syndrome de Gilbert accroît ce risque. La splénomégalie est aussi un mode de révélation, en particulier chez l'adulte. Chez le nouveau-né atteint, le taux d'Hb est généralement normal à la naissance. Le plus souvent, un ictère précoce survient avant le 2^{ème} jour de vie, témoignant de l'hémolyse. Une transfusion ponctuelle peut être nécessaire au cours des 6-8 premières semaines de vie, l'évolution est habituellement favorable. Le diagnostic biologique est fondé sur l'hémogramme (ou numération formule sanguine) couplé à un examen de la morphologie du globule rouge sur frottis (recherche de



Dr Véronique Picard

Dr Corinne Guitton

LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE, CHU BICÊTRE,
LE KREMLIN BICÊTRE ET FILIÈRE MCGRE

COORDONNATRICE DU CENTRE DE RÉFÉRENCE ADULTE
ET ENFANT DU KREMLIN-BICÊTRE (SITE CONSTITUTIF)

sphérocytes) et au taux de réticulocytes, indispensable. Il met habituellement en évidence une anémie modérée, normocytaire, normochrome (avec une CCMH parfois élevée) régénérative. Les marqueurs biochimiques : haptoglobine constamment diminuée, bilirubine libre (ou indirecte) et LDH augmentés, confirment le caractère hémolytique de l'anémie. Ensuite, les tests spécialisés sont prescrits en fonction du contexte. Les tests manuels (test de résistance osmotique...) sont maintenant remplacés par un dépistage plus simple et plus performant : le test EMA (pour 5'éosine maléimide), examen utilisant la cytométrie en flux pour mettre en évidence une diminution de la liaison de l'EMA à une protéine membranaire, la bande 3. Lorsque la pathologie est bien identifiée dans la famille, le test EMA est recommandé comme examen de dépistage ou confirmation. Il sera typiquement diminué, ce qui permet de porter le diagnostic si les résultats de l'hémoGRAMME (anémie régénérative) et du frottis sanguin (présence de sphérocytes) sont concordants. Si la présentation est atypique ou lorsqu'il n'y a pas d'antécédent connue dans la famille, le diagnostic d'une hémolyse chronique nécessite une étude plus complète incluant le test EMA et l'ektacytométrie, qui reste une technique de référence. Cela permet

le diagnostic différentiel d'autres pathologies de la membrane du globule rouge (elliptocytose, ovalocytose, stomatocytose, dysérythropoïèse), dont la prise en charge sera différente.

Les gènes codant pour les protéines impliquées dans la sphérocytose héréditaire sont connus, ils codent pour 5 protéines membranaires : spectrine alpha et beta, ankyrine, bande 3 et protéine 4.2. Grâce aux évolutions technologiques, le diagnostic moléculaire est possible depuis quelques années. Néanmoins, ses indications sont limitées en pratique clinique à cause de mutations majoritairement privées et de la multiplicité des génotypes en cause, qui peuvent impliquer plusieurs gènes. Dans tous les cas, il intervient après les examens phénotypiques, nécessaires pour interpréter les résultats de génétique. Le diagnostic de la sphérocytose héréditaire reste donc d'abord fondé sur le phénotype clinique et biologique.

Le traitement de la sphérocytose héréditaire repose sur une supplémentation en folates dans les formes sévères et modérées et des transfusions ponctuelles de concentrés érythrocytaires. La rate constituant le site de destruction privilégié des sphérocytes, la splénectomie permet une augmentation significative du taux d'Hb et une diminution de l'hémolyse. Son indication dépend de l'importance de l'anémie et de sa tolérance clinique (asthénie marquée, fatigabilité, splénomégalie douloureuse ou icète marqué...). Elle est discutée au cas par cas, en effet, elle entraîne un risque infectieux particulièrement élevé chez les enfants de moins de 5 ans et lors des deux premières années suivant la splénectomie. Ce risque est limité par l'antibiothérapie prophylactique post opératoire systématique, les vaccinations anti-pneumococcique, méningococcique et Haemophilus et l'éducation des patients et de leur famille mais il persiste toute la vie. La splénectomie augmenterait également la survenue d'accidents thromboemboliques à long terme. ●

Depuis
juillet 2021,
des éléments plus détaillés
concernant cette pathologie sont
accessibles en ligne sur le site de la HAS:
*Protocole National de Diagnostic de Soins (PNDS)
'Sphérocytose héréditaire et autres anémies
hémolytiques par anomalies
de la membrane érythrocytaire.'*





KARUKERARES

La plateforme de coordination des maladies rares de la Guadeloupe

Depuis Février 2021, KARUKERARES, la plateforme de coordination des maladies rares de la Guadeloupe, nouveau service du CHU de la Guadeloupe, a pour vocation d'améliorer les parcours des personnes touchées par une maladie rare.

Les maladies rares sont souvent des pathologies sévères et chroniques. Dans la moitié des cas, elles entraînent un déficit moteur, sensoriel ou intellectuel. Elles affectent toujours considérablement la qualité de vie des personnes malades et celle de leur famille. Avec 3 millions de français touchés et 400 millions de personnes à l'échelle de la planète, les maladies rares constituent un enjeu majeur de santé publique. Le diagnostic comme la prise en charge thérapeutique des maladies rares sont souvent complexes et nécessitent une organisation médico-sociale spécifique. En France, une action politique volontariste largement portée par les associations de patients a permis la mise en place d'une organisation structurée pour favoriser la prise en charge des patients atteints de maladies rares. Deux plans nationaux successifs ont ainsi permis de mettre en place les CRM, les CCMR puis les filières de santé maladies rares (FSMR). Un 3ème Plan national maladies rares est actuellement en cours. Son ambition majeure est de développer

la capacité d'établir un diagnostic rapide pour chaque patient atteint d'une maladie rare et d'offrir en conséquence une prise en charge adaptée à chaque situation.

En réponse au contexte de difficultés plus aiguës de la prise en charge des maladies rares Outre-Mer, l'action 7.4 du PNMR3 a prévu la création de 4 plateformes de coordination. Une dans chacun des DROM. Une plateforme de coordination Outre-mer est un guichet unique qui a pour objet d'orienter les patients atteints d'une maladie rare (avec ou sans diagnostic) prioritairement sur demande du médecin traitant mais aussi à l'initiative de la famille. La mise en place de ces structures doit permettre de coordonner au mieux la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients atteints d'une maladie rare. Leur action vise à réduire l'errance diagnostique (voir encadré) et faciliter le parcours de soin des personnes malades en facilitant la mise en lien avec les professionnels experts. KARUKERARES est la Plateforme de coordination des maladies rares de la Guadeloupe.





L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE

correspond au délai qui s'écoule entre la première consultation médicale et l'obtention d'un diagnostic. Actuellement seule 1 personne sur 2 atteinte d'une maladie rare dispose d'un diagnostic précis - un diagnostic qui pour plus d'un quart des patients met en moyenne 5 ans à être posé.

(aide au diagnostic et à la prise en soin). Prochainement, la plateforme permettra aussi de bénéficier du développement de l'innovation en offrant un accès à la télémedecine télé-expertise et téléconsultations).

Développer l'offre de soins et l'accès à l'expertise maladies rares

Les CCMR comme les CRMR rassemblent des équipes hospitalières hautement spécialisées ayant une expertise avérée pour une maladie rare – ou un groupe de maladies rares.

Les CCMR assurent une prise en charge de proximité dans leur bassin de population. La Guadeloupe compte relativement peu de centres experts maladies rares (1 CRMR, 17 CCMR). Toutes les expertises relatives aux maladies rares ne sont pas représentées localement ni même à l'échelle régionale (en incluant les centres experts de la Martinique et de la Guyane).

Une ambition prioritaire de KARUKERARES est de favoriser le développement de l'expertise maladies rares localement. En soutenant en premier lieu les centres experts du département dans leurs activités mais aussi en favorisant la création de nouveaux centres. →

LEXIQUE

DROM

Guadeloupe, Martinique, Guyane, Réunion/Mayotte

CRMR

Centres de référence maladies rares

CCMR

Centres de compétence maladies rares

PNMR3

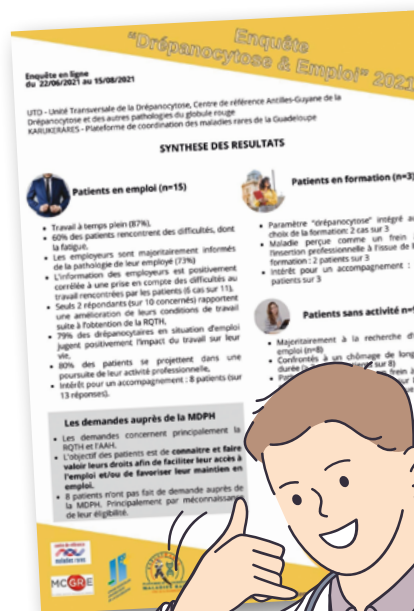
Plan national maladies rares 3

Devenir un acteur central de la coordination du parcours de soins des patients atteints de maladies rares

Dans le cadre de ses missions et activités, la plateforme KARUKERARES tisse des liens avec les autres DROM mais aussi avec l'Hexagone. Il s'agit de constituer un réseau professionnel pluridisciplinaire (santé, médico-social, associations de patients) en support de ses missions. En pratique, la plateforme offre plusieurs types de services. Elle est ouverte aux patients, à leur famille ainsi qu'aux professionnels. Elle propose de l'information, une orientation vers une prise en charge médicale ou psycho/sociale mais aussi de l'expertise

Soutenir et accompagner les centres experts maladies rares locaux : une enquête sur la drépanocytose

Malgré sa fréquence aux Antilles (1/499 naissances en Outre-mer contre 1/1736 en France en général), la drépanocytose répond à la définition européenne de maladie rare (moins d'une personne sur 2000 touchée). L'Unité transversale de la drépanocytose du CHU de la Guadeloupe – UTD - porte le seul centre de référence maladies rares de notre département : le Centre de Référence Antilles-Guyane des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge. En 2021, à l'occasion de la journée mondiale de lutte contre la drépanocytose, KARUKERARES s'est associée au Centre de Référence Antilles-Guyane pour la mise en œuvre d'un programme de manifestations. Nous avons particulièrement collaboré à l'organisation d'un webinaire intitulé « Construire son parcours professionnel avec la drépanocytose : entre choix professionnels et réalité médicale ». Témoins des impacts de la maladie sur la vie socio-professionnelle des personnes touchées, les professionnels du Centre de Référence avaient à cœur de proposer aux patients une opportunité de partager des expériences, de s'informer mais aussi de sortir de l'isolement. Associations de patients, patients-témoins, et représentants institutionnels (organisme de placement spécialisé cap emploi, maison départementale des personnes handicapées, pôle emploi) se sont mobilisés à cette occasion. En prolongement du webinaire, une enquête a été lancée auprès des patients drépanocytaires en âge de travailler pour évaluer l'impact de la pathologie drépanocyttaire sur leur situation professionnelle. L'objectif principal de



l'enquête était de répertorier et de caractériser les problématiques rencontrées par les personnes drépanocytaires aussi bien en termes d'accès à l'emploi qu'en termes de maintien ou de retour à l'activité. Il s'agissait d'abord d'identifier des freins et des difficultés mais aussi de décrire les conditions d'emploi et de mieux appréhender la relation à l'emploi des personnes drépanocytaires. Trente patients du Centre de référence ont répondu à l'enquête en ligne entre les mois de Juin et Août 2021. Les patients en activité professionnelle ont été les plus nombreux à répondre bien que le questionnaire s'adressait aussi aux personnes en formation ou en recherche d'emploi (voir ci-après la synthèse des résultats). Très globalement, l'étude a permis d'identifier plusieurs priorités pour les patients : la gestion de la fatigue, le renforcement de l'estime de soi et la lutte contre les préjugés. Les patients ont fait part d'un fort intérêt pour des dispositifs spécifiques. Et dans le même temps, ils font écho à des problématiques sociétales telles que l'acceptation du handicap invisible qui appellent des actions génériques. Forts de ces premières actions socles, le Centre de Référence et la Plateforme vont poursuivre leur collaboration sur la thématique « Drépanocytose et Emploi » avec le concours de l'Association des Paralysés de France - Pôle Autonomie Guadeloupe. ●

Le mot du Dr Etienne-Julan, Référente Médicale de KARUKERARES

« La création de la plateforme de coordination des maladies rares de la Guadeloupe est une véritable opportunité. Et ce pour tous les acteurs. D'abord pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches, pour qui il s'agit de faciliter le parcours de soins et surtout de réduire l'errance diagnostique. Mais aussi pour l'ensemble des professionnels de santé du territoire qui vont pouvoir être soutenus dans leurs pratiques pour plus d'efficacité. »

L'enfant et le médicament

Un jour un médicament
se rendit au Tribunal

Pour poursuivre un enfant,
qui lui avait fait du mal

Se tenant tout droit à la barre,
l'œil déterminé

Ne pouvant s'empêcher
de le regarder de côté,

Le juge lui demanda :
« Qu'avez-vous à nous conter ? »

Et c'est avec émoi, qu'il se mit à parler :

« Voyez-vous Monsieur le Juge,
je suis triste et frustré,

Pourquoi tout ce grabuge,
quand il s'agit de m'avalier ?

C'est pourquoi aujourd'hui
me voilà devant vous

Moi j'ai une mission, je dois la remplir,
un point c'est tout ! »

Au tour du Procureur, de prendre la parole Pour parler du cas de l'Enfant, qu'il semble que rien ne désole

« Chère Assistance publique,
nous voilà confrontés

À un cas si classique, refus d'obtempérer

C'est pourquoi le Médicament,
ici présent, a voulu l'attaquer. »

Au tour de l'Enfant, de prendre sa défense Pour parler de la cause du problème qui fait tant offense

« Monsieur le Juge, c'est vrai
quand je le prends, je m'agite beaucoup

Souvent malgré moi je l'oublie,
il est amer quand j'ai la toux

Il est même des fois si gros
que j'ai du mal à penser

Que dans ma petite gorge,
il va pouvoir passer

Sans compter la lassitude
de le prendre tous les jours

Imaginez quand on m'a dit,
que ce serait pour toujours !

Touché par les mots de l'Enfant, le Juge expliqua

« Je te comprends mon grand,
mais s'il te plaît écoute-moi

Si le médicament se plaint
tu sais qu'il est surtout pour ton bien

Il faut vraiment que tu te soignes,
que tu le prennes tous les matins

Il te permettra au long terme
de faire moins de crise(s)

Quand on y pense chaque matin,
qu'est-ce donc qu'une seule prise ?

Tu t'rendras compte au quotidien
que tu auras plus d'énergie

Limiter tant qu'il peut tes crises,
c'est là sa mission de vie

S'il m'a sollicité, devant l'assemblée
c'est pour te rappeler

Que même s'il n'est pas beau ou gros,
tu ne dois plus l'oublier. »

« Moralité, dit le Médicament :

Voyez- vous mon Cher Enfant,
« Beurk ! » est votre fameux cri

Mais c'n'est qu'en m'prenant
tous les jours, que j'vous sauverai la vie !

Et l'Enfant d'ajouter :

« La seule chose, je le conçois,
est que quelle que soit votre couleur,

C'est quand je ne vous prends pas,
que j'ai bien plus de douleurs... »

« La Chronique
d'une Drépano qui ose »
02.04.21



Cela fait déjà un an
que l'association Drepa Guyane s'est vue
remettre officiellement un minibus
offert gratuitement par la GMF.

Ce minibus leur permet de renforcer et faciliter
leurs actions sur le terrain
à travers le territoire de la Guyane.



**TOUS ENSEMBLE
CONTRE LA DRÉPANOCYTOSE !**

Drépanocytose et dangers des arnaques médicales

POURQUOI LES MALADES DE LA DRÉPANOCYTOSE SONT-ILS SUSCEPTIBLES D'ARNAQUES MÉDICALES ?

Rappelons d'abord que la drépanocytose, maladie héréditaire génétique, est la plus répandue dans le monde avec plus de 50 millions de personnes atteintes. D'après les statistiques récentes en France, plus de 22 000 personnes vivent avec cette pathologie. Celle-ci affecte particulièrement les globules rouges, causant des anémies et des crises sévères de douleurs aiguës aux conséquences graves. Face à cela, les sujets drépanocytaires redoutent la survenue des crises souvent imprévisibles. Chaque épisode de douleur est un moment éprouvant et insoutenable qui les plonge dans un état d'urgence. Conscients du fait que cette maladie est une affection de longue durée entraînant des conséquences néfastes, certains malades n'hésitent pas à chercher des solutions par tous les moyens pour venir à bout de leurs souffrances. Ils sont prêts à tout essayer même s'il s'agit des pratiques médicales douteuses. De ce fait, par leur vulnérabilité, les porteurs de la drépanocytose se présentent comme des cibles potentielles chez des charlatans qui se hâtent pour leurs vendre des remèdes miracles. Le constat des arnaques médicales et faux traitements de la drépanocytose sur les réseaux sociaux est devenu récurrent. Quoique la promotion de leurs médicaments miracles semble porter des preuves, nous tenons à attirer l'attention des malades et des parents d'enfants malades sur le risque de ces produits



non réglementés pouvant occasionner des complications.

Comment reconnaître un faux traitement de la maladie de la drépanocytose ?

Pour lutter contre toutes ces pratiques d'escroquerie, nous conseillons les patients avant toute prise de médicaments publiés sur les réseaux en ligne, de vérifier auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) **via le site <https://www.ansm.sante.fr/Decisions/Autorisations-AMM>**. Aussi, nous leur demandons de se rapprocher de La Haute Autorité de Santé (HAS) et des associations qui luttent contre les arnaques médicales.

Toutefois, pour toute question concernant un traitement, n'hésitez pas à en discuter avec votre médecin spécialiste de la drépanocytose.

Il assure un suivi médical en

hématologie qui permet aux malades de prendre au mieux en charge leur santé. A ce jour, par rapport aux avancées scientifiques, la seule piste de guérison exploitée relève de la thérapie génique avec des contraintes qui réduisent son accessibilité. Pour ne pas vivre avec la frustration des promesses non tenues, un patient drépanocytairre doit être conscient que son état de santé nécessite une prise en charge tout au long de la vie avec des traitements symptomatiques. Et de ce fait les solutions à sa portée sont les médicaments autorisés assurant la balance bénéfiques/risques. En plus du Siklos (hydroxyurée), la commission européenne a autorisé en 2020 l'introduction d'un autre médicament l'Adakveo (crizanlizumab) pour réduire les crises vaso-occlusives chez les patients de 16 ans et plus atteints de drépanocytose et améliorer leur qualité de vie.

Association DREPA31

CHU de Toulouse à l'hôpital Pierre Paul Riquet
1 place du Dr Joseph Baylac - 31300 TOULOUSE

**VOTRE SANTÉ
EST PRÉCIEUSE,
PROTÉGEZ-VOUS
DES ESCROCS SANS
SCRUPULE !!!**

Plaidoyer pour une politique de santé plus solidaire

Projet de Loi au Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) 2021.
Le forfait urgences : une réforme inappropriée pour les patients atteints de drépanocytose.

PLAIDOYER : Nos 20 associations par le biais de La fédération FMDT SOS Globi dénoncent l'application d'un nouveau forfait pour les passages aux urgences non suivi d'hospitalisation à partir de septembre 2021.

Objectifs affichés par l'exécutif :

- 1) Simplifier la facturation des services d'urgence, améliorer leur niveau de recouvrement.
- 2) Désengorger les services d'urgence.

Se substituera donc au système actuel de ticket modérateur proportionnel aux tarifs des prestations et des actes réalisés, un ticket modérateur forfaitaire dit « **forfait patient urgence** » dû pour chaque prise en charge par un service d'urgence non suivi d'une hospitalisation.

Une réforme qui menace l'accès aux soins

Se rendre aux urgences pour prendre en charge sa douleur n'est pas un choix pour le patient drépanocytaire, mais une obligation. Les passages aux urgences d'un patient en crise ne se traduisent pas forcément par une hospitalisation, en fonction de la disponibilité des places en service ou de la résolution de la complication.



En plus d'être injuste et discriminatoire, ce forfait pèsera encore plus sur celles et ceux qui ont recours aux urgences et cette réforme pourrait limiter l'accessibilité des soins aux personnes en grande précarité, dans un contexte d'aggravation des inégalités sociales et de santé. Ce forfait même s'il est minoré pour les personnes en ALD, constitue une barrière et une contrainte injuste pour ce groupe de malades. Les associations ont attiré l'attention de leurs députés locaux.

CONVAINCRE LES DEPUTES

Maryannick Lepetit, présidente de la FMDT SOS GLOBI accompagnée par le professeur Frédéric Galactéros, coordonateur de la filière MCGRE ont obtenu, le 2 septembre, un rendez-vous avec madame Maud Gatel députée de Paris, Conseillère de Paris, et Monsieur Cyrille Isaac Sibille député du Rhône, co-rapporteur du projet de loi de financement de la sécurité sociale.

Madame Maud Gatel a déposé un premier amendement au projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) pour 2022. Malheureusement, l'amendement a été déclaré irrecevable au titre de l'article 40 de la Constitution au motif qu'il aggravait une charge publique. Dans ce contexte, ces deux députés ont déposé un nouvel amendement offrant, d'une part, la possibilité à l'État d'expérimenter, pour une durée de trois ans et dans quatre régions, une exonération du forfait urgences pour certaines ALD sur prescription médicale et demandant, d'autre part, la remise d'un rapport au Parlement au terme de cette expérimentation.

Enfin, ils présenteront également, un amendement visant à repousser l'entrée en vigueur de la réforme du ticket modérateur au 1er janvier 2023. Merci à ces deux députés. **A suivre ...**



FÉDÉRATION SOS GLOBI

COUP DE FREIN À L'ACCÈS AUX TRAITEMENTS INNOVANTS

Le 9 août 2021, deux ans après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché européen de Zynteglo, la première thérapie génique dédiée au traitement de la bêta-thalassémie transfusion dépendante, Bluebird Bio annonce cesser ses activités en Europe.

Cette décision est motivée par le non aboutissement des négociations de la compagnie avec les autorités sanitaires des pays européens pour la prise en charge du traitement, et notamment en France.

Des espoirs anéantis

Cette nouvelle est un coup extrêmement difficile pour les malades atteints de bêta-thalassémie et leurs familles qui avaient accueilli avec d'immenses espoirs l'autorisation de mise sur le marché par l'agence européenne du

médicament (EMA) de la thérapie génique Zynteglo en 2019.

Depuis l'autorisation de mise sur le marché de Zynteglo en Europe, la Fédération SOS Globi suit de très près le dossier d'évaluation de la thérapie génique qui devait permettre une commercialisation et un accès pour les patients Français ciblés par ce traitement (Thalassémie transfusion dépendante non bêta0/bêta 0).

En Août 2019, notre organisation avait ainsi contribué à l'évaluation du service médical rendu de Zynteglo auprès de la HAS.

En Décembre 2020, face au long délai d'évaluation du dossier par la Commission d'Évaluation des Produits de Santé (CEPS), nous avons de nouveau saisi le Ministère de la Santé

et la HAS afin de :

- contester la limitation d'âge d'accès au traitement imposée par la Commission de Transparence (CEPS)
- demander un accès précoce à ce traitement pour les patients ne pouvant pas attendre les délais de fixation du prix (âge, notamment)
- demander une accélération de l'évaluation du dossier

Des patients abandonnés

Nous espérons que les autorités sanitaires se rendent compte que la vie des patients atteints de bêta-thalassémie est en jeu et que le laboratoire Bluebird bio mettra en place des mesures d'accès au traitement dans l'attente de la résolution de la commercialisation de Zynteglo en France.

NOUVEAU COUP DUR POUR LES PATIENTS THALASSÉMIQUES

La HAS prive les patients français de l'unique traitement destiné à traiter la bêta-thalassémie !

Malgré l'autorisation de mise sur le marché de **Reblozyl** accordée par l'agence Européenne du Médicament (EMA) il y a un an (26 juin 2020), la HAS a rendu un avis défavorable pour le remboursement de ce médicament en France. **Une décision que la Fédération SOS Globi déplore et souhaite contester.** C'est un nouveau coup dur pour les

patients atteints de bêta-thalassémie et leurs familles, après l'annonce de la cessation d'activités du laboratoire Bluebird Bio qui les prive d'un accès à la thérapie génique.

Nos associations sont extrêmement choquées et indignées de la décision de la HAS qui ne prend pas en compte la qualité de vie des patients et a ignoré la contribution de notre organisation transmise le 4 février 2021 sur sollicitation de la HAS. Le seul traitement actuellement

disponible pour la prise en charge spécifique de la bêta-thalassémie transfusion dépendante en France sont les transfusions sanguines toutes les 2 à 4 semaines et ceci à vie.

Ce traitement permettrait notamment d'espacer les transfusions pour ces patients, de faire face à la pénurie régulière de produits sanguins, et de potentiellement éviter et gérer des complications majeures liées aux transfusions pour ces patients.

Jonathan et Yohan,

Président et Vice-Président de l'association
des anémies dysérythropoïétiques congénitales (A.A.D.C)

Lorsque nous sommes nés, mon frère jumeau Yohan et moi, nous étions tout petits, chétifs même. Les analyses de sang pratiquées à ce moment-là ont révélé que nous n'avions qu'un million de globules rouges (contre environ six millions normalement). Nous sommes atteints d'une anémie dysérythropoïétique congénitale de type I (ADC I). Sur une période de 42 ans (1967-2009), seuls 122 cas de ADC I ont été rapportés en Europe. Cette maladie s'accompagne d'une anémie, de globules rouges déformés et d'une surcharge en fer. Au quotidien, le symptôme principal est la fatigue. Les consultations médicales à l'hôpital font partie de notre enfance. Nous avons été parmi les premiers à bénéficier d'hormones de croissance, nous n'avions même pas quatre ans. Cette maladie était difficile à accepter, jusqu'au jour où notre maman nous a raconté une petite histoire pour nous expliquer notre maladie. A partir de là, nous l'avons mieux acceptée et nous avons grandi normalement. Paradoxalement, nous étions des enfants énergiques avec une scolarité ordinaire ... et des épisodes qui l'étaient moins, comme la fois où nous sommes restés deux jours d'affilée à dormir, en raison d'une fatigue extrême.

Notre suivi médical a duré plus de 30 ans avec un traitement à domicile par saignée tous les 15 jours, en présence d'une infirmière. Nous avons également eu, par deux fois, recours à des transfusions sanguines. Depuis 2013, avec l'arrivée de l'Exjade® (Déférasirox), un chélateur du fer, les saignées ont été stoppées et remplacées par des comprimés dispersibles puis pelliculés depuis 2018. Ce traitement a changé notre vie. La fatigue est moindre et en termes de qualité de vie, c'est une énorme différence, il n'y a plus toute l'organisation logistique que nécessitaient les saignées.



Jonathan et Yohan Cottignies
Président et Vice-Président de l'A.A.D.C

L'association, créée par mes parents, existe depuis 2001 et représente toutes les anémies dysérythropoïétiques congénitales, quel que soit leur type. J'en suis, depuis 2006, le président et Yohan en est le vice-président. En 2007-2008, nous avons travaillé en lien avec l'AFM-Téléthon et les nez rouges pour différentes manifestations afin de se faire connaître et de représenter les maladies orphelines. A la même période, une collaboration avec le Professeur Jean Delaunay qui travaillait alors sur l'identification et la localisation des gènes de l'ADC (nous avons une mutation et des symptômes différents de ceux des personnes porteuses de ces gènes) nous avait permis de bénéficier d'une subvention pour l'association.

Un manque de temps et de ressources nous a contraint à modérer l'activité de l'association, mais depuis 2020 nous la « redynamisons » avec de nouveaux projets et une mise à jour globale. Actuellement, nous essayons de créer un réseau avec des patients en Espagne, aux Pays-Bas, en Italie et en Angleterre.

LA COURSE DU GLOBULE

Départ

19.06.22Journée mondiale de la
Drépanocytose

Arrivée

26.07.24

Une course virtuelle autour du monde

Pour faire connaître la drépanocytose et promouvoir la recherche sur la drépanocytose et l'activité physique.

112 871 km traversant 123 villes à travers le monde touchées par la Drépanocytose

Comment ça marche ?

Tout le monde peut participer ! Rejoignez les grands sportifs qui soutiennent cette cause en cumulant vos Kms pour faire des tours du monde, et suivez l'évolution de la course en temps réel sur notre site !



LA DREPANOCYTOSE

Le saviez vous ?

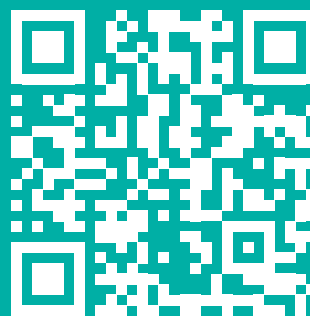
La drépanocytose est une maladie génétique du globule rouge. Elle est aussi la 1ère maladie génétique au monde et en France. La crise osseuse, extrêmement douloureuse, est la manifestation principale de la maladie. La drépanocytose peut aussi atteindre tous les organes.

Peut-on faire du sport en étant drépanocytaire ?

Le sport a été longtemps interdit aux malades drépanocytaires à cause du risque de crise osseuse. Il est en effet possible de pratiquer une activité physique avec des précautions.

INSCRIPTIONS

Participation **unique de 20€** pour la recherche en dépanocytose et activité physique.



ou sur : <https://definisher.fr/defi/course-globule>

LES PATHOLOGIES DE LA FILIÈRE MCGRE

SYNDROMES
DRÉPANOCYTAIRES MAJEURS

THALASSÉMIES

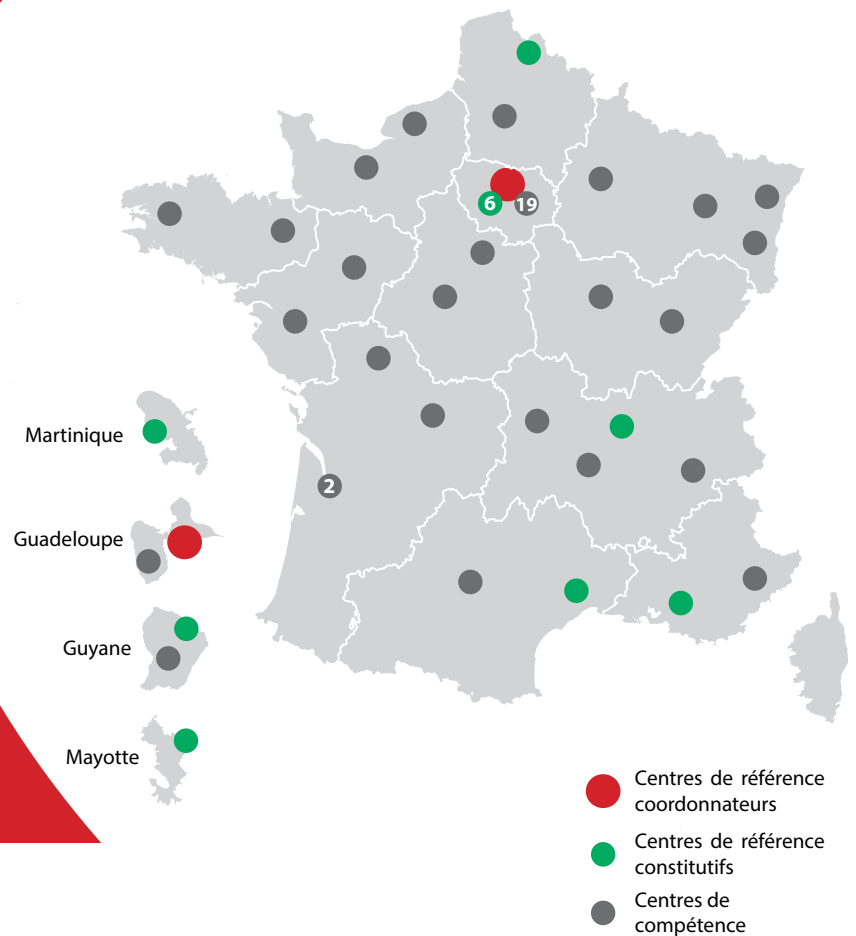
PATHOLOGIES
DE LA MEMBRANE
DU GLOBULE ROUGE

DÉFAUTS ENZYMATIQUES
DU GLOBULE ROUGE

POLYGLOBULIES
GÉNÉTIQUES

DYSÉRYTHROPOÏÈSES
CONGÉNITALES

UN RÉSEAU NATIONAL
DE CENTRES DE SOIN



MCGRE
FILIÈRE SANTÉ MALADIES RARES

filière de santé
maladies rares

NOS MISSIONS



AMÉLIORER
LA PRISE EN CHARGE
DES PATIENTS



COORDONNER
LA RECHERCHE



DÉVELOPPER
LA FORMATION



SENSIBILISER
ET INFORMER

CONTACTEZ-NOUS

Animateur :
Professeur Frédéric Galactéros

01 45 17 82 12

contact@filiere-mcgre.fr

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
Gestionnaire GHU Henri Mondor
Service de médecine interne
Unité des Maladies Génétiques du Globule Rouge
51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
94010 Créteil

www.filiere-mcgre.fr

