

Université de Montréal

**Enjeux dans la prise en charge
de l'anémie falciforme : défis et perspectives d'amélioration**

Par Alexandre Bergeron

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine

Travail dirigé présenté à la Faculté de médecine
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en pharmacologie
option pharmacologie clinique

Août, 2025

©Alexandre Bergeron, 2025

Résumé

L'anémie falciforme (AF) est la maladie génétique rare la plus fréquente dans le monde et constitue un problème majeur de santé publique. Elle résulte d'une mutation ponctuelle dans le gène de la bêta-globine entraînant la déformation des érythrocytes, responsable d'une atteinte de multiples organes ainsi que d'une mortalité et d'une morbidité augmentées. Près d'un siècle après sa découverte, les avancées médicales demeurent limitées comparativement à d'autres maladies chroniques. Les patients présentent encore une espérance de vie et une qualité de vie significativement réduites par rapport à la population générale. Cette revue propose une révision des fondements génétiques, physiopathologiques et cliniques de la maladie, avec une emphase particulière sur les enjeux entourant la prise en charge. Les difficultés rencontrées par les patients peuvent être en partie attribuées à la faible qualité des soins, marquée par une faible adhérence aux traitements, une mauvaise adhésion aux lignes directrices et des recommandations restreintes. Elles sont également amplifiées par des enjeux psychosociaux et socioéconomiques, souvent négligés, ainsi que par des enjeux systémiques, profondément ancrés dans le fonctionnement sociétal actuel. Cette revue identifie des perspectives d'amélioration, notamment concernant les systèmes de financements, la recherche, l'amélioration de la qualité des soins et du système de santé ainsi que le développement d'interventions intégrées visant à répondre aux besoins des patients vulnérables. La mise en évidence de ces problématiques renforce la nécessité d'une approche de soins globale, reconnaissant l'AF non pas uniquement comme une pathologie biomédicale, mais comme une maladie complexe influencée par un ensemble de facteurs cliniques, psychosociaux et socioéconomiques.

Mots-clés : Anémie falciforme, qualité des soins, enjeux psychosociaux, enjeux socioéconomiques, soins intégrés, santé publique, adhérence médicamenteuse, physiopathologie, hydroxyurée, complications

Table des matières

1. Introduction	9
2. Dimension clinique et prise en charge de l'anémie falciforme.....	15
2.1. Physiopathologie de l'anémie falciforme	15
2.1.1. Formes et génétique de la maladie	15
2.1.2. Mécanismes moléculaires.....	21
2.1.2.1. Polymérisation de l'hémoglobine S	22
2.1.2.2. Phénomènes de vaso-occlusion.....	23
2.1.2.3. Dysfonction endothéliale	24
2.1.2.4. Inflammation stérile.....	25
2.2. Présentation clinique	27
2.2.1. Maladies cérébrovasculaires.....	27
2.2.2. Hypertension pulmonaire	27
2.2.3. Priapisme	28
2.2.4. Dysfonction rénale	28
2.2.5. Ulcères de jambe	28
2.2.6. Ostéonécrose.....	29
2.2.7. Rétinopathie	29
2.2.8. Insuffisance rénale aiguë	29
2.2.9. Lésions hépatiques	30
2.2.10. Complications spléniques	30
2.2.11. Crises douloureuses	30
2.2.12. Syndrome thoracique aigu	31
2.2.13. Surcharge de fer	32
2.2.14. Risque accru d'infections	32
2.2.15. Complications obstétriques	32
2.2.16. Complications psychologiques.....	33
2.3. Prise en charge de la maladie.....	34

2.3.1.	Thérapies modifiant la maladie	34
2.3.1.1.	Hydroxyurée	34
2.3.1.2.	Transfusions sanguines.....	35
2.3.2.	Prévention et gestion des complications.....	35
2.3.2.1.	Douleur	36
2.3.2.2.	Syndrome thoracique aigu	36
2.3.2.3.	AVC et complications neurologiques.....	37
2.3.2.4.	Hypertension pulmonaire.....	37
2.3.2.1.	Complications rénales	37
2.3.2.2.	Séquestration splénique.....	38
2.3.2.3.	Priapisme.....	38
2.3.2.4.	Surcharge de fer	38
2.3.3.	Soins intégrés.....	39
2.3.3.1.	Contraception, soins préconceptionnels et grossesse.....	39
2.3.3.2.	Dépistage néonatal	40
2.3.3.3.	Prophylaxie antimicrobienne et vaccination	40
2.3.3.4.	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques.....	41
2.3.3.5.	Transition des soins à l'adolescence.....	42
2.3.3.6.	Support psychologique.....	43
2.3.3.7.	Interventions nutritionnelles.....	43
3.	Enjeux cliniques entourant la prise en charge	46
3.1.	Adhérence au plan de traitement	46
3.1.1.	Impact économique de la non-adhérence	46
3.1.2.	Impact clinique de l'adhérence	47
3.1.3.	Barrières à l'adhérence au traitement et au suivi médical	50
3.1.3.1.	Modèles théoriques de l'adhérence.....	51
3.1.3.2.	Barrières générales à l'adhérence à la médication.....	52
3.1.3.3.	Barrières à l'adhérence à l'hydroxyurée	54
3.1.3.4.	Barrières à l'adhérence aux chélateurs de fer.....	56
3.1.3.5.	Barrières à l'adhérence aux rendez-vous médicaux en clinique	58

3.1.3.6.	Vers une meilleure compréhension des obstacles à l'adhérence	59
3.1.4.	Interventions visant à améliorer l'adhérence	60
3.1.4.1.	Interventions pour l'adhérence à l'hydroxyurée	60
3.1.4.2.	Interventions pour l'adhérence aux chélateurs de fer	62
3.1.4.3.	L'importance du développement d'interventions ciblées selon l'âge ...	63
3.2.	Niveau de qualité des soins administrés	63
3.2.1.	Adhérence aux lignes directrices	64
3.2.1.1.	Administration d'opioïdes aux urgences	64
3.2.1.2.	Non-respect des lignes directrices dans la population pédiatrique	68
3.2.1.3.	Prescription d'hydroxyurée	69
3.2.1.4.	Vers une meilleure éducation des professionnels de la santé	71
3.2.2.	Limites des lignes directrices	71
3.2.2.1.	Hydroxyurée	71
3.2.2.2.	Transfusions.....	73
3.2.2.3.	Opioïdes	73
3.2.2.4.	Recommandations limitées sur les interventions récentes	74
4.	Limites et défis de la recherche sur l'anémie falciforme	74
5.	Fardeau psychosocial et socioéconomique	76
5.1.	Enjeux psychosociaux.....	76
5.1.1.	Dépression	77
5.1.2.	Troubles du sommeil	77
5.1.3.	Comportements catastrophistes.....	78
5.1.4.	Stigmatisation.....	79
5.1.5.	Mécanismes neurobiologiques	79
5.1.6.	Modèles biopsychosociaux	80
5.2.	Déterminants sociaux et enjeux socioéconomiques	82
5.2.1.	Quartier habité et environnement bâti	84
5.2.2.	Accès au système de santé.....	84
5.2.3.	Littéracie en santé	84
5.2.4.	Discrimination	85

5.2.5.	Cohésion sociale	85
5.2.6.	Chômage	85
5.2.7.	Faibles revenus	86
5.2.8.	Absentéisme à l'école et au travail	86
6.	Synthèse et perspectives d'amélioration.....	87
6.1.	Perspectives d'amélioration	89
7.	Conclusion.....	91
8.	Remerciements	93
9.	Références.....	93

Liste des Figures

Figure 1. Principaux enjeux associés à l'anémie falciforme.....	10
Figure 2. Principaux facteurs influençant les enjeux de la maladie..	11
Figure 3. Historique de l'anémie falciforme et de ses traitements..	13
Figure 4. Séquence normale du gène de la bêta-globine.	16
Figure 5. Séquences mutées du gène de la bêta-globine et leurs conséquences..	17
Figure 6. Relations entre les 4 axes physiopathologiques de l'anémie falciforme..	26
Figure 7. Composantes du modèle information-motivation-compétences comportementales.	51
Figure 8. Composantes du modèle d'adhérence médicamenteuse..	52
Figure 9. Résumé des barrières limitant l'adhérence dans l'anémie falciforme.....	60
Figure 10. Modèle biopsychosocial de Turk et Gatchel..	81
Figure 11. Modèle biopsychosocial de L.V. Taylor..	82
Figure 12. Catégories des déterminants sociaux de la santé.....	83
Figure 13. Exemples de divers déterminants sociaux de la santé..	83
Figure 14. Résumé des principaux enjeux et perspectives d'amélioration dans la prise en charge globale des patients atteints d'anémie falciforme.....	90

Liste des Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des génotypes les plus fréquents dans l'anémie falciforme.....	18
Tableau 2. Associations génétiques impliquant des sous-phénotypes de l'anémie falciforme.....	20
Tableau 3. Principales catégories de barrières pratiques identifiées dans l'adhésion aux traitements médicamenteux..	54
Tableau 4. Principaux facteurs influençant l'adhérence aux chélateurs de fer.....	58

1. Introduction

L'anémie falciforme (AF) est une maladie du sang héréditaire très commune, particulièrement chez la population africaine sub-saharienne, mais également celle d'origine moyen-orientale et méditerranéenne (1). Elle est caractérisée par une mutation ponctuelle à transmission autosomique récessive au niveau du gène codant pour la bêta-globine, une des chaînes protéiques composant l'hémoglobine. Cette altération entraîne une déformation de l'hémoglobine qui est à l'origine de nombreuses complications sévères affectant significativement l'espérance et la qualité de vie des patients atteints (1). Le nombre d'individus vivant avec la maladie à travers le monde est estimé à 8 millions alors qu'au Canada, ce nombre s'élèverait à 6 500 (2, 3). Entre 2000 et 2021, une augmentation de 41,1% du nombre de patients atteints a été observé à l'échelle mondiale (2). Au Canada, les données épidémiologiques de qualité sont plutôt limitées, notamment à l'échelle provinciale. En Ontario, on estime que 3 500 individus vivent avec la maladie, soit près de la moitié des cas estimés au Canada (4). Au Québec, l'Association d'anémie falciforme du Québec estime la prévalence de la maladie à 2340 patients.

La maladie peut se manifester sous différents génotypes qui influence la sévérité de la maladie. Le plus fréquent est l'homozygotie pour l'hémoglobine S (HbS) qui est caractérisé par une mutation ponctuelle au niveau du 6^e codon du gène de la bêta-globine substituant GAG pour GTG (glutamate → valine) et est la forme la plus sévère de la maladie (5, 6). L'autre forme la plus fréquente après HbSS est le génotype HbSC qui est marqué par la présence d'un allèle HbS et d'un allèle associé à la formation d'hémoglobine C (HbC). Similairement à HbS, HbC est caractérisée par une mutation ponctuelle au sein du 6^e codon du gène de la bêta-globine entraînant une substitution de GAG pour AAG (glutamate → lysine), cependant la sévérité est moins importante que pour la forme HbSS (5, 6). Il existe également d'autres formes génétiques plus rares dont la sévérité est variable (5). La relation entre les variants génétiques et les phénotypes observés est encore peu comprise. D'autres gènes ont été associés au développement de certains phénotypes de la maladie, au-delà du gène de la bêta-globine (7). Des facteurs environnementaux et épigénétiques sont aussi impliqués ce qui complexifie l'étude de cette relation génotype-phénotype (8).

En condition de désoxygénation, l'HbS subit une polymérisation accrue par rapport à l'hémoglobine normale (HbA) ce qui contribue à la formation de longues fibres formant un noyau de polymère croissant. Cette structure impacte significativement les érythrocytes par une augmentation de la rigidité cellulaire, une distorsion de la membrane cellulaire, une déformation de la cellule, le développement de déshydratation, un stress physique et oxydatif augmenté et une hémolyse prématurée (9, 10). Cette polymérisation est réversible en

condition de réoxygénation ce qui mène à des cycles successifs de polymérisations-dépolymérisations qui semblent aggraver la sévérité des déformations futures des cellules (11). Une conséquence importante de ces mécanismes moléculaires est la vaso-occlusion, soit le blocage des vaisseaux sanguin par les érythrocytes déformés. Le flot sanguin est réduit et joue un rôle dans le développement de plusieurs complications sévères, notamment l'accident vasculaire cérébral (AVC), le trouble cognitif, l'hypertension pulmonaire, le syndrome thoracique aigu (STA), le priapisme, l'anémie, l'insuffisance rénale chronique (IRC), les crises hépatiques et la cholestase (10). Des données récentes montrent toutefois que la physiopathologie ne se limite pas uniquement à la polymérisation de l'HbS et la vaso-occlusion. Elle implique également une interaction complexe entre plusieurs processus biologiques. De manière simplifiée, les mécanismes physiopathologiques peuvent être regroupés selon quatre axes interdépendants: 1) la polymérisation de l'HbS, 2) la dysfonction endothéliale, 3) la vaso-occlusion et 4) l'inflammation stérile (10). L'AF a un impact multidimensionnel, touchant autant les sphères psychosociale et socioéconomique que les systèmes de soins, tant en ce qui concerne la qualité des soins que la disponibilité des ressources. Les impacts importants de la maladie sur ces différentes sphères entraînent plusieurs problématiques ayant une influence directe sur le patient. L'impact des enjeux est déterminé par l'interaction de quatre grandes catégories de facteurs : les facteurs intrinsèques, ceux liés au système de soins de santé, les facteurs socioculturels et les facteurs structurels.

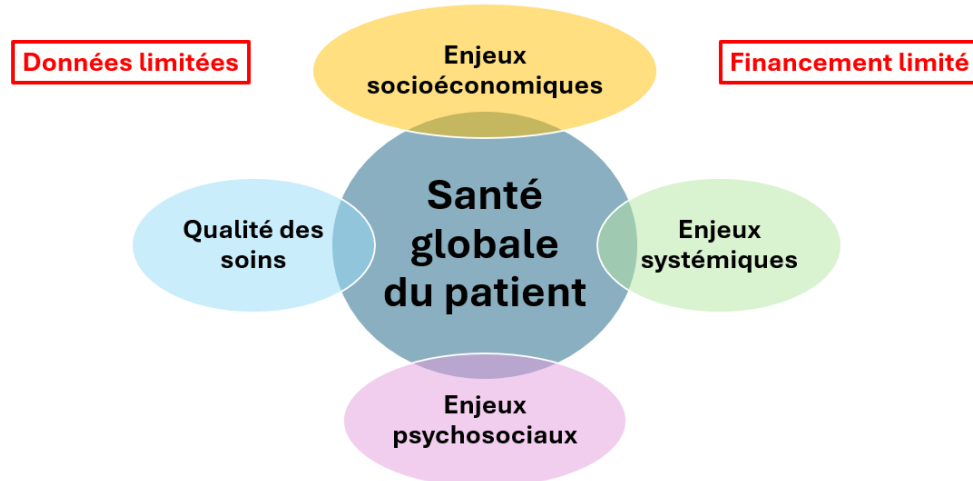


Figure 1. Principaux enjeux associés à l'anémie falciforme. Les enjeux ayant un impact direct sur le patient peuvent être classifiés selon quatre axes : 1) enjeux socioéconomiques, 2) enjeux systémiques, 3) qualité des soins médicaux et 4) psychosociaux. Les enjeux ayant un impact indirect sur le patient sont principalement le manque de financement et le manque d'études de qualité.

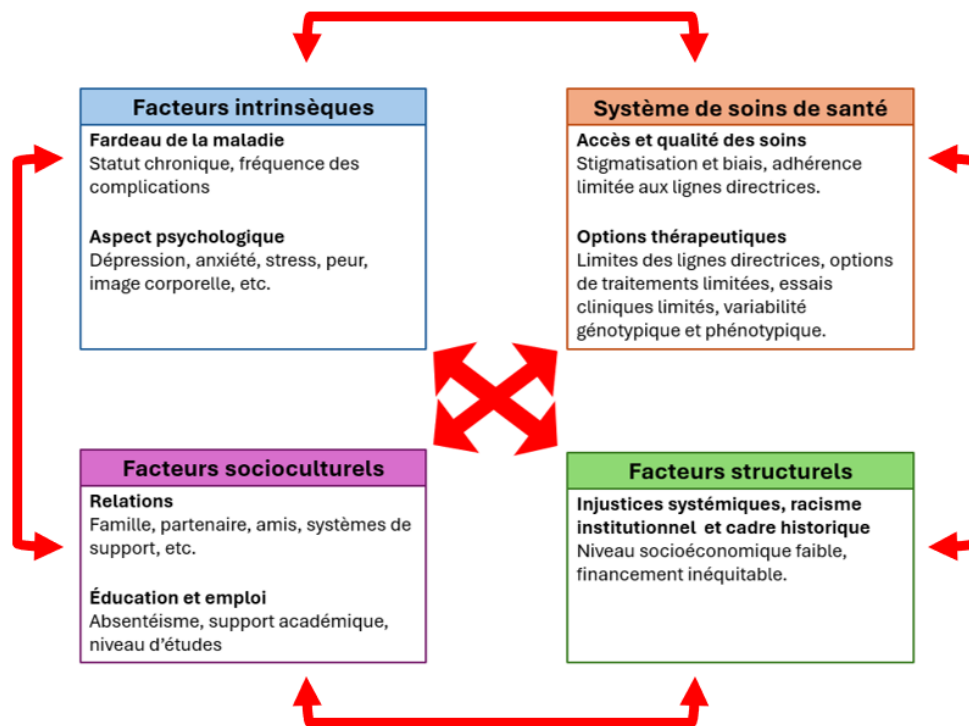


Figure 2. Principaux facteurs influençant les enjeux de la maladie. L'influence sur les enjeux liés à la maladie est exercée par quatre grandes catégories de facteurs. On distingue ceux qui sont directement centrés sur le patient (facteurs intrinsèques et socioculturels) et ceux qui relèvent du système (facteurs liés au système de soins santé et facteurs structurels). Figure adaptée de (1).

Le fardeau important associé à la sévérité des complications favorise le développement de dépression et d'anxiété chez de nombreux patients. Les conditions psychologiques affectent l'ensemble des soins. Le patient déprimé est moins empreint à consulter ou adhérer au plan de traitement ce qui souvent aggrave son état et favorise l'apparition de complications nécessitant une hospitalisation. L'état psychologique a été corrélé à la sévérité de la maladie et à la qualité de vie du patient. De plus, les facteurs psychologiques auraient un impact potentiel sur la perception de la douleur. Similairement aux facteurs psychologiques, les facteurs socioéconomiques ont un impact sur la qualité des soins, les hospitalisations, la sévérité de la maladie et influencent l'état psychologique du patient. La sévérité de la maladie a été associée à un milieu socioéconomique plus défavorable. Plusieurs explications ont été proposés afin d'expliquer cette association, notamment l'augmentation de l'absentéisme à l'école ou au travail ou la discrimination présente lors de la recherche d'un emploi. D'autres explications avancent plutôt que c'est une influence du milieu défavorable qui mène à une détérioration précoce de l'état du patient, notamment en raison d'un manque d'éducation sur la maladie, des moyens financiers limités, un accès limité aux soins, des conditions de vie précaires et un stress psychosocial important. Les études montrent qu'il est nécessaire d'intervenir au-delà de la seule prescription de traitements médicaux pour optimiser le succès du plan de traitement, l'espérance de vie et la qualité de vie des patients. Limiter les impacts néfastes des

troubles psychologiques et de la situation socioéconomique des patients à travers différentes interventions est une approche pertinente dans cette optique. Optimiser l'organisation et la qualité des soins est également utile pour maximiser les bénéfices du plan de traitement.

Outre les problématiques exerçant une influence directe sur le patient, d'autres enjeux exercent une influence indirecte sur celui-ci, notamment le manque de financement et le manque d'études. Il a été rapporté que plusieurs projets de recherche sur des maladies chroniques moins fréquentes que l'AF reçoivent un financement plus important. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce phénomène, plus précisément la stigmatisation et les biais entourant les patients atteints, le fait que la maladie touche majoritairement des populations marginalisées, le manque de visibilité publique et le manque d'intérêt des compagnies pharmaceutiques. Ce manque de financement a des conséquences importantes sur notre compréhension de la maladie, puisque cela limite les ressources disponibles pour mener des études de qualité. Peu de données sont disponibles tant sur la pathophysiologie de la maladie que sur les approches thérapeutiques optimales pour traiter les malades. Les patients atteints sont donc touchés indirectement par ce manque de financement et ce manque d'études de qualité. La maladie constitue également un fardeau économique important. Elle est associée au développement de plusieurs complications sévères et à un nombre d'hospitalisations important ce qui constitue un coût en ressources et un coût financier important. Cela contribue à amplifier la pression sur le système de santé et peut décourager les gouvernements et les compagnies pharmaceutiques d'investir dans la maladie si les coûts perçus sont très importants et le retour d'investissement faible. Peu de données pharmacoéconomiques sont disponibles actuellement ce qui a un impact sur les prises de décision motivées par des motifs économiques.

Le premier cas d'AF a été décrit pour la première fois chez un étudiant en médecine dentaire, par le Dr. Herrick, en 1910. Une analyse microscopique du sang de l'étudiant a montré des érythrocytes ayant une forme atypique. L'étudiant est finalement décédé à l'âge de 32 ans d'un STA (12). Au cours des années suivantes, quelques cas ont été décrits. Le Dr. Mason qui a rapporté le quatrième cas de la maladie, est le premier à avoir identifié les caractéristiques atypiques et similaires des érythrocytes chez les quatre premiers cas. Il est le premier à avoir utilisé le terme « anémie falciforme » pour décrire la maladie (12). En 1949, le Dr. Neel parvient à démontrer que l'AF est une condition génétique en montrant que chez la parenté de plusieurs cas rapportés, les érythrocytes étaient également déformés (12). La même année, le Dr. Pauling démontre que la maladie est causée par une molécule d'hémoglobine anormale, introduisant le concept de « maladie moléculaire » (12). À partir des années 50, plusieurs chercheurs s'intéressent à la distribution des variants génétiques liées à la maladie ce qui permet

l'obtention des premières données épidémiologiques sur la maladie. Les Dr. Allison et Livingstone sont considérés comme des pionniers dans l'étude épidémiologique et évolutive de celle-ci (13). La compréhension de la physiopathologie de la maladie progresse réellement à partir des années 2000, notamment grâce à l'identification du rôle de l'inflammation stérile, du stress oxydatif et grâce à la description des mécanismes moléculaires impliqués dans les complications de la maladie (13). L'année 1998 est marquée par l'approbation du premier médicament l'hydroxyurée, pour la gestion des crises douloureuses (14). Il faudra attendre jusqu'en 2017 pour que de nouvelles molécules soient approuvées. Trois nouveaux médicaments ont été approuvés depuis, soit le crizanlizumab, le L-glutamine et le Voxeletor (14). Ce dernier a cependant été retiré par Pfizer en septembre 2024 (15). Malgré les avancées dans la prise en charge de la maladie aucune thérapies curatives durables n'existait jusqu'à récemment. L'approbation de CASGEVY par la FDA en 2023, une thérapie génique utilisant la technologie CRISPR Cas 9 dans l'optique d'augmenter la synthèse d'hémoglobine fœtale (HbF), marque une avancée majeure dans le traitement de l'AF (16). L'accessibilité à cette thérapie demeure une problématique majeure. Le coût s'élève à plusieurs millions de dollars par patient (16). Actuellement, la recherche vise à approfondir nos connaissances sur la physiopathologie de la maladie afin de développer de nouveaux traitements accessibles et cherche à optimiser ainsi qu'à combler notre manque de connaissances concernant les approches thérapeutiques actuelles. Elle cherche également à développer des solutions durables afin de remédier aux différentes problématiques sociales, économiques, cliniques et psychologiques qui nuisent à la qualité et l'accessibilité des soins.

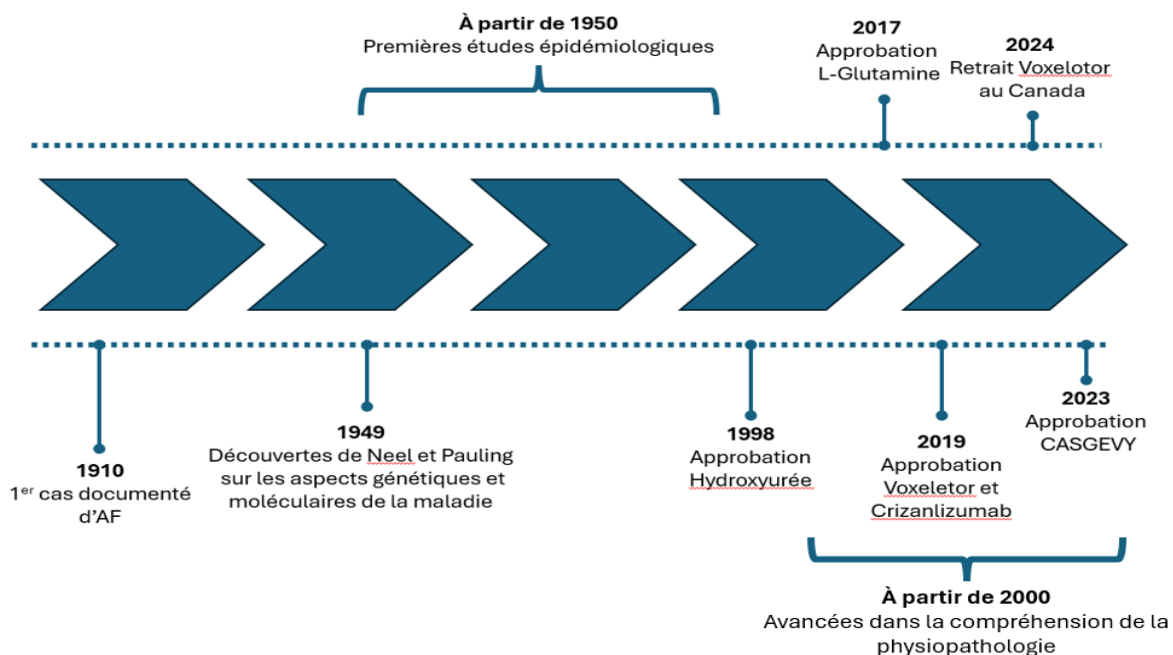


Figure 3. Historique de l'anémie falciforme et de ses traitements. Évènements marquants dans l'histoire de l'AF, de sa découverte jusqu'à l'approbation de la première thérapie génique.

Ce rapport a pour objectif de dresser un portrait global de la situation actuelle en mettant de l'avant les différents enjeux cliniques, sociaux, économiques et psychologiques qui ont un impact direct et indirect sur les patients souffrant d'AF. Ce rapport vise également plusieurs objectifs complémentaires, notamment :

- Relever et analyser de manière critique les interventions et les pratiques actuelles liées à la prise en charge de l'AF
- Promouvoir et soutenir les efforts de sensibilisation et d'éducation concernant la maladie
- Identifier et relever des perspectives d'amélioration
- Mettre en évidence les lacunes dans les connaissances scientifiques et les pratiques cliniques

Après avoir énoncé les objectifs, il convient de décrire brièvement la structure de ce rapport. Le document est divisé en six parties distinctes :

1. Dimension clinique et prise en charge de l'anémie falciforme
2. Enjeux cliniques entourant la prise en charge
3. Limites et défis de la recherche sur l'anémie falciforme
4. Fardeau psychosocial et socioéconomique
5. Synthèse et perspectives d'amélioration
6. Conclusion

2. Dimension clinique et prise en charge de l'anémie falciforme

Cette section s'intéresse à l'aspect clinique de la maladie. Elle aborde de manière plus détaillée la physiopathologie de l'AF et ses complications, puis les pratiques cliniques actuelles dans la prise en charge de la maladie. Finalement, cette section analyse de manière critique la situation actuelles en ce qui concerne la qualité des soins et discute des principaux enjeux cliniques affectant de manière importante les patients atteints.

2.1. Physiopathologie de l'anémie falciforme

2.1.1. Formes et génétique de la maladie

L'AF est principalement issue d'une anomalie génétique affectant l'hémoglobine, dont les répercussions s'expriment à plusieurs niveaux de l'organisme (10). Il existe plusieurs formes génétiques de la maladie, dont la fréquence et la sévérité sont variables en fonction des mutations génétiques impliquées (9). La gravité dépend de la combinaison des variants génétiques en cause dans la forme de la maladie concernée (5, 9).

La forme normale de l'hémoglobine est le type A (HbA) qui est présente chez la majorité de la population (17). Elle est un tétramère, c'est-à-dire une protéine constituée de quatre sous-unités protéiques : deux chaînes alpha et deux chaînes bêta ($\alpha_2\beta_2$), chacune liée à une molécule d'hème permettant de transporter l'oxygène dans le sang. La forme HbA est caractérisée par la présence de deux chaînes alpha et bêta normales et est associée à un transport efficace de l'oxygène (13). Il existe également plusieurs variantes anormales qui sont impliquées dans le développement de l'AF. L'ensemble de ces variantes sont caractérisées par la présence d'une mutation au niveau du gène codant pour la bêta-globine (HBB), la protéine composant les chaînes bêta de l'hémoglobine. La variante S de l'hémoglobine (HbS) est une des formes atypiques de l'hémoglobine qui se retrouve chez la majorité des patients atteints et est associée à une forme plus sévère de la maladie (1, 9). Elle est caractérisée par une mutation ponctuelle au sein du gène HBB, situé sur le chromosome 11, au niveau du 6^e codon, qui remplace GAG pour GTG ce qui entraîne une substitution de l'acide aminé glutamate pour une valine (6). Le glutamate est un acide aminé chargé et hydrophile et est substitué par une valine, un acide aminé non-polaire et hydrophobe. Cette substitution contribue à la création d'une zone hydrophobe anormale à la surface de la molécule d'hémoglobine. Lorsqu'une molécule d'HbS est désoxygénée, elle change légèrement de conformation exposant davantage cette zone hydrophobe ce qui favorise l'agrégation et la polymérisation des molécules entre

elles par des interactions hydrophobes (9, 18). Elles forment alors de longues fibrilles rigides. La variante C de l'hémoglobine (HbC) est une autre forme atypique qui implique également une mutation ponctuelle au niveau du 6^e codon du gène HBB. Elle entraîne une substitution de GAG pour AAG ce cause l'échange de l'acide aminé glutamate pour une lysine (6). Contrairement à la valine dans la forme HbS, la lysine est un acide aminé polaire et hydrophile, ce qui empêche la formation de la zone hydrophobe nécessaire à la polymérisation de l'HbS en conditions de désoxygénation (19). À la place de polymériser, l'HbC forme plutôt des cristaux à l'intérieur des érythrocytes (19, 20). Ce phénomène est causé par une altération de la solubilité des molécules d'hémoglobines. Le glutamate présent dans la forme normale de l'hémoglobine est chargé négativement alors que la lysine présente dans la forme HbC est chargée positivement. Cette modification de charge à la surface de la molécule altère les interactions électrostatiques entre les molécules d'HbC favorisant leur précipitation en cristaux (19, 20). Contrairement à l'HbS, le variant HbC ne polymérise pas, ce qui en fait une forme généralement moins sévère de la maladie. Toutefois, des symptômes importants peuvent tout de même survenir (5).

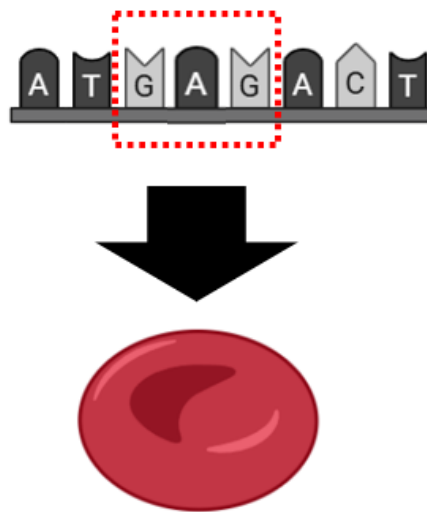


Figure 4. Séquence normale du gène de la bêta-globine. Représentation de la séquence non-mutée du 6^e codon présent au sein du gène codant pour la bêta-globine.

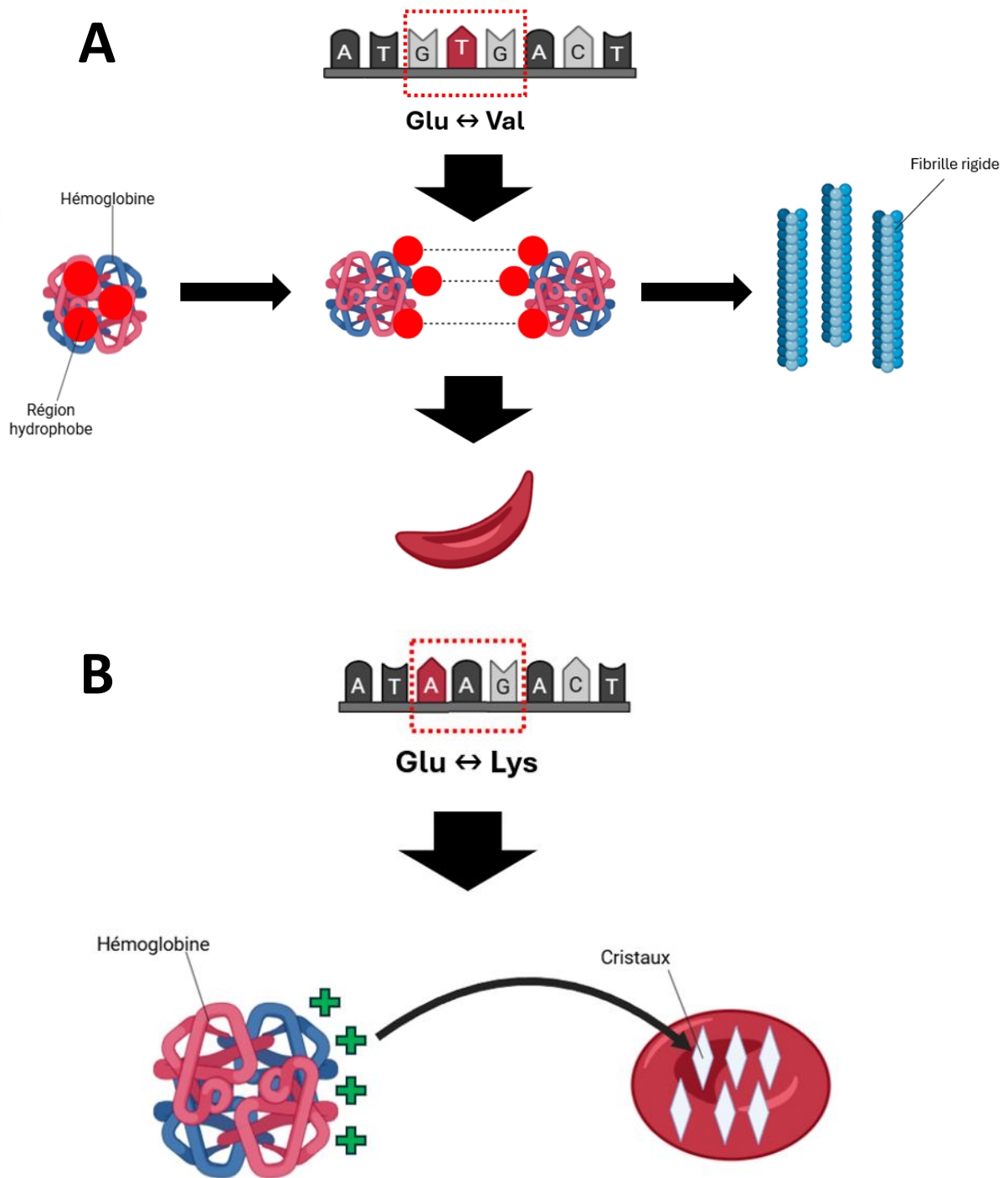


Figure 5. Séquences mutées du gène de la bêta-globine et leurs conséquences. Représentation des mutations au niveau du 6^e codon du gène *HBB* causant la maladie. A) Cette mutation est associée à la forme HbS de la maladie. Elle entraîne une substitution de la glutamine pour une valine, responsable de la déformation des érythrocytes en forme de faucille. B) Cette mutation cause plutôt la forme HbC de la maladie. Elle entraîne une substitution de la glutamine par une lyse ce qui altère les charges à la surface de la molécule d'hémoglobine et favorise sa précipitation en cristaux.

Après avoir présenté les variants affectant la structure de la bêta-globine, il est nécessaire d'aborder les mutations affectant la quantité de chaîne bêta produite. Ces mutations sont normalement associées à une autre maladie du sang, la bêta thalassémie, caractérisée par une production insuffisante ou absente de chaînes bêta. Les individus porteurs de deux copies de ces mutations (homozygotes ou hétérozygotes β^0/β^0 ou β^0/β^+) développent une forme de bêta-thalassémie. Lorsqu'une mutation associée à la bêta-thalassémie est combinée au variant HbS, le patient développe une forme particulière d'AF, appelée HbS/ β -thalassémie, dont la sévérité dépend du type de mutation thalassémique (β^0 ou β^+) (5, 9). Les mutations β^0 affectent souvent les codons essentiels du gène HBB, entraînant l'apparition de codons stop prématurés et une troncation importante de la protéine, rendant celle-ci non fonctionnelle (21, 22). Ce type de variant est généralement associé à une forme plus sévère de la maladie. En revanche, les mutations β^+ affectent plutôt les régions régulatrices du gène, telles que le promoteur ou les sites d'épissage, ce qui entraîne une expression réduite des chaînes bêta. Un certain niveau d'expression fonctionnelle demeure présent, ce qui explique pourquoi ce variant est associé à une forme moins sévère de la pathologie (21, 22).

Il est aussi important de mentionner l'existence de plusieurs autres variants plus rares, responsables de formes cliniques variables de la maladie. Cependant, ces variants ne seront pas abordés dans le cadre de ce rapport, car leur faible fréquence les rend peu représentatif du portrait global de l'anémie falciforme (5).

Les différentes formes cliniques de l'AF sont déterminées par la combinaison bi allélique de variants anormaux du gène HBB, hérités de chaque parent (5, 9). La sévérité varie souvent en fonction de la nature de cette combinaison (5). Le **tableau 1** présente les principales formes cliniques ainsi que leur fréquence, leur sévérité et les principaux symptômes observés pour chacune d'entre elles.

Genotype	Incidence in African Americans	HbF	% Variant	Severity
Sickle cell anemia (HbS homozygotes)	1/600	5	>90% HbS	4
HbSC disease	1/800	2	50% HbS and HbC	2
S- β^0 thalassemia	1/1500	7	90% HbS	4
S- β^+ thalassemia		2	5%-30% HbA	2

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des génotypes les plus fréquents dans l'anémie falciforme. Les résultats présentés correspondent aux moyennes observées chez de jeunes adultes pour chaque génotype, en l'absence de traitement par transfusion sanguine ou à l'hydroxyurée. Chez les jeunes enfants, les valeurs diffèrent de celles montrées dans ce tableau. De plus, les résultats individuels

peuvent varier de manière considérable d'un patient à l'autre par rapport aux moyennes rapportées. La sévérité de la maladie est gradée de 4 (forme la plus sévère) à 0 (absence de complications cliniques). HbF : % d'hémoglobine fœtale. Tableau repris de (5).

Le **tableau 1** présente ce qui est généralement observé chez les patients atteints de chacune des formes principales de la maladie. Pourtant, il n'est pas rare que deux patients atteints par la même forme génétique de la maladie, présentent des complications différentes, de sévérité variable. Cette relation génotype-phénotype n'est pas toujours prévisible et demeure mal caractérisée. La recherche actuelle ne permet pas d'expliquer avec certitude cette variabilité importante pour un même génotype (5). Certaines pistes d'explication résident dans l'implication d'autres gènes secondaires associés à des phénotypes spécifiques de la maladie, représentés au sein du **tableau 2** (5). Les preuves les plus robustes concernent les variants génétiques affectant l'hémoglobine fœtale (HbF) et la famille de gènes UGT1A (5). L'HbF est la forme qui est présente chez le fœtus pendant la grossesse et est composé de deux chaînes alpha et deux chaînes gamma ($\alpha_2\gamma_2$), puis est progressivement remplacé par HbA (23). L'HbF a une affinité plus importante pour l'oxygène que HbA ce qui permet une meilleure captation de l'oxygène (23). Cette forme inhibe également la polymérisation de HbS et procure un effet protecteur dans les complications liées à l'AF (5, 23-25). Chez certains individus, l'expression de HbF persiste à des niveaux élevés (5). Plusieurs études d'association pangénomiques (GWAS) ont identifié des polymorphismes mononucléotidiques (SNP) au niveau du gène BCL11A, qui code pour un facteur de transcription réprimant l'expression des chaînes gamma de l'HbF, ainsi que dans le locus intergénique HBS1L-MYB, une région régulatrice modulant l'expression du gène MYB, essentiel à l'hématopoïèse des progéniteurs érythroïdes (26). D'autres études GWAS ont montré l'implication de la famille de gènes UGT1A impliquée dans l'expression de l'enzyme UDP-glucuronosyltransférase permettant l'élimination de la bilirubine (27-29). Chez les patients atteints d'AF, l'hémolyse chronique entraîne une augmentation des taux de bilirubine. Les variants génétiques réduisant l'activité de l'UDP-glucuronosyltransférase amplifie cette augmentation ce qui accroît le risque de cholélithiase (5).

Un des problèmes majeurs dans l'étude de ces associations génétiques est le faible taux de succès des études GWAS dans la validation des associations identifiées lors d'études de type gène candidat. La rareté de la maladie rend difficile le rassemblement de grandes cohortes, nécessaires pour les études GWAS (5). Le seuil de significativité sévère utilisé pour ce type d'étude est aussi un facteur pouvant expliquer cette problématique, particulièrement considérant la difficulté à rassembler des cohortes assez grandes pour avoir une puissance statistique suffisante (5). De plus, certains sous-phénotypes, tels que la gravité de la maladie ou le STA n'ont pas une héritabilité bien définie (5). La nature complexe et polygénique de certains sous-phénotypes est également un obstacle majeur (5). La douleur, par exemple, est

probablement influencée par une multitude de gènes ce qui rend l'analyse beaucoup plus complexe (5). Au-delà des facteurs génétiques, des déterminants psychologiques et socioéconomiques influencent également certains sous-phénotypes, notamment la douleur et la survie (30). Ces facteurs peuvent agir comme des confondants, souvent difficiles à mesure et à contrôler dans les analyses statistiques. Ces données suggèrent des pistes intéressantes, cependant elles ne permettent pas d'en tirer des conclusions robustes.

Les associations rapportées dans le tableau ci-dessous doivent être interprétées avec réserve en raison des faiblesses énumérées précédemment.

Subphenotype	Genes	References
Survival	Multiple including <i>TGFBR3</i>	22,23-26
Stroke, silent infarction, TCD velocity	Multiple gene identified, <i>VCAM1</i> , <i>ILR4</i> , <i>ADBR2</i> , <i>HLA</i> , <i>LDLR</i> , but few have been validated (see text)	27,28-30
Painful episodes	<i>GCH1</i> -results reported in abstract only. Biologically plausible. <i>MBL2</i> in children, low expression associated with increased pain <i>PLA2G4A</i> .	31-34 35
Acute chest syndrome	Many genes have been "identified" but no study has been validated. <i>HMOX1</i> (GT) _n S/S – Reduce incidence Intergenic region between <i>DNMT3B</i> – <i>COMMD7</i> significant in children <age 5 years.	36-39 40 35
Bacteremia/Infection	<i>MBL2</i> -contradictory evidence in different populations that that low level protective. Other genes include <i>CCL5</i> , various HLA alleles, <i>IGF1R</i> , TGF- β /SMAD/BMP pathway HLA-E*0101 HLA class 1 Susceptibility for infection in homozygotes HLA-E*0103 HLA class 1 Protection against infection in heterozygotes HLA-DRB1*15 HLA class 2 Protection HLA-DQB1*03 HLA class 2 Increased risk <i>IGF1</i> , TGF β /BMP	41-43 44,41,45
Osteonecrosis	Little evidence for <i>MTHFR</i> ; <i>BMP6</i> -results validated in 2 different populations	38,46-48
Priapism	<i>KL</i> , <i>TEK</i> , <i>TGFBR3</i> , <i>AQP1</i>	49-51
Leg ulcers	TGF- β /SMAD/BMP pathway, <i>KL</i> , possibly HLA alleles	51-53
Sickle vasculopathy/TRV velocity	<i>BMP6</i> , <i>TGFBR3</i> , <i>ACVR1</i> , <i>BMP2</i>	54
Cholelithiasis	Promoter repeats in <i>UGT1A1</i> associated with serum bilirubin	55-57
Renal function/albuminuria/ Glomerular hyperfiltration	<i>DARC</i> FY- associated with proteinuria, TGF- β /Smad/BMP pathway, <i>MYH9</i> , <i>APOL1</i>	58-61
Multiple subphenotypes	Duffy antigen receptor (<i>DARC</i>) No relationship to leg ulcers,? nephropathy, priapism, osteonecrosis, response to opioids	62-64
Hemolysis	<i>NPRL3</i> <i>VCAM1</i> , <i>CD36</i> <i>NOS3</i>	65,66

S/S: homozygous for the short GT_n repeat allele for *HMOX1*

Tableau 2. Associations génétiques impliquant des sous-phénotypes de l'anémie falciforme.

Représentation des principales associations génétiques entre différents variants génétiques et des sous-phénotypes de l'anémie falciforme. Tableau repris de (5).

La poursuite des études visant à approfondir la compréhension de la relation génotype-phénotype est essentielle au développement de signatures génétiques utiles dans la prise de décision dans un contexte thérapeutique et dans le conseil aux patients. Une telle avancée permettrait de personnaliser les approches thérapeutiques en fonction du profil génétique de chaque individu, dans l'objectif d'optimiser les résultats cliniques. Il demeure essentiel d'élucider les mécanismes derrière la grande variabilité intra génotypique observée chez les patients atteints d'AF. Des facteurs tels que les polymorphismes dans les gènes modificateurs, l'environnement, les déterminants socioéconomiques et psychologiques, ainsi que la qualité des soins et l'adhérence au traitement, sont probablement impliqués (5, 30). Toutefois, l'influence exacte de ces facteurs demeure mal caractérisée, et leur contribution ne suffit pas à expliquer l'ensemble de la variabilité phénotypique observée. La variabilité de la maladie demeure difficile à prédire et à expliquer. Actuellement, il est difficile de formuler des recommandations applicables universellement (30).

2.1.2. Mécanismes moléculaires

Comme décrit précédemment, les différentes mutations du gène HBB, particulièrement les variants HbS et HbC, entraînent une altération de la structure de la chaîne bêta de l'hémoglobine, modifiant ses propriétés biochimiques fondamentales. La mutation HbS est caractérisée par la substitution d'un glutamate hydrophile par une valine hydrophobe au niveau de la chaîne bêta de l'hémoglobine, entraînant la polymérisation des molécules en longues fibrilles rigides, sous l'effet d'interactions hydrophobes en conditions de désoxygénation. Ces longues fibrilles rigides entraînent la déformation des érythrocytes en forme de faucille et contribuent à leur rigidité et fragilité accrue (10). La mutation HbC est plutôt caractérisée par la substitution d'un glutamate hydrophile chargé négativement par une lysine chargée positivement au niveau de la chaîne bêta, ce qui réorganise les interactions électrostatiques entre les molécules, affecte leur solubilité et favorise leur précipitation sous forme de cristaux (20). L'accumulation des cristaux augmente la rigidité de la cellule et altère la membrane ce qui peut activer mécaniquement certains canaux sensibles à la déformation (20). Les symporteurs K^+/Cl^- impliqués dans la sortie de K^+ et Cl^- en sont un exemple. Lorsqu'activés, ils contribuent à la formation d'un gradient osmotique causant une sortie d'eau du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire, favorisant la déshydratation des érythrocytes, principalement (31).

Dans cette section, ces mutations seront recontextualisées dans un cadre physiopathologique plus large, à travers quatre axes moléculaires majeurs qui sont à la base de l'expression clinique de l'AF : 1) la polymérisation de l'HbS 2) l'inflammation stérile, 3) la dysfonction endothéliale

et 4) les phénomènes de vaso-occlusion (10). La description des mécanismes moléculaires se concentrera principalement sur la mutation HbS, puisqu'elle est présente dans la majorité des formes cliniques les plus prévalentes de la maladie.

2.1.2.1. Polymérisation de l'hémoglobine S

La désoxygénation intracellulaire de HbS, souvent au niveau des tissus à forte demande en oxygène, induit un changement conformationnel exposant la région hydrophobe caractéristique de la molécule d'HbS. Cette exposition favorise les interactions entre les différents tétramères HbS afin de dissimuler cette région hydrophobique, initiant la formation de noyaux de polymérisation (9, 13). Ces derniers croissent rapidement afin de former de longues fibres, responsables de l'augmentation de la rigidité et de la fragilité des érythrocytes, ainsi que de leur déformation. Ce processus conduit à l'apparition de la morphologie en faucille caractéristique des érythrocytes dans la maladie (9, 13). En parallèle, ces altérations structurales peuvent contribuer à une hémolyse accrue, un stress énergétique important ou une déshydratation cellulaire (32).

La vitesse de polymérisation de l'HbS est directement proportionnelle à sa concentration intracellulaire, qui dépend de plusieurs facteurs (9, 10, 33). D'une part, un volume globulaire moyen (VGM) plus élevé dilue l'HbS à l'intérieur de la cellule ce qui réduit sa concentration et ralentit la polymérisation (10, 34). Les réticulocytes, un précurseur des érythrocytes, présentent un VGM plus élevé, ce qui engendre une concentration en HbS légèrement plus faible (34). Une proportion accrue de réticulocytes peut donc être associée à une réduction de la vitesse de polymérisation. Toutefois, ce type de cellules possèdent une également une capacité d'adhésion accrue à l'endothélium vasculaire, ce qui augmente les risques de crises vaso-occlusives et d'accidents vasculaires cérébraux (34).

À l'inverse, la déshydratation des érythrocytes diminue leur volume ce qui augmente la concentration intracellulaire d'HbS et accélère le processus de polymérisation (13, 35). La déshydratation résulte principalement d'une perte de K⁺ et d'eau via les canaux K⁺/Cl⁻ et les canaux potassiques Ca²⁺-dépendants, aussi appelés canaux de Gardos (13). Les cycles répétés de désoxygénation-oxygénation augmentent la perméabilité au calcium, activant davantage ces canaux. Cette activité accrue aggrave l'état de déshydratation de la cellule, ce qui augmente la concentration intracellulaire d'HbS et favorise sa polymérisation (13). D'autres facteurs comme un pH faible ou des dommages oxydatifs peuvent activer ces canaux également (35).

D'autre part, l'HbF joue un rôle protecteur à l'égard de la polymérisation. Sa capacité à substituer l'HbS permet de diminuer sa concentration intracellulaire. L'HbF peut également venir interférer directement dans le processus de polymérisation. Une concentration accrue en HbF permet de freiner la vitesse de polymérisation (5, 23-25).

La cinétique de la déformation des érythrocytes et leurs modifications morphologiques ont été corrélées aux mécanismes pathologiques à l'origine des événements vaso-occlusifs. Une étude récente a montré que les érythrocytes exposés à des cycles répétés d'hypoxie-normoxie ont une cinétique de déformation plus rapide que les cellules n'ayant pas subi ce type d'exposition (11). Les cellules ont conservé un aspect morphologique similaire malgré un changement dans la cinétique de déformation (11). Ce phénomène pourrait contribuer à l'aggravation progressive des complications microvasculaires impliquées dans la maladie.

2.1.2.2. Phénomènes de vaso-occlusion

La vaso-occlusion, une obstruction des vaisseaux sanguins, particulièrement au niveau de la microvascularisation, est le mécanisme physiopathologique principal impliqué dans le développement de crises vaso-occlusives douloureuses. Ces crises nécessitent des soins médicaux urgents (10).

Les propriétés d'écoulement du sang sont déterminées par l'hématocrite, la viscosité du plasma et la déformabilité des érythrocytes. L'augmentation de la viscosité du plasma, provoquée par une hémolyse chronique augmentant les taux d'hémoglobine et une diminution de la déformabilité des érythrocytes, contribue à perturber le débit sanguin au niveau des tissus à forte demande en oxygène (32). Les érythrocytes dont la capacité de déformation est limitée sont plus enclins à être séquestrés au niveau de la microcirculation ce qui induit le processus de vaso-occlusion (10, 32). Les cycles de déformations répétées des érythrocytes ainsi que le stress oxydatif provoquent des dommages au niveau de la membrane cellulaire, entraînant une exposition accrue, une expression anormale et une suractivation de plusieurs molécules d'adhésion, notamment les molécules phosphatidylsérine (PS), ICAM-4 ou IAP (32, 36). Ce potentiel adhésif plus important rend les érythrocytes plus susceptibles d'adhérer à l'endothélium, favorisant également la vaso-occlusion.

La dysfonction endothéliale et l'inflammation stérile pourraient contribuer à la surexpression de molécules d'adhésion au niveau de l'endothélium vasculaire, tels que VCAM-1 ou ICAM-1, selon certaines études (32, 36). Des hauts niveaux de cellules inflammatoires, particulièrement des neutrophiles, plaquettes et monocytes ont été corrélés à la sévérité de la maladie ce qui

suggère une implication des cellules inflammatoires dans le développement de vaso-occlusion (37-39). Des données épidémiologiques suggèrent que la vaso-occlusion est souvent déclenchée par une exposition à des facteurs environnementaux ou inflammatoires, notamment les infections, l'hypoxie, le froid, l'acidose et la déshydratation (9, 40). D'autres facteurs sont probablement en cause, mais n'ont pas encore été identifiés (10).

Une fois l'obstruction résolue, la restauration du flot sanguin et la réoxygénation du tissu peut entraîner ce que l'on appelle une lésion de reperfusion (10). Ce type de lésion est caractérisé par une cascade d'évènements impliquant la libération de médiateurs pro-inflammatoires, la production excessive de radicaux libres (ROS) et l'activation de cellules immunitaires, causant des dommages tissulaires, malgré la réoxygénation (41). L'ischémie causée par l'obstruction vasculaire induit un passage du métabolisme aérobie à anaérobie, entraînant une déplétion en ATP. Les pompes ioniques deviennent dysfonctionnelles ce qui contribue à l'accumulation de calcium intracellulaire et à l'activation de l'enzyme xanthine oxydase, impliquée dans la synthèse de ROS. Les ROS et le calcium sont également impliqués dans l'établissement d'une réponse inflammatoire (41). Le stress oxydatif et l'Inflammation sont responsables des dommages tissulaires associés aux lésions de reperfusion. De récentes avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie suggèrent que plusieurs complications importantes pourraient impliquer des mécanismes associés aux lésions de reperfusion (41). Au meilleur de nos connaissances, aucune étude clinique de bonne qualité concernant des approches thérapeutiques pour traiter les lésions de reperfusion chez des patients atteints d'AF n'a encore été conduite. Pourtant, plusieurs molécules déjà disponibles sur le marché, ciblant le stress oxydatif et l'inflammation, pourraient, si elles s'avéraient efficaces, contribuer à améliorer l'état des patients et réduire la charge importante liée aux complications (41). Ce constat souligne la nécessité d'explorer de manière rigoureuse ces pistes dans le cadre d'études de bonne qualité.

2.1.2.3. *Dysfonction endothéliale*

La dysfonction endothéliale est un état pathologique marqué par une perte des fonctions normales de l'endothélium. La capacité de vasodilatation du vaisseau est restreinte, un état pro-inflammatoire et un stress oxydatif se développent également (10, 42). L'hémolyse prématurée des érythrocytes entraîne la relâche d'hémoglobine et de molécules d'hème libre. En raison de ses propriétés biochimiques, l'hème capte le NO, de manière rapide et irréversible, causant une diminution de sa biodisponibilité et réduisant ses effets physiologiques qui expliquent en partie le développement de dysfonctionnement endothéliale (10). La diminution de NO provoque principalement une vasoconstriction, mais a également un impact au niveau

de la régulation de l'inflammation et de l'activation plaquettaire (10). L'hémoglobine libre est aussi une molécule agissant comme puissant pro-oxydant, ce qui signifie qu'elle peut s'oxyder de manière spontanée et catalyser des réactions d'oxydoréduction produisant des ROS (10). Lorsque l'hémoglobine est oxydée, des molécules d'hème sont relâchées. Ces molécules contiennent des atomes de fer qui, lorsque libérés, catalysent la formation de radicaux libres en favorisant la réaction de Fenton (10). Finalement, l'hémoglobine et l'hème libre agissent comme des *damage-associated molecular pattern* (DAMP), des molécules impliquées dans l'activation du système immunitaire (43). Dans le cas de ces produits hémolytiques, cette activation se produit via des signaux impliquant le récepteur TLR4 et les inflammasomes et active principalement la voie de l'immunité innée (10, 44). Cela favorise le développement et la propagation de l'inflammation stérile, le 4^e axe pathophysiologique qui sera abordé au sein de la section suivante. En plus de favoriser l'inflammation, ces molécules stimulent l'activation plaquettaire et les voies de coagulation ce qui peut contribuer au développement de certaines complications comme l'hypertension pulmonaire ou la thrombose vasculaire (45).

2.1.2.4. Inflammation stérile

L'inflammation est un pilier central et omniprésent dans la physiopathologie de la maladie. Elle est impliquée dans la progression de la maladie ainsi que le développement de complications (10). L'inflammation chronique est associée à un remodelage vasculaire, réduisant l'élasticité et le calibre des vaisseaux sanguins, ainsi qu'à des dommages progressifs aux organes (10). Elle est également associée à une augmentation de l'expression de protéines d'adhésion au niveau de l'endothélium ce qui favorise l'adhésion des érythrocytes, leucocytes et thrombocytes favorisant la vaso-occlusion (46). Les crises douloureuses sont exacerbées par l'état pro-inflammatoire. Les patients atteints d'AF sont plus susceptibles de souffrir d'infections ce qui peut également aggraver l'inflammation (46). De plus, des preuves suggèrent que la génération de thrombine et de la cascade de coagulation se produit dans la maladie, créant un état d'hypercoagulabilité. L'inflammation et la coagulation s'activent mutuellement via différents mécanismes moléculaires complexes (46).

Plusieurs déclencheurs initient et alimentent cet état inflammatoire chronique. L'altération structurale des érythrocytes, l'hémolyse chronique, le stress oxydatif, le processus de vaso-occlusion et les lésions de reperfusion sont les principaux facteurs contributifs impliqués dans l'inflammation (10, 46). Ces différents mécanismes entraînent la libération de DAMPs ce qui active le système immunitaire inné. L'activation des récepteurs TLR4, par l'hème, par exemple, la libération de DAMPs ou la génération de ROS, activent les inflammasomes, des complexes protéiques jouant un rôle essentiel dans la détection de signaux de dangers et dans l'initiation

de la réponse inflammatoire. Une fois activés, ils génèrent des cytokines pro-inflammatoires, notamment IL-1 β et IL-18, amplifiant l'état inflammatoire et contribuant à sa propagation (10, 44, 46). L'initiation de l'inflammation est marquée par l'activation des cellules endothéliales, des leucocytes et des thrombocytes, via des mécanismes moléculaires caractérisés par des interactions impliquant l'hémoglobine/hème, les cytokines pro-inflammatoires et autres médiateurs (46). Cette activation initiale entraîne la sécrétion de médiateurs inflammatoires, dont TNF- α , IL-6, IL-1 β et IL-18 qui renforcent l'expression de molécules d'adhésion et le recrutement de leucocytes. Une fois activés, les leucocytes libèrent des ROS et des enzymes pro-inflammatoires qui accentuent les dommages tissulaires et amplifie la réponse inflammatoire (10, 46). Ce cercle vicieux contribue à maintenir un état inflammatoire chronique, mais aussi à accentuer le processus de vaso-occlusion ainsi que les dommages aux organes, caractéristiques des complications cliniques associées à l'AF (10).

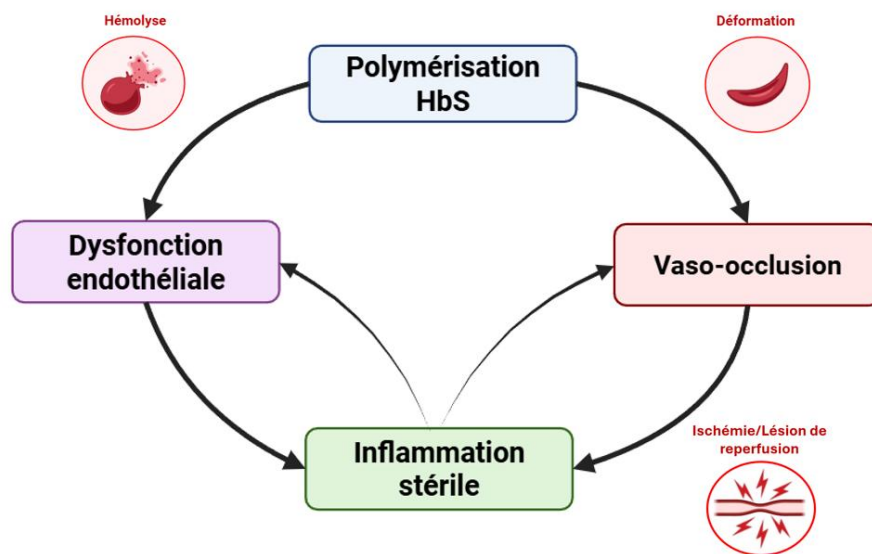


Figure 6. Relations entre les 4 axes physiopathologiques de l'anémie falciforme. La polymérisation des molécules d'HbS en fibrilles rigides fragilise et déforme les érythrocytes. Cette fragilité accrue favorise l'hémolyse, laquelle contribue à la dysfonction endothéliale par différents mécanismes, notamment la libération de molécules pro-oxydantes comme l'hème. La déformation des érythrocytes entraîne plutôt la vaso-occlusion, un état qui favorise le développement d'ischémie et de lésions de reperfusion. La dysfonction endothéliale et la vaso-occlusion stimulent le développement d'une réponse inflammatoire, laquelle peut à son tour exacerber ces deux processus via des mécanismes moléculaires complexes.

2.2. Présentation clinique

Les différents mécanismes physiopathologiques décrits précédemment, se traduisent par un ensemble de manifestations caractéristique de la maladie. L'expression clinique de la maladie est marquée par une grande variabilité entre les patients. Les causes de cette variabilité demeurent mal comprises, cependant il est actuellement admis qu'une combinaison de facteurs épigénétiques, environnementaux, génétiques et leurs interactions sont impliquées dans cette hétérogénéité observée en clinique (47). Les manifestations cliniques de la maladie peuvent être classifiées au sein de deux groupes : celles étant causées par une hémolyse chronique ainsi qu'une déficience en NO (hypertension pulmonaire, priapisme, néphropathies et maladies cérébrovasculaires) et celles étant causées par des événements ischémiques vaso-occlusifs (ostéonécrose, rétinopathie et atteintes hépatiques) (47).

La présence d'une maladie hémolytique et d'une déficience en NO entraîne un remodelage vasculaire pathologique des grands vaisseaux, à l'origine des manifestations cliniques suivantes :

2.2.1. Maladies cérébrovasculaires

Les accidents cérébrovasculaires sont un type de complications sévère, variant de l'AVC soudain avec atteintes neurologiques aux infarctus cérébraux silencieux, parfois associés à une atteinte cognitive (48). Les mécanismes physiopathologiques entourant ce type de complications demeurent peu compris, cependant plusieurs cas rapportés ont été associés au développement de pathologies vasculaires affectant les artères carotide interne et cérébrales moyennes (47).

2.2.2. Hypertension pulmonaire

Cette complication est définie par une pression artérielle pulmonaire ≥ 25 mmHg et une pression télédiastolique du ventricule gauche ≤ 15 mmHg (49). Le développement de pathologies vasculaires au niveau pulmonaire causé par une hémolyse intravasculaire joue un rôle important dans la physiopathologie de cette complication. La vasoconstriction et la diminution de la biodisponibilité du NO en lien avec le dysfonctionnement endothélial sont également impliqués dans le développement d'hypertension pulmonaire (47, 50). En présence d'anémie sévère, la réponse physiologique compensatrice est une augmentation du débit cardiaque afin de maintenir des niveaux suffisants en oxygène. Cette augmentation du débit cardiaque nécessite une augmentation de la précharge, du volume systolique et une

diminution de la postcharge ce qui contribue également au développement d'hypertension pulmonaire (47).

2.2.3. Priapisme

Le priapisme se définit comme une érection persistante, parfois douloureuse, qui survient de manière indésirable, en l'absence de stimulation sexuelle. L'âge moyen des patients affectés par cette complication est de 15 ans (47). La forme la plus fréquente est caractérisée par une stagnation du sang au niveau du pénis qui est attribuable à une diminution, voir une absence du débit sanguin au sein du corps caverneux du pénis (47). La physiopathologie de cette condition demeure incomprise, cependant il est fort probable qu'une diminution de la biodisponibilité du NO joue un rôle clé dans le développement du priapisme. Si cet état d'érection persistante se prolonge, une acidose, une hypoxie et une ischémie peuvent survenir, causant des lésions tissulaires (51). En cas de dommages importants, une dysfonction érectile irréversible peut s'installer chez le patient atteint (47, 51). Une intervention rapide s'impose afin de limiter les conséquences néfastes pour le patient.

2.2.4. Dysfonction rénale

Chez les patients atteints d'AF, la dysfonction rénale est caractérisée par une diminution de la capacité à concentrer l'urine et par une hyperfiltration glomérulaire. Cette complication survient très tôt dans la vie du patient et est presque inévitable (52). L'hyperfiltration glomérulaire résulte principalement des conséquences de l'hémolyse, notamment le développement de dysfonction vasculaire (47). La vaso-occlusion joue aussi un rôle dans les lésions rénales. La polymérisation de l'HbS est favorisée au niveau de la médulla rénale en raison de conditions locales spécifiques, soit une faible pression partielle en oxygène, une osmolalité importante et un faible pH (9).

2.2.5. Ulcères de jambe

Les ulcères de jambes constituent une complication fréquente de la maladie, principalement liées au développement de shunt artérioveineux. Ceux-ci favorisent un passage direct du sang des artères vers les veines, court-circuitant la microcirculation capillaire et réduisant ainsi l'apport en oxygène aux tissus. Les ulcères se développent préférentiellement au niveau des régions ayant un débit sanguin réduit et une proportion de gras sous-cutané plus faible, particulièrement au niveau des chevilles. La prévalence de cette complication varie géographiquement, alors qu'en Jamaïque elle peut atteindre jusqu'à 75% comparativement, contre environ 25 % aux États-Unis. Cette complication est observée plus fréquemment chez

les patients porteurs du génotype HbSS. Le long processus de guérison et de cicatrisation ainsi que le taux élevé de récurrence demeurent des défis importants dans leur prise en charge.

Les événements vaso-occlusifs ischémiques entraînent des crises douloureuses et des dommages progressifs aux organes également responsables des manifestations cliniques ci-dessous :

2.2.6. Ostéonécrose

L'ostéonécrose est définie par la nécrose du tissu osseux, causé principalement par une réduction de l'apport sanguin. La physiopathologie de cette complication est encore peu comprise, mais il est suggéré que des vaso-occlusions répétées associées au développement d'hypoxie tissulaire, de lésions de reperfusion et d'inflammation, seraient impliquées dans le développement de l'ostéonécrose (47, 53). Les sites les plus touchés sont respectivement, la tête fémorale, la tête de l'humérus et le genou. Près de 50% des patients âgés de plus de 35 ans souffrent d'une forme d'ostéonécrose (47, 54). Les principaux symptômes rapportés sont une douleur d'intensité variable et une perte de fonction du joint affecté (47).

2.2.7. Rétinopathie

L'AF est associée au développement de rétinopathie proliférative et d'hémorragies intravitréennes (47). La rétinopathie proliférative est le résultat de vaso-occlusions répétées au niveau des artéioles rétinienues périphériques (55). Les périodes d'ischémie répétées engendrées stimulent l'angiogenèse via la production de facteurs de croissance, comme le VEGF (56). Les néovaisseaux ainsi formés sont fragiles et désorganisés, ce qui favorise les hémorragies intravitréennes. Ces dommages sont suivis d'un processus de cicatrisation et de fibrose qui endommage la structure de la rétine et peut conduire au décollement de celle-ci. Cela résulte en une perte partielle ou complète de la vue (47, 55).

2.2.8. Insuffisance rénale aigue

L'insuffisance rénale aigue est caractérisée par une diminution importante de la fonction rénale, souvent marquée par une diminution de la production d'urine et une élévation des taux de créatinine sanguins (47). La physiopathologie de cette complication n'est toujours pas totalement comprise sanguins (47). Cependant, il est connu que la vaso-occlusion entraîne une ischémie au niveau de la médulla rénale ce qui contribue au développement de l'insuffisance rénale sanguins (47). Cette condition se développe chez 75% des patients souffrants d'une vaso-occlusive aigue (57). La protéinurie s'aggrave souvent avec le temps. Une diminution du débit de filtration glomérulaire et une augmentation de la protéinurie sont associées à une

mortalité augmentée (57). De plus, plusieurs facteurs aggravants, notamment une perte de volume urinaire, l'utilisation d'AINS, les infections, une hémolyse massive, ou la rhabdomyolyse (47).

2.2.9. Lésions hépatiques

Le système hépatobiliaire est le plus atteint chez les patients atteints d'AF. Une variété d'hépatopathies de causes variées peuvent affecter les patients souffrant de la maladie, incluant la cholelithiase, la lésion hépatique hypoxique par vaso-occlusion, la séquestration hépatique, l'obstruction du drainage veineux hépatique, l'hépatite virale, la cholestase intrahépatique ou la cirrhose biliaire (47). Ces complications sont causées principalement par une obstruction microvasculaire et une ischémie altérant les échanges gazeux, engendrant un état hypoxique et limitant la fonction des hépatocytes (58). D'autres causes rapportées sont des dommages induits par une surcharge ferrique associée à une hémolyse chronique ou à des transfusions sanguines fréquentes, dans le cadre des soins prodigués au patient (47). La cholestase intrahépatique est une complication rare, mais sérieuse, pouvant être fatale pour le patient (47).

2.2.10. Complications spléniques

La rate est l'un des premiers organes affectés par la maladie. La majorité des enfants ont une atteinte splénique avant l'âge de 12 mois (59). La structure de la rate explique ce phénomène. Cet organe se distingue par un débit sanguin faible et une microcirculation ouverte ce qui favorise la désoxygénation et la déformation des érythrocytes, favorisant les vaso-occlusions (47). Ces occlusions sont rarement douloureuses, mais entraînent le développement de fibrose et une perte de fonction de la rate (47). Cette atteinte splénique constitue une des causes importantes impliquées dans le risque accru d'infection chez les patients atteints d'AF (60). Initialement, réversible, les épisodes répétés d'occlusions peuvent entraîner des dommages permanents et une atrophie de la rate. N'ayant pas la capacité à se régénérer, la rate devient non-fonctionnelle ce qui rend les patients vulnérables aux infections, particulièrement les enfants (60).

2.2.11. Crises douloureuses

La douleur chez les patients atteints d'AF est une complication fréquente qui a un impact important sur la qualité de vie (61). Elle a longtemps été attribué à des mécanismes nociceptifs et inflammatoires, en lien avec les dommages tissulaires causés par les crises vaso-occlusives (62). Toutefois, la compréhension actuelle du phénomène révèle une réalité multidimensionnelle, impliquant des interactions complexes entre des facteurs

psychologiques, émotionnels, sociaux, environnementaux et génétiques, ce qui rend son étude particulièrement ardue (62). Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore bien compris. Des douleurs de nature neuropathique semblent également affecter de nombreux patients (63). En effet, plusieurs cas de douleur chronique diffuse, sans causes identifiables ont été rapportés. Chez ces patients, les traitements recommandés tels que les opioïdes ou les AINS s'avèrent souvent inefficace (63) .

Par ailleurs, des preuves animales et humaines ont montré une hypersensibilité à des stimulations provoquées ou spontanées ce qui suggère des anomalies au niveau du système nerveux central et périphérique (63). Des études transversales basées sur des questionnaires de dépistage auto-déclaré ont estimé que la douleur neuropathique touche 25% à 40% des patients atteints (63-65). Le niveau de preuve demeure donc modeste, et d'autres études sont nécessaires afin d'approfondir la compréhension de ce phénomène.

Il existe d'autres complications pour lesquelles la vaso-occlusion et la dysfonction endothéliale jouent un rôle moins central, ou dont les mécanismes exacts demeurent moins bien compris :

2.2.12. Syndrome thoracique aigu

Le STA est une condition fréquente et est la principale cause de mortalité chez les patients atteints d'AF, responsable de 25% des décès liés à la maladie. Elle est la 2^e cause d'hospitalisation la plus fréquente après les crises vaso-occlusives. Les patients atteints de STA peuvent se présenter à l'hôpital gravement malade, ou le STA peut se développer lors d'une hospitalisation pour une autre condition, à la suite d'une crise vaso-occlusive ou d'une chirurgie, par exemple (66). Le STA est une condition assez fréquente, pourtant son diagnostic et sa prise en charge demeurent complexe en raison d'un manque de données probantes solides (66).

Le STA est un ensemble de signes cliniques et de symptômes défini par une maladie aiguë caractérisée par l'apparition d'un nouvel infiltrat pulmonaire segmentaire, associé à au moins un symptôme respiratoire récent tel qu'une toux, une douleur thoracique, une fièvre $\geq 38,5$ °C, une hypoxémie ou une tachypnée (66). La compréhension des mécanismes physiopathologiques de cette condition demeure limitée. En effet, la majorité des cas de STA chez l'adulte, ne présentent pas d'étiologie claire et est souvent multifactorielle (67). La cause infectieuse est assez commune et devrait être considérée par le médecin traitant (67). Il est également rapporté que près de la moitié des patients adultes souffrant d'un STA étaient initialement hospitalisés pour une autre cause (66).

Actuellement, trois causes sont proposées pour expliquer le développement du STA : l'infection pulmonaire, l'embolie graisseuse d'origine médullaire et l'atteinte pulmonaire/infarctus liée à la séquestration intravasculaire pulmonaire des érythrocytes anormaux (66). Un mécanisme central est l'obstruction de la microvascularisation pulmonaire par vaso-occlusion, responsable d'une ischémie et de dommages aux cellules endothéliales (68). Ce phénomène favorise également la libération de fragments de moelle osseuse ou d'embolies graisseuses, contribuant à l'apparition du syndrome (68). Ces embolies graisseuses peuvent à leur tour entraîner la libération d'acides gras libres pro-inflammatoires sous l'action de la phospholipase A2, aggravant la réaction inflammatoire au niveau pulmonaire (69).

2.2.13. Surcharge de fer

Les transfusions chroniques et l'hémolyse peuvent provoquer une surcharge ferrique, une complication pouvant entraîner des conséquences dévastatrices (70). Le fer en surplus se dépose sur différents organes, tels que le foie, le cœur ou le pancréas, et affecte leur fonctionnement (70).

2.2.14. Risque accru d'infections

Les patients atteints d'AF sont également sujets à un risque accru d'infection qui peut être expliqué par des dommages à la rate causés par la maladie, un état d'inflammation chronique et une dérégulation immunitaire (71). De plus, les hospitalisations fréquentes jouent aussi un rôle dans cette susceptibilité aux infections en exposant les patients à un environnement propice aux infections nosocomiales.

2.2.15. Complications obstétriques

Les patientes enceintes et atteintes de la maladie présentent un risque accru de complications obstétriques, en particulier de complications hypertensives (72). Elles ont également un risque augmenté de mortalité, de mortinatalité et de mortalité périnatale, de retard de croissance intra-utérin ainsi que d'accouchement prématuré (73). L'hypoxie et l'anémie liées à la maladie sont des facteurs importants affectant la croissance fœtale (74). Les femmes présentant un génotype HbSS sont plus à risque de complications que celles porteuses d'un génotype HbSC (72). Ces complications sont d'autant plus dangereuses chez les femmes enceintes souffrantes d'AF, considérant le risque accru de crises vaso-occlusives, de STA ou d'hypertension pulmonaire associé à la grossesse. Cette cumulation des risques explique en partie la mortalité maternelle plus élevée observée au sein de cette population (73).

L'hypertension chez la femme enceinte souffrant d'AF augmente les risques de complications hypertensives, telles que la prééclampsie et l'éclampsie, mais également ceux liés directement à la maladie, comme les complications pulmonaires, le STA et les crises vaso-occlusives aiguës (73). Les patientes atteintes d'AF présentent souvent des pressions systoliques et diastoliques inférieures à la moyenne observée dans la population générale. La baisse physiologique de la pression artérielle liée à la grossesse accentue cet écart avec les valeurs moyennes (73). Ainsi, une augmentation modeste de la pression, qui pourrait sembler anodin chez une femme en santé, pourrait être cliniquement significatif et signaler un risque de complications hypertensives (73). Les lignes directrices actuelles sur l'hypertension pendant la grossesse ne distinguent pas les patientes avec AF ou non, ce qui peut exposer celles-ci à des risques de complications sévères pour elles-mêmes ainsi que pour le fœtus (73). Les recommandations pour la surveillance de la pression chez ces patientes demeurent vagues et sont soutenues par peu de données scientifiques. Une mise à jour de ces recommandations est nécessaire (73).

2.2.16. Complications psychologiques

Les nombreuses complications, les consultations médicales fréquentes, les symptômes importants et les plans de traitement exigeants et contraignants, constituent un fardeau important pour le patient qui peut mener au développement de complications psychologiques, notamment la dépression ou l'anxiété. Les atteintes psychologiques peuvent aggraver la maladie et les symptômes du patient, d'où l'importance d'assurer la prise en charge de ces complications, parfois sous-estimées (75, 76). La composante psychologique de la maladie et ses conséquences sera abordée dans les sections suivantes. De plus, une prévalence importante de désordres du sommeil a été importée chez les patients atteints d'AF, particulièrement l'apnée obstructive du sommeil (77). Cette condition cause un état hypoxique qui peut aggraver les complications de la maladie via la génération de signaux pro-inflammatoires et de ROS (78). Elle affecte également l'aspect psychologique en favorisant le développement de dépression majeure (78).

2.3. Prise en charge de la maladie

La prise en charge de la maladie, telle que recommandée par les lignes directrices canadiennes, consiste en une approche complète axée sur la prévention et la gestion des complications. Elle vise à améliorer la qualité de vie ainsi que l'espérance de vie des patients. Les recommandations actuelles comportent plusieurs interventions variées, incluant des thérapies modifiant la maladie, comme l'hydroxyurée (HU) et les transfusions, la prévention et la gestion des complications ainsi que des soins complets entourant la gestion périopératoire, la contraception et la grossesse, le dépistage néonatal, les vaccinations, la nutrition, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques et la transition des soins (79).

2.3.1. Thérapies modifiant la maladie

Les thérapies modifiant la maladie sont définies comme des traitements ciblant les mécanismes physiopathologiques de la maladie, modifiant l'évolution de la condition, plutôt que de se limiter à la gestion des symptômes. Ces thérapies permettent donc de ralentir la progression de la maladie. En AF, il existe actuellement deux thérapies modifiant la maladie : l'hydroxyurée (HU) et les transfusions sanguines.

2.3.1.1. *Hydroxyurée*

L'utilisation de l'HU est la seule molécule actuelle modifiant la maladie et dont l'efficacité est supportée par des données cliniques robustes (80, 81). Elle permet de prévenir le développement de complications. L'HU augmente les taux de HbF ce qui réduit la polymérisation de HbS et réduit la sévérité de la maladie (81). Elle améliore également l'hydratation ainsi que les propriétés de déformation et de circulation des érythrocytes (81). Cliniquement, chez les patients traités à l'HU on observe une augmentation de la survie, une réduction des besoins de transfusion et une diminution de la fréquence de certaines complications, notamment les crises douloureuses et le STA (81).

Le médicament est fortement recommandé pour tous les adultes et enfants de 9 mois et plus atteint d'AF de type SS ou S β 0-thalassémie (79). La thérapie peut également être envisagée chez les patients atteints par des formes génétiques différentes de la maladie, tel que la forme SC (79). La dose est ajustée jusqu'à atteindre la dose maximale tolérée ce qui nécessite un suivi étroit. Il est recommandé de surveiller la formule sanguine complète, les taux d'HbF ainsi que les fonctions hépatiques et rénales du patient traité. Lors de la prescription de cette molécule,

le conseil au patient est crucial. Une conversation franche et ouverte adressant les risques, bénéfices, inquiétudes du patient et le manque de données en ce qui concerne les risques de malignité associés à l'HU et sa tératogénicité, est essentiel pour une adhérence optimale. Il est également essentiel de discuter des alternatives thérapeutiques existant, en cas de projet de grossesse futur (79).

2.3.1.2. Transfusions sanguines

La transfusion est utilisée pour traiter les exacerbations graves de l'anémie, définie comme un taux d'Hb <50-60 g/l, ainsi que les complications graves de la maladie. Elle permet d'augmenter la proportion d'érythrocytes sains par rapport aux érythrocytes pathologiques. Afin d'éviter les réactions d'allo-immunisation et hémolytiques post-transfusionnelles, il est nécessaire de déterminer le phénotype étendu des érythrocytes (Rh, Kell, Duffy, Kidd, etc.), dès la première rencontre avec le patient (79). L'objectif est d'atteindre un HbS% <30%, sans dépasser 100-110 g/l d'hémoglobine totale. Lors de la transfusion, il est fortement recommandé de surveiller les réactions post-transfusionnelles. Il est également essentiel de gérer toutes complications liées à l'hyperviscosité, notamment l'insuffisance cardiaque ou l'hypertension artérielle, et à la surcharge en fer, traitée par des chélateurs de fer (79).

Les principales complications pour lesquelles la transfusion est indiquée sont les crises aplasiques ou de séquestration splénique et hépatique, le STA et l'AVC (79). Elle est également utilisée en prophylaxie, notamment dans la prévention des AVC chez les enfants et adultes, ainsi que dans un contexte préopératoire afin de limiter les complications postopératoires (79). En deuxième ligne, la transfusion peut être envisagée pour des épisodes de douleur ou un STA récurrent, si l'hydroxyurée s'est avérée peu efficace (79).

2.3.2. Prévention et gestion des complications

L'AF est à l'origine de nombreuses complications, dont la fréquence et la gravité varient selon les patients. Ces complications nécessitent une prise en charge spécifique visant à améliorer la qualité de vie et l'espérance de vie des patients. Si ces complications demeurent non traitées, cela peut affecter de manière significative la qualité de vie du patient ou même entraîner des conséquences sévères, potentiellement fatales. Cette section résume les approches thérapeutiques utilisées dans la prévention et le traitement des principales complications rapportées.

2.3.2.1. Douleur

La prise en charge de des crises douloureuses associées à la maladie vise principalement à soulager de manière efficace la douleur aiguë ainsi que réduire la fréquence et la sévérité des épisodes douloureux chroniques afin d'améliorer la qualité de vie du patient (79).

Il est recommandé, dans un premier temps, d'éduquer le patient et ses proches aidants sur l'identification et la prévention des crises douloureuses liées aux crises vaso-occlusives, ainsi que sur les situations nécessitant une consultation aux urgences (79). Il est également fortement recommandé d'établir un plan de gestion de la douleur à domicile avec le patient. Lors d'une crise douloureuse ne pouvant être contrôlée à domicile, le patient doit se présenter aux urgences et devrait bénéficier d'une évaluation prioritaire. L'administration d'analgésiques devrait débuter dans les 30 minutes suivant l'arrivée du patient (79). Il est recommandé de prioriser les AINS et l'acétaminophène pour les douleurs faibles à modérées, afin de réduire les besoins en opioïdes. Les opioïdes intraveineux devraient être débutés uniquement en cas de douleur modérée/sévère ou lors de l'échec des traitements oraux (79). Le patient doit également être hydraté, de préférence par voie orale, et, si nécessaire, au moyen d'une solution intraveineuse hypotonique (79).

À des fins préventives, il est important de s'assurer de la bonne adhérence du patient à l'hydroxyurée, car des données robustes ont démontré une réduction de la fréquence des épisodes douloureux chez les patients traités (80).

2.3.2.2. Syndrome thoracique aigu

La prise en charge du syndrome thoracique aigu (STA) commence par une approche préventive reposant sur un dépistage précoce, comprenant notamment une surveillance régulière de la saturation en oxygène par oxymétrie de pouls, ainsi qu'un examen approfondi en cas de fièvre ou de crise vaso-occlusive. L'initiation d'un traitement à l'hydroxyurée, dont l'efficacité dans la prévention du STA a été démontrée, fait également partie intégrante de l'approche préventive recommandée (79). La prise en charge d'une manifestation aiguë de la condition nécessite une hospitalisation immédiate. Les soins recommandés reposent sur une oxygénothérapie ($SpO_2 \geq 90\%$), un maintien de l'hydratation, un traitement agressif de la douleur et la transfusion sanguine. Dès un premier épisode de STA, il est fortement recommandé d'amorcer un traitement à l'hydroxyurée, si cela n'est pas déjà fait (79).

2.3.2.3. AVC et complications neurologiques

Les lignes directrices actuelles recommandent un dépistage annuel par échographie Doppler transcrânienne, chez les enfants âgés de 2 ans et plus. Si l'échographie s'avère anormale (≥ 200 cm/s), la transfusion sanguine en prophylaxie est conseillée (79). Lorsque cela est impossible, l'hydroxyurée ou la transplantation de cellules souches devraient être envisagées. En cas d'AVC aigu, l'hospitalisation urgente du patient est nécessaire. Les soins prioritaires reposent sur une oxygénothérapie, l'hydratation du patient, le maintien de la température/glycémie/pression artérielle et le contrôle des crises. La transfusion sanguine est fortement recommandée et vise un taux d'HbS $\leq 30\%$ (79). Une fois la crise aiguë résolue, un plan de prévention secondaire doit être établi et devrait être basé principalement sur des transfusions sanguines chroniques maintenant un taux d'HbS $\leq 30\%$, et ce indéfiniment (79).

2.3.2.4. Hypertension pulmonaire

Comme la plupart des complications liées à la maladie, l'hypertension pulmonaire nécessite un dépistage précoce et une évaluation clinique régulière. L'évaluation clinique du patient inclut la mesure de la saturation en oxygène par oxymétrie de pouls et une échographie de dépistage à partir de 3 ans. Lors de l'échographie de dépistage la vitesse du jet de régurgitation tricuspide devrait être évaluée. Si la valeur est ≥ 2.8 m/sec, ou ≥ 2.5 m/sec avec symptômes, il est recommandé d'envisager un cathétérisme cardiaque droit afin d'obtenir un diagnostic fiable (79). La prise en charge de cette condition devrait être guidée par un expert de l'hypertension pulmonaire, dès que possible. Les traitements de choix sont l'hydroxyurée et la transfusion sanguine. Les patients devraient également être dépistés pour des symptômes liés à des conditions respiratoires chroniques, telles que l'asthme ou l'apnée obstructive du sommeil, puisque ces maladies peuvent aggraver l'hypertension pulmonaire et ses conséquences (79).

2.3.2.1. Complications rénales

Les atteintes rénales liées à l'AF sont une complication fréquente et sévère de la maladie. Près de 20% des patients adultes ont développé une maladie chronique rénale d'ici 31 ans (82). La prévention et la surveillance devraient être prioritaires dans le cadre de cette complication. Dans une optique de prévention primaire, un traitement par hydroxyurée est recommandé, avec une évaluation annuelle de la fonction rénale et de la pression artérielle (79). Dans un contexte de prévention secondaire, la prescription d'inhibiteurs d'enzyme de conversion à l'angiotensine (iECA) ou d'antagonistes au récepteur à l'angiotensine II (ARA) devrait être considérée, en présence de protéinurie, même en absence d'hypertension. Il est recommandé d'éviter les AINS à long terme, puisqu'ils aggravent l'insuffisance rénale (79). Enfin, il est recommandé de traiter rapidement toute infection urinaire afin de prévenir des atteintes rénales susceptibles d'aggraver les complications rénales déjà existantes. Les cas d'insuffisance rénale chronique de stade 5 devraient être pris en charge par un néphrologue (79). La transplantation rénale devrait

être sérieusement envisagée, puisqu'elle est une option relativement sûre et efficace. Elle est associée à une survie améliorée par rapport à l'hémodialyse chez ces patients (79).

2.3.2.2. Séquestration splénique

Dans un premier temps, il est recommandé d'éduquer les patients/proches aidants à palper la rate afin de détecter toute augmentation de la taille de celle-ci. Une augmentation de la taille de la rate avec chute de l'hémoglobine, nécessite une consultation médicale en urgence (79). Lors d'une crise aigüe, la transfusion immédiate d'érythrocytes doit être amorcée. En cas d'échec de la transfusion, la splénectomie d'urgence doit être considérée. La gestion à long terme de cette condition comprend une discussion avec le patient sur les risques de récurrence, qui s'élèvent à 50%, et une intervention à des fins préventives. La splénectomie élective ou la thérapie de transfusion chronique sont à considérer comme interventions (79).

2.3.2.3. Priapisme

Dans le cas de cette condition, l'éducation du patient est recommandée dans un premier temps. Il est essentiel d'informer ce dernier sur le risque, la reconnaissance et l'importance de solliciter une prise en charge médicale rapidement, si l'épisode dure plus de 2h (79). La prise chronique d'hydroxyurée est potentiellement efficace dans la prévention du priapisme. Lors d'un épisode aigu, les lignes directrices recommandent que la prise en charge inclue l'hydratation du patient, l'utilisation d'opioïdes et l'administration d'oxygène supplémentaire si le patient est hypoxique. Si l'épisode aigu n'est pas résolu, une consultation en urgence avec un urologue est nécessaire (79).

2.3.2.4. Surcharge de fer

Cette complication se développe principalement chez les patients recevant des transfusions régulières. À des fins de prévention, il est recommandé d'éviter toutes transfusions inutiles. Chez les patients ne pouvant pas éviter les transfusions un système de surveillance étroit doit être établi. Les lignes directrices proposent de tenir un registre précis des volumes sanguins transfusés au patient. La ferritine devrait être mesurée tous les 3 mois chez ces patients. L'accumulation de fer au niveau hépatique et cardiaque devrait également être évaluée annuellement, par IRM (79). Un traitement à base de chélateurs de fer, tels que la déféroxamine ou le déférasirox, devrait être amorcé au moindre signe de surcharge en fer (79).

2.3.3. Soins intégrés

L'AF n'est pas seulement une maladie caractérisée par des complications aiguës; c'est une condition chronique qui nécessite une prise en charge globale et continue sur le long terme, incluant non seulement les soins médicaux et physiques, mais également le bien-être émotionnel et psychologique du patient (83). Une prise en charge optimale devrait reposer sur une approche multidisciplinaire, intégrant des interventions pharmacologiques, non pharmacologiques et psychosociales, afin d'améliorer la qualité de vie des patients (83).

2.3.3.1. Contraception, soins préconceptionnels et grossesse

Les méthodes de contraception devraient être discutées avec le médecin traitant. Les données actuelles suggèrent que le dispositif intra-utérin (DIU), la contraception orale combinée et la contraception hormonale à base de progestérone, demeurent des approches sécuritaires; aucune preuve claire montre quelconque préjudice apporté à la suite de l'utilisation de ces méthodes de contraception (79). La contraception hormonale à base de progestérone pourrait même potentiellement être associée à une réduction de la douleur liée à la maladie (79).

Pour les femmes souhaitant devenir enceinte, des soins préconceptionnels spécifiques doivent être prodigués. Ces soins devraient inclure l'histoire détaillée de la patiente atteinte de la maladie, une revue approfondie de la médication ainsi qu'un examen physique détaillé. Une évaluation des risques maternels et fœtaux devrait être réalisée (79). De plus, il est recommandé que les partenaires obtiennent un dépistage génétique pour différentes formes d'hémoglobinopathies. Ce dépistage devrait être suivi d'un conseil génétique détaillé pour le couple afin que ce dernier soit bien renseigné en ce qui concerne les risques associés au profil génétique et la probabilité de concevoir un enfant atteint de la maladie. Idéalement, la grossesse devrait être planifiée au cours d'une période de stabilité relative de la maladie (79). Il est recommandé d'arrêter le traitement à l'hydroxyurée, puisque des preuves ont montré des effets tératogènes dans des modèles animaux (84). Les données chez l'humain sont limitées, mais certaines études suggèrent un risque potentiel (84). Il est également conseillé d'arrêter la thérapie par chélation de fer préalablement à la conception (79). Les femmes atteintes de la maladie sont plus susceptibles aux infections. Elles devraient donc recevoir plusieurs vaccins, notamment des immunisations contre *Haemophilus influenzae* de type B, le pneumocoque et le méningocoque. Les patientes devraient également être immunisées contre l'hépatite B et recevoir le vaccin annuel contre la grippe (79).

Une fois enceinte, les femmes devraient être suivies de près par une équipe obstétricale multidisciplinaire spécialisée dans les soins de l'AF, incluant des experts de la médecine fœto-maternelle, de l'hématologie, de la néonatalogie et de l'anesthésie. Un suivi étroit impliquant des échographies et des tests de laboratoires réguliers devrait être effectué. Il est également recommandé d'arrêter les transfusions prophylactiques lors de la grossesse (79).

Idéalement, l'accouchement doit avoir lieu dans un centre spécialisé avec surveillance fœtale et maternelle disponible (79). L'hydratation de la mère, une analgésie adéquate et une oxygénothérapie au besoin, devraient être la priorité lors du travail et de l'accouchement. Une fois l'enfant né, une évaluation pédiatrique doit être disponible pour les nourrissons exposés aux opioïdes (79).

2.3.3.2. Dépistage néonatal

Les lignes directrices actuelles encouragent fortement les prestataires de soins de santé ainsi que les décideurs politiques de mettre en place un système de dépistage universel de la maladie chez tous les nouveau-nés (79). Le Québec a instauré ce système progressivement dès 2013, puis définitivement en 2016, grâce au travail acharné de l'Association d'anémie falciforme du Québec. Une étude de cohorte rétrospective réalisée au centre pédiatrique spécialisé dans la prise en charge de l'AF du CHU Sainte-Justine a montré que ce programme de dépistage permettait de référer plus rapidement les enfants atteints à un spécialiste et de réduire le délai d'initiation des traitements prophylactiques, tels que l'hydroxyurée et la pénicilline (85). La majorité des provinces canadiennes ont instauré un programme de dépistage néonatal universel de l'anémie falciforme. Cependant, selon l'Association d'anémie falciforme du Canada, le Manitoba, la Saskatchewan et le Nunavut n'offrent toujours pas ce service (86). Le dépistage néonatal universel n'est donc pas encore pleinement implanté à l'échelle canadienne.

2.3.3.3. Prophylaxie antimicrobienne et vaccination

La prophylaxie antimicrobienne vise à réduire les risques de la bactériémie et des complications associées, causées par des organismes encapsulés, tels que *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae B*, chez les enfants atteints d'AF (79). Cette thérapie est excessivement importante considérant que près de 94% des patients atteints d'AF de type HbSS ont une certaine dysfonction splénique à l'âge de 5 ans, augmentant leur susceptibilité aux infections sévères (79). L'antibiotique de choix est la pénicilline V potassium

(Vk). L'amoxicilline peut également servir de substitut si la thérapie à la pénicilline n'est pas envisageable (79). La prophylaxie devrait débuter à partir de 2 mois et devrait se poursuivre jusqu'à l'âge de 5 ans au minimum. Une prophylaxie indéfinie doit être envisagée pour les enfants ayant eu une maladie pneumococcique invasive antérieure telle que la pneumonie ou la méningite, ceux dont la vaccination n'est pas à jour, ceux ayant subi une splénectomie chirurgicale, ou chez les cas d'adhérence inconsistante au traitement (79). L'éducation des patients et de la famille est aussi essentielle afin d'optimiser l'adhérence au traitement. En cas de fièvre, il est essentiel de consulter immédiatement un médecin, peu importe le statut de prise d'antibiotique, puisque la protection avec le traitement prophylactique n'est pas complète. Des bactériémies sévères peuvent toujours survenir (79).

2.3.3.4. Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques est actuellement la seule thérapie curative pour l'AF. Cette thérapie vise à remplacer les cellules de la moelle osseuse défectueuse par des cellules d'un donneur sain, permettant la formation d'érythrocytes sains (79). Cette thérapie améliore la vasculopathie liée à la maladie, la fonction splénique et pulmonaire, et stabilise les complications neurologiques (79). Les études rapportent d'excellents résultats avec des greffes de donneurs frères ou sœurs, avec une survie globale de plus de 90% et une survie sans événement de plus de 80%. La transplantation devrait être réalisée chez les patients ayant un phénotype de la maladie de modéré à sévère, mais avant l'apparition de dommages au niveau d'organes cibles (79). Le typage HLA des frères et sœurs et la conservation du sang de cordon devraient être sérieusement envisagés chez les familles de patients atteints de la maladie (79).

Plusieurs précautions doivent être entreprises, lorsque la transplantation est réalisée. Afin de préserver sa fertilité, il est recommandé que le patient soit orienté vers un service de conservation du sperme ou de cryoconservation ovarienne (79). Une prophylaxie anticonvulsivante devrait également être considérée pour prévenir les complications neurologiques lors du traitement à la cyclosporine. Une liaison étroite avec la banque de sang devrait être établie afin d'assurer l'individualisation des transfusions d'érythrocytes et de plaquettes pour le patient transplanté (79). Finalement, un suivi à long terme au sein de cliniques multidisciplinaires est nécessaire pour la détection précoce de complications (79). L'une des limitations majeures est le manque de donneurs frère ou sœur HLA compatible. Moins de 14% des patients ont un donneur compatible. La transplantation de donneurs non apparentés demeure une approche considérée comme expérimentale (79). Un taux important de rejet et de maladie chronique du greffon contre l'hôte a été rapporté avec cette approche

(87). Les lignes directrices recommandent de poursuivre les recherches sur le conditionnement non myéloablatif, un protocole de préparation à la greffe qui n'élimine pas totalement la moelle osseuse du patient et permet de réduire la toxicité par rapport au conditionnement myéloablatif classique (79). Une étude de 2024 a montré que cette approche est faisable et relativement sécuritaire, y compris chez les patients présentant des dommages aux organes cibles que la majorité des patients finit par ne plus nécessiter de traitement immunosuppresseur (88). Le rejet de greffe demeure toutefois un enjeu important. La totalité des décès rapportés dans cette étude ont été attribués à des complications liées à un échec de la greffe (88). Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle des anticorps dans ce phénomène, notamment pour déterminer si un titre élevé de certains anticorps est associé à un risque accru de rejet (88). L'évaluation de différentes stratégies de désensibilisation visant à réduire la concentration d'anticorps avant la greffe est également une piste de recherche pertinente afin de déterminer si cette approche permettrait de réduire le risque de rejet (88).

2.3.3.5. Transition des soins à l'adolescence

La transition des soins d'un centre pédiatrique à un centre de soins pour adulte est une étape cruciale dans les soins d'un patient atteint d'AF. C'est une période où les patients sont particulièrement vulnérables; cette période est marquée par une augmentation importante des décès, des complications et des hospitalisations (79). Les lignes directrices, la transition des soins ne devrait pas attendre l'âge de 18 ans, mais devrait plutôt débuter dès le plus jeune âge possible et être un processus longitudinal évoluant avec le patient (79). La responsabilité des soins médicaux devrait être transférée aux proches aidants, puis au jeune patient, progressivement, tout en étant adapté au développement de ce dernier (79). Il est également fortement recommandé de proposer des outils éducatifs au patient afin de promouvoir son autonomie et d'utiliser des documents facilitant le résumé des informations médicales, tel que le passeport santé. L'emphasis devrait être mise sur le développement de l'auto-efficacité du jeune patient, c'est-à-dire qu'il possède les compétences appropriées pour faire face à des situations difficiles. Les centres de soins pédiatriques sont souvent considérés comme infantilisant ce qui peut nuire au développement de l'autonomie du patient (79). Des études ont montré que les patients adultes ayant une meilleure auto-efficacité rapportent une sévérité de la douleur et des symptômes physiques ou psychologique moindre (79). Avant le transfert vers un centre de soins pour adulte, il est recommandé d'évaluer le patient et ses proches aidants sur leur niveau de préparation à la transition (79).

Les lignes directrices recommandent que le patient transféré puisse obtenir une rencontre de familiarisation avec le nouveau centre de soins, offrant notamment l'opportunité de rencontrer la nouvelle équipe de soignants et de visiter les installations, dans l'objectif de réduire l'anxiété

et favoriser l'intégration du patient. Une bonne coordination et une communication structurée entre les prestataires de soins pédiatriques et de soins pour adulte est cruciale pour un transfert efficace (79). Avant le transfert, un résumé concis, mais complet devrait être transmis aux soignants du centre de soins pour adulte. Ce résumé devrait inclure, les complications liées à la maladie, les investigations réalisées et les traitements reçus. L'équipe de soins pour adulte devrait valider conjointement le contenu du résumé afin d'assurer une communication efficace entre les équipes de soins et limiter les risques potentiels pour le patient (79). Les soins médicaux et psychologiques devraient également être maintenus. Si des services ne sont pas offerts dans le nouveau centre, le patient devrait être référé aux ressources spécialisées appropriées (79).

2.3.3.6. Support psychologique

L'AF s'accompagne régulièrement de complications psychologiques importantes, souvent sous-estimées ou non-traitées, qui impactent sérieusement la qualité de vie du patient. Pour limiter les effets néfastes de ces complications, une prise en charge continue et intégrée est cruciale (83, 89).

Les normes de qualité dans la prise en charge de l'AF, publiées par Ontario Health, recommandent de lutter contre la discrimination, le racisme et la stigmatisation des patients au sein du système de santé. Ces facteurs ont un impact important sur le bien-être et le développement de conditions psychologiques (89). Ils peuvent même entraîner une réticence à aller chercher les soins nécessaires ce qui peut avoir des conséquences désastreuses sur la vie du patient (90). Ce document recommande également une évaluation psychosociale annuelle avec un soutien personnalisé, une prise en charge de la douleur qui comprend une intervention psychologique, et met en évidence l'importance de considérer et gérer le fardeau psychosocial des proches aidants du patient (89).

2.3.3.7. Interventions nutritionnelles

Les soins basés sur des interventions nutritionnelles constituent une approche encore récente et peu étudiée dans l'AF, mais les données disponibles présentent un certain intérêt thérapeutique, notamment en raison du potentiel de certains nutriments à réguler l'inflammation et à moduler le microbiote intestinal (91).

Le microbiote intestinal est défini comme l'ensemble des microorganismes vivant naturellement dans la paroi intestinale, des bactéries jusqu'aux virus. L'ensemble des espèces expriment différentes variations de gènes et libèrent une grande variété de métabolites pouvant moduler plusieurs fonctions physiologiques (91). Il a été démontré que le microbiote joue un rôle dans la modulation du métabolisme et de l'immunité (92). Il est également impliqué dans la régulation d'interleukines pro-inflammatoires, de cytokines, de facteurs de croissance et de prostaglandines, pouvant influencer la réponse inflammatoire (91).

La dysbiose, un état caractérisé par un déséquilibre et un manque de diversité au niveau des communautés de microorganismes, est prévalente chez les patients atteints d'AF (93, 94). La dysbiose a été associée à plusieurs pathologies inflammatoires et métaboliques, notamment les maladies inflammatoires de l'intestin, le diabète et l'obésité (93). Son rôle dans l'AF n'est pas très bien compris, mais des preuves montrent une implication probable dans la douleur liée aux crises vaso-occlusives (91, 95). Il est proposé que les différentes composantes physiopathologiques de la maladie (crises vaso-occlusives, hémolyse, hypoxie, inflammation, etc.) entraînent des dommages au niveau de l'épithélium intestinal contribuant au développement de dysbiose (96). D'autres facteurs peuvent influencer la composition du microbiote, notamment l'âge, l'ethnicité, la situation géographique, l'environnement, la génétique ou la diète (92, 96). La prise de médicaments peut également avoir un effet néfaste sur le microbiote, particulièrement les antibiotiques qui ciblent les bactéries pathogènes, mais aussi les bactéries bénéfiques, ce qui contribue au déséquilibre des communautés bactériennes observées dans l'état de dysbiose. Les opioïdes, fréquemment prescrits chez les patients atteints d'AF, peuvent également altérer la composition du microbiote (96). Cet état de dysbiose permet la croissance d'espèces bactériennes pathologiques ainsi que l'augmentation de la perméabilité intestinale. Ces conséquences de la dysbiose favorisent la translocation des bactéries pathogènes dans la circulation systémique stimulant l'inflammation et le développement d'une réponse immunitaire. Cet état pro-inflammatoire amplifie les crises vaso-occlusives ce qui aggrave la douleur et les complications liées à la maladie (96).

Peu d'études existent actuellement sur des interventions modulant le microbiote (91). Quelques études se sont toutefois avérées intéressantes. En 2023, Sadler et al. ont démontré qu'une transplantation fécale issue d'un modèle murin d'AF administrée à des souris saines induit de des douleurs significatives. Cette douleur a été associée à la bilirubine un métabolite de de l'hémoglobine (95). L'équipe de chercheurs a également montré que l'administration de la bactérie *Akkermansia muciniphila* diminue les douleurs chroniques dans les modèles murins d'AF (95). De plus, un rapport de cas a observé que l'administration de butyrate d'arginine, un type d'acide gras à courte chaîne, induit la production de HbF chez un patient atteint d'AF (97). Une autre étude de Atweh et al. a rapporté des résultats similaires. L'administration selon un

régime pulsé semble plus efficace (98). Cette méthode est caractérisée par une administration intermittente à fortes doses sur une courte durée, suivi d'une période prolongée sans doses (99). Le concept de modulateur du microbiote dans un contexte d'AF en est encore à ses balbutiements, mais montre un potentiel intéressant. Une autre approche nutritionnelle étudiée est l'administration d'omega-3, particulièrement les acides docosahexaénoïque (DHA) et eicosapentaénoïque (EPA) connus pour leur puissante activité anti-inflammatoire (91). Plusieurs études cliniques ont montré que cette approche était efficace et sécuritaire pour les patients atteints d'AF. Elle réduit la fréquence des crises vaso-occlusives et améliore la douleur, certains biomarqueurs de l'inflammation, l'adhésion cellulaire ainsi que l'hémolyse (91). Ces données cliniques sont encourageantes, mais la posologie optimale reste à établir. D'autres études sont nécessaires afin d'émettre des recommandations officielles. L'administration de L-arginine a également été associée à une réduction de la douleur et du temps d'hospitalisation, mais plus d'études sont nécessaires (100). Parallèlement, plusieurs essais cliniques randomisés et contrôlés ont évalué l'efficacité de différents suppléments antioxydants dans la réduction de l'hémolyse liée à la maladie. De manière intéressante, les vitamines C et E, lorsqu'utilisées à des doses sécuritaires, semblent aggraver l'hémolyse alors que la vitamine A, le zinc et les omega-3 améliorent indirectement les biomarqueurs liés à l'hémolyse (91). L'efficacité des antioxydants sur l'hémolyse demeurent encore incertaine et nécessite davantage de recherche.

Les patients atteints d'AF souffrent régulièrement de malnutrition, de retard de croissance et ont un besoin accru en calories, protéines et micronutriments (91). Au-delà des interventions nutritionnelles ciblées, l'adaptation de l'alimentation devrait être intégrée au plan de traitement de chaque patient. Comme le souligne Bell et al., le rôle de la nutrition dans la prise en charge de l'AF devrait être davantage reconnu (91). L'établissement d'apports nutritionnels de référence pour ces patients est essentiel. L'intervention nutritionnelle est une approche qui devrait être considérée comme un soin de support complémentaire aux pratiques standards (91).

Les principaux défis actuels sont l'absence de recommandations nutritionnelles officielles pour ces patients, le besoin essentiel de protocoles adaptés selon le profil du patient et le manque de données disponibles (91). Ce manque de données est causé par un nombre limité d'essais cliniques robustes et des échantillons souvent faibles (91).

3. Enjeux cliniques entourant la prise en charge

La maladie s'accompagne de plusieurs enjeux cliniques qui complexifie sa prise en charge. Au-delà des thérapies médicamenteuses et de la complexité biologique de la maladie, les patients sont confrontés à des difficultés importantes d'accessibilité et de qualité des soins. Cette section propose un regard critique sur les principaux enjeux entourant la prise en charge de la maladie, en explorant les causes, les obstacles rencontrés ainsi que les pistes de solution potentielles.

3.1. Adhérence au plan de traitement

L'adhérence correspond au comportement du patient à l'égard de la thérapie qui lui a été prescrite. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'adhérence se définit comme « le degré auquel le comportement de la personne correspond aux recommandations convenues avec un professionnel de santé » (101). L'adhérence médicamenteuse est généralement classée en deux catégories : la non-adhérence non intentionnelle, souvent liée à des limitations au niveau de la capacité du patient ou des ressources, qui survient malgré la volonté du patient de poursuivre son traitement; et la non-adhérence intentionnelle, qui découle plutôt des croyances, des perceptions et de l'attitude du patient à l'égard du médicament (102). Lors de la mise en place d'une intervention pour améliorer l'adhérence, il est essentiel d'identifier le type de non-adhérence impliquée, puisque les stratégies à privilégier diffèrent selon qu'elle soit intentionnelle ou non. Une faible adhérence thérapeutique peut compromettre l'efficacité d'un traitement et entraîner des complications cliniques sérieuses (103). Chez les jeunes enfants atteints d'AF, par exemple, une mauvaise adhérence à la prophylaxie à la pénicilline a été associée à des septicémies sévères, parfois fatales (104). Dans l'ensemble, la littérature se concentre principalement sur l'adhérence à l'HU et la thérapie par chélation de fer.

3.1.1. Impact économique de la non-adhérence

Une faible adhérence aux thérapies est souvent associée à une aggravation des issues cliniques ce qui peut entraîner des conséquences économiques majeures. La non-adhérence aux thérapies médicamenteuses représente un coût financier important, estimé à plusieurs milliards de dollars chaque année (105, 106).

Dans le contexte de l'AF, cet aspect économique prend une importance particulière, considérant le fardeau économique important lié à la prise en charge de la maladie (107). Une

étude américaine de 2009, estimait le coût annuel à 16 000\$/patient, avec un fardeau économique total excédant 1,1 milliard de dollars par an (105). Il est important de souligner que le nombre de patients a plus que doublé depuis les 70 000 patients recensés dans cette étude, suggérant que le fardeau économique est probablement beaucoup plus élevé de nos jours. Il est important de souligner que le nombre de patients a plus que doublé depuis les 70 000 patients recensés dans cette étude, suggérant que le fardeau économique est probablement beaucoup plus élevé de nos jours (105, 108). Une étude plus récente rapporte plutôt des coûts s'élevant à de près de 3 milliards de dollars annuellement (106). Le coût par patient varie considérablement selon la sévérité de la maladie et des soins requis. Plusieurs études rapportent des estimations moyennes comparables, situées entre 15 000\$-17 000\$/patient (105, 106, 109). Cependant, les patients présentant une forme plus sévère de la maladie engendrent des coûts nettement plus élevés. Une étude a rapporté que les patients identifiés comme à coûts élevés (présence d'au moins deux complications et administration d'au moins une transfusion), génèrent un coût moyen pouvant atteindre 108 524\$/patient par an (109). De manière intéressante, ce groupe de patient ciblé, ne représente que 14% des patients de l'étude, mais est responsable de plus de 50% des coûts totaux annuels calculés dans le cadre de celle-ci. Finalement, plusieurs études ont montré qu'une bonne adhérence à l'HU est corrélée à une réduction significative des risques de complications, d'hospitalisation et de mortalité (110, 111). Ces données soulignent la nécessité d'approfondir notre compréhension des facteurs impliqués dans la non-adhérence et de développer des interventions ciblées, permettant d'améliorer celle-ci.

3.1.2. Impact clinique de l'adhérence

L'adhérence à l'HU est associée à des changements positifs au niveau de la qualité de vie des patients. Une méta-analyse récente a établi une corrélation entre un niveau élevé d'adhérence à l'HU et un score élevé de qualité de vie liée à la santé (HRQOL) (112). Plus précisément, une adhérence efficace a été associée à une diminution de la fatigue, de la douleur, de la fréquence des épisodes douloureux, ainsi qu'à une amélioration de la fonction physique et de la mobilité, se traduisant par une meilleure qualité de vie physique (112). Une adhérence élevée à l'HU a également été associée à une amélioration des symptômes psychosociaux, incluant une réponse émotionnelle améliorée, une diminution des symptômes anxieux et dépressifs, ainsi qu'à une amélioration au niveau des interactions sociales et des relations interpersonnelles (112). De plus, les résultats de cette méta-analyse ont indiqué que les patients ayant des barrières moins nombreuses et fréquentes à l'adhérence à l'HU sont associés à une meilleure qualité de vie.

Une mauvaise adhérence à l’HU est associée à une aggravation de la maladie et peut entraîner des conséquences cliniques sévères. Une étude transversale de 2024 a démontré qu’une faible adhérence à l’HU était liée à un risque accru de complications, incluant les infections récurrentes, un recours plus fréquent aux transfusions sanguines et un nombre plus élevé d’admissions aux soins intensifs (113). Une autre étude a rapporté que les patients adhérents présentaient moins d’évènements vaso-occlusifs, des séjours d’hospitalisations plus courts liés aux évènements vaso-occlusifs et une réduction des visites aux urgences par rapport aux patients ayant une mauvaise adhérence (114). Plusieurs études montrent des taux d’adhérence à l’HU particulièrement bas ce qui constitue un enjeu majeur dans la prise en charge de la maladie (113-115). L’amélioration de l’adhérence à l’HU demeure donc un défi prioritaire dans la prise en charge de l’AF.

La thérapie par chélation de fer constitue une approche essentielle chez les patients recevant des transfusions régulières. Ces patients sont exposés à une surcharge en fer induite par les transfusions, pouvant entraîner une toxicité affectant plusieurs organes vulnérables, notamment le cœur, le foie et les glandes endocrines. La cardiomyopathie dilatée est considérée comme la première cause de décès précoce liée à cette toxicité (116). Deux études observationnelles longitudinales ont montré que la chélation de fer est associée à une réduction marquée de la mortalité chez les patients atteints de thalassémie (117, 118). Gabutti et Piga ont notamment observé que les patients ayant une adhérence supérieure à 70% présentaient une survie de 98%, comparativement à 46% chez ceux ayant une mauvaise adhérence (118). Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec précaution, puisqu’ils proviennent d’études observationnelles, dont l’une comptait uniquement 45 sujets. De plus, ces études ont mené chez des patients atteints de thalassémie, une population chez qui les transfusions régulières dès l’enfance induisent une surcharge de fer quasi inévitable, rendant la chélation essentielle à la survie du patient (119). À l’inverse, chez les patients atteints d’AF, les transfusions sont souvent utilisées pour gérer des complications aiguës, ce qui entraîne une surcharge en fer plus variable et parfois transitoire. Cette différence pourrait expliquer pourquoi l’effet observé de la chélation de fer sur la mortalité dans la thalassémie n’est pas directement généralisable à la population atteinte d’AF. Néanmoins, chez certains patients atteints d’AF, notamment ceux sous transfusion chronique, présentent également un risque élevé de surcharge de fer. Chez eux, l’adhérence à la chélation pourrait avoir un impact important, bien que cela ne soit pas suffisamment documenté. Ces éléments montrent la nécessité d’entreprendre des recherches spécifiques à l’AF afin de déterminer plus précisément les bénéfices de la chélation et les facteurs influençant son efficacité, au sein de cette population.

Une bonne adhérence à la thérapie par chélation de fer semble toutefois associée à une meilleure qualité de vie et à une amélioration de la survie chez les patients atteints d'AF, bien que ces résultats reposent principalement sur des données qualitatives ayant un faible niveau de preuve (70, 120, 121). Le manque d'études robustes sur le sujet, incluant des essais cliniques randomisés et contrôlés, limite la possibilité de conclure sur les impacts spécifiques de cette thérapie (70). Néanmoins, la thérapie par chélation demeure essentielle afin de préserver les bénéfices des transfusions dans le traitement de l'AF, tout en réduisant les risques importants liés à la surcharge ferrique. Le succès de la thérapie par chélation repose principalement sur une bonne adhérence au traitement; son optimisation est donc essentielle afin d'améliorer l'évolution clinique des patients transfusés de façon chronique.

L'administration de la pénicilline en prophylaxie est essentielle dans la prise en charge des jeunes patients, davantage susceptibles de contracter des infections sévères. Cette approche thérapeutique recommandée a montré des bénéfices importants dans la réduction des infections (122). Malgré cette efficacité, l'adhérence à la thérapie est inadéquate ce qui peut entraîner de la résistance. La médication administrée par voie intramusculaire montre une meilleure adhérence que l'administration par voie orale. Les injections nécessitent toutefois une interaction mensuelle avec le système de la santé. Cela demeure un problème important, particulièrement au niveau des régions éloignées (123).

Le degré d'adhérence aux rendez-vous médicaux est peu documenté dans la littérature scientifique, particulièrement chez les adultes. Les rares données disponibles indiquent que cette adhérence est loin d'être optimale (124). Les patients pédiatriques semblent présenter une meilleure adhérence que les adultes, bien que ces résultats soient basés sur l'auto-déclaration, une approche susceptible d'introduire des biais importants (124). De plus, les risques associés aux rendez-vous médicaux manqués sont mal caractérisés. Certaines études rapportent une association entre les rendez-vous médicaux manqués et l'augmentation des admissions et des réadmissions à l'hôpital ainsi qu'à l'apparition de symptômes dépressifs (125). Les patients atteints d'AF présentent une prédisposition accrue aux infections nosocomiales, ce qui confère un risque supplémentaire lors des hospitalisations (126). Ces dernières, tout comme les réadmissions sont également associées à une morbidité et mortalité significative. Les réadmissions récurrentes demeurent une préoccupation, considérant qu'elles compromettent la qualité de vie du patient (127). Ces observations suggèrent qu'une mauvaise adhérence aux suivis médicaux pourrait affecter négativement la progression de la maladie,

soulignant la nécessité de bien caractériser le niveau d'adhérence, ses barrières et les risques liés à celle-ci.

3.1.3. Barrières à l'adhérence au traitement et au suivi médical

Les études concernant l'adhérence et ses barrières portent majoritairement sur l'HU, les chélateurs de fer et les antibiotiques prophylactiques. Quelques études portent également sur l'adhérence aux rendez-vous médicaux et ses barrières. Les données d'adhérence concernant les transfusions sont très limitées, voire inexistantes. La facilité d'observation et d'intervention en milieu hospitalier ainsi que la fréquence des traitements pourraient expliquer cette observation. Les transfusions sont administrées dans un contexte hospitalier, ce qui permet aux équipes de soignantes de constater immédiatement si le patient est présent ou non. L'adhérence peut donc se mesurer directement par la présence du celui-ci à son rendez-vous. Les interventions de rappel et de suivi peuvent être réalisées de manière plus directe. À l'inverse, les thérapies pharmacologiques essentielles à la prise en charge sont souvent administrées à domicile. Cela rend l'évaluation de l'adhérence et son suivi plus complexe, ce qui justifierait davantage d'études visant à déterminer le niveau de non-adhérence et les barrières impliquées. De plus, la fréquence de l'administration des thérapies pourrait aussi expliquer cette disparité entre les données d'adhérence pharmacologique par rapport à celles concernant les transfusions. Ces dernières sont souvent administrées mensuellement alors que les thérapies pharmacologiques sont administrées quotidiennement ce qui peut augmenter les risques d'oubli, de lassitude et de non-adhérence à la thérapie par rapport aux transfusions. L'adhérence aux traitements récents, tels que la L-glutamine et le crizanlizumab n'a jamais été documenté au meilleur de nos connaissances. Leur nature récente et leur rôle complémentaire à la thérapie de base recommandée influence potentiellement ce manque de données. Finalement, il est possible que les barrières à l'adhérence concernant ces thérapies soient communes aux barrières déjà rapportées pour les rendez-vous médicaux, l'HU, les chélateurs de fer et les antibiotiques prophylactiques, ce qui justifierait ce manque de données. Une meilleure adhérence à un médicament est souvent associée à une meilleure adhérence aux autres traitements (128). Ainsi, la non-adhérence à une thérapie pourrait entraîner des répercussions sur la prise des autres médicaments. Les patients confrontés à un nombre réduit de barrières montrent une meilleure adhérence à la médication (129). Ces observations soulignent l'importance de mettre en place des interventions ciblées et efficaces permettant de diminuer ces barrières afin d'optimiser les résultats cliniques.

3.1.3.1. Modèles théoriques de l'adhérence

Il existe plusieurs théories décrivant l'adhérence à la médication prescrite. La majorité de ces théories sont basées principalement sur l'influence des facteurs psychologiques et sociaux sur cette adhérence (130). Le modèle information-motivation-compétences comportementales (*information, motivation, behavioral skills model*), propose que l'adhérence repose sur trois piliers complémentaires : 1) Compréhension adéquate des informations sur la maladie et ses traitements; 2) la motivation à adhérer, qui est influencé par les croyances à l'égard des bénéfices attendus et par la perception du soutien offert par les personnes significatives dans la vie du patient ainsi qu'à la volonté de ce dernier à répondre à leurs attentes; 3) les compétences comportementales nécessaires pour adhérer efficacement au plan de traitement (130, 131). La compréhension des informations adéquates, inclut la posologie prescrite, l'utilisation adéquate du médicament, ce que constitue une adhérence optimale ainsi que les effets secondaires et interactions médicamenteuses (131). La motivation à adhérer est influencée par la perception du support offert par les personnes significatives dans l'entourage du patient, définie comme la motivation sociale, mais également par la motivation personnelle du patient. Cette dernière est principalement affectée par l'attitude et les croyances du patient à l'égard d'une adhérence optimale et non-optimale (131). Les compétences comportementales désignent la capacité du patient à exécuter efficacement les actions nécessaires afin de favoriser une adhérence optimale. Cela inclut la capacité de ce dernier à administrer le médicament, son intégration dans la routine quotidienne, le développement de stratégies facilitantes et la recherche efficace de support ou d'informations lorsque nécessaire (131).

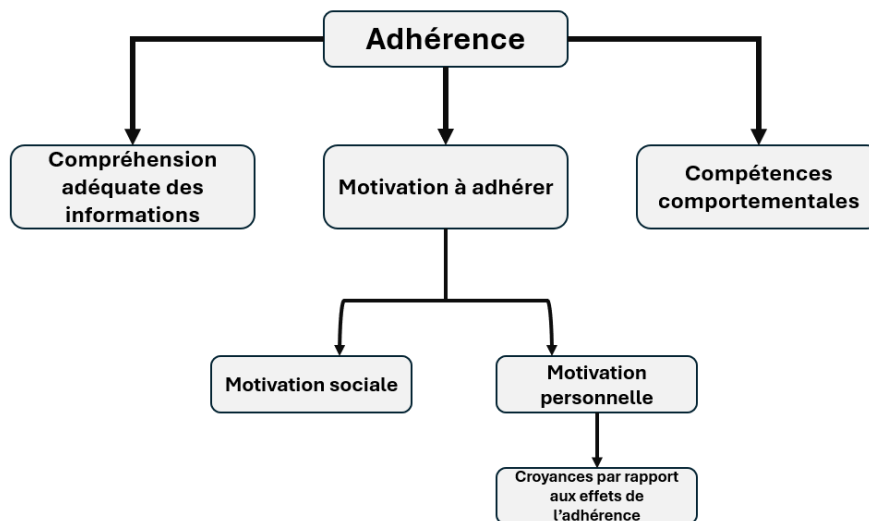


Figure 7. Composantes du modèle information-motivation-compétences comportementales. Le modèle décrit l'adhérence selon trois principes fondamentaux; la compréhension adéquate des informations, la motivation à adhérer et les compétences comportementales.

Un autre modèle, le modèle d'adhérence médicamenteuse (*Medication Adherence Model*), propose plutôt que l'adhérence est influencée par trois éléments principaux : 1) L'action intentionnelle, décrite comme le niveau de volonté du patient à prendre ses médicaments, en fonction de sa perception et de sa compréhension de l'efficacité et des risques; 2) le comportement structuré, défini comme la capacité du patient à initier et maintenir l'habitude de prendre son médicament; 3) la rétroaction, fait plutôt référence à l'influence que les informations ou les événements vécus sur la prise du médicament (130, 132).

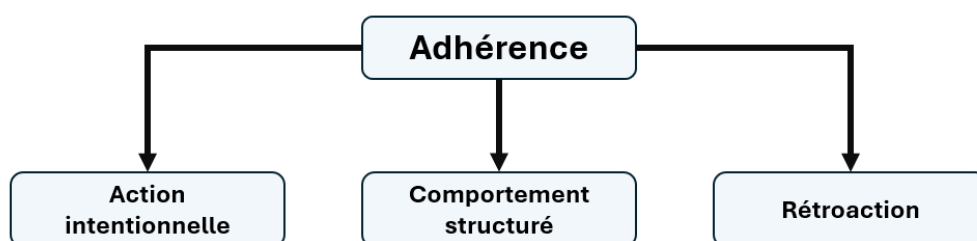


Figure 8. Composantes du modèle d'adhérence médicamenteuse. Ce modèle propose que l'adhérence soit fondée sur l'action intentionnelle, le comportement structuré et la rétroaction.

Ces modèles sont intéressants, mais comportent des limites importantes. Ils ont été qualifiés de « statiques », car ils ne considèrent pas la nature évolutive de l'adhérence (130). En effet, les facteurs influençant l'adhérence peuvent varier selon le moment où celle-ci est mesurée. Par exemple, des périodes de stress importantes dans la vie du patient pourraient affecter l'adhérence (130). De plus, ces facteurs peuvent également évoluer au fil de la vie de ce dernier (130). Il est essentiel de reconnaître la nature dynamique de l'adhérence et de ses facteurs déterminants. Comme les traitements prescrits en AF impliquent souvent une prise chronique tout au long de la vie du patient, il est pertinent de s'attarder à l'évolution de l'adhérence dans le temps. L'évolution de celle-ci au fil du temps est mal caractérisée, particulièrement pour les chélateurs de fer. Une meilleure compréhension des variations au niveau de l'adhérence et de ses facteurs au fil du temps, pourrait contribuer à déterminer et cibler les moments clés pour intervenir de manière plus efficace. De plus, chacun des modèles est basé sur

3.1.3.2. Barrières générales à l'adhérence à la médication

En général, l'adhérence à une thérapie médicamenteuse est influencée par plusieurs barrières. La littérature rapporte sept catégories de barrières : 1) Formulation du médicament, 2) Instructions d'utilisation, 3) Difficulté à se souvenir, 4) Connaissances et capacité, 5) Difficultés financières, 6) Accès à la médication et 7) Environnement social (133). La formulation

correspond aux facteurs concernant les caractéristiques du médicament et à sa voie d'administration. Elle inclut des facteurs comme le goût, la forme, la taille ou les inconvénients liés à son administration (ex. douleur ou saignement lors des injections) (133). Les patients ayant des difficultés à avaler sont particulièrement touchés par ce type de barrière. Les instructions d'utilisation concernent le protocole suivi pour la thérapie, incluant la fréquence d'administration, le nombre de doses à prendre quotidiennement, les restrictions liées à la prise du médicament, les besoins de suivis nécessaires ou le fardeau lié aux effets secondaires (133). Les difficultés à se souvenir de prendre le médicament sont influencées par certains facteurs, notamment un horaire chargé ou des difficultés à établir une routine pour la prise du médicament (133). Il est important de noter que les patients souffrant de la maladie sont à risques d'AVC et autres complications neurologiques ce qui peut entraîner, dans certains cas, un déficit cognitif. Il est alors plus complexe pour ces patients de gérer la prise de leurs médicaments. La capacité du patient définie par ses connaissances sur la médication et ses compétences à suivre le protocole inclut plusieurs facteurs, tels que la capacité à lire et comprendre les étiquettes, la compréhension des instructions expliquées par le prestataire des soins de santé ou la capacité à identifier les médicaments et connaître l'utilité de chacun (133). Les difficultés financières peuvent être directes (ex. coût du médicament) ou indirectes (ex. coût associé au déplacement). Elles peuvent également correspondre aux difficultés pour le patient à se qualifier pour la couverture des assurances ou pour des programmes d'aide financière (133). L'accessibilité à la médication, inclut des barrières telles que le besoin d'une prescription pour le renouvellement de la médication, la rupture de stock en pharmacie, ne pas savoir où ou comment se procurer son médicament ainsi que des difficultés au niveau du transport/déplacement (133). L'environnement social peut également avoir un impact sur l'adhérence. Les principales barrières rapportées dans cette catégorie sont les influences sociales entravant la prise de médicament (ex. réticence à prendre un médicament devant des amis ou en public), la gêne liée à la prise du médicament ou la stigmatisation associée à la prise de certains médicaments (133). L'ensemble des barrières sont résumées au sein du **tableau 3** ci-dessous.

Theme number	Practical Barrier category	Included factors
1	Formulation	<ul style="list-style-type: none"> • Taste of tablets • Shape of tablets • Size of tablets • Swallowing difficulties • Inconvenience caused by injections (e.g., pain, bleeding, scars)
2	Instructions for use	<ul style="list-style-type: none"> • Dosing frequency • Total number of medicines needed to take (pill/medication burden) • Storage of medication (e.g., ease of bringing medicines around/fridge/storage requirements/convenience of carrying the medication during travel or outside work (transport/storage) • Restrictions whilst on the medicine (e.g., on food/diet/alcohol/driving) • Administration requirements (at time of administration) (e.g., needing to stay upright post administration/taking the medication with specific fluid/dosing at specific times of day) • Variable dose pattern (e.g., dose varies/tapering dose) • Side effect burden (e.g., such as increased urination limiting activities) • Therapeutic drug monitoring requirements (including lab tests/any required doctor visits/self-monitoring requirements (e.g., blood sugars)
3	Issues with remembering	<ul style="list-style-type: none"> • Busy schedule (e.g., time needed to take medication) • Difficulties establishing medication routine
4	Capability—knowledge and skills	<ul style="list-style-type: none"> • Reading and understanding dispensing labels • Difficulties with opening container/packaging • Not understanding health provider instructions • Being confused or having difficulty identifying what each of medicine does • Calculating correct dose • Cutting pills to get correct dose • Knowing names of medicines • Knowing time of administration, how to take, why they are on the medication, amount to take
5	Financial	<ul style="list-style-type: none"> • Direct: Cost of medication • Indirect: Travel fares, monitoring costs to treat your disease/other costs • General financial difficulties: Meeting insurance or medication funding criteria
6	Medication supply	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmacy does not have supply • Patient has run out of medications • Needing to obtain refills or scripts • Not having medicine on hand • Not knowing where or how to get supply • Transport issues to access healthcare or problems with collecting medicines (e.g., transport, parking space, or self-help for the journey)
7	Social environment	<ul style="list-style-type: none"> • Social influences impeding medication-taking (e.g., reluctance to take medication in front of friends or in a public place) • Embarrassment around medication-taking • Stigma associated with certain medication (e.g., psychotropic or antiretroviral medicines)

Tableau 3. Principales catégories de barrières pratiques identifiées dans l'adhésion aux traitements médicamenteux. Ce tableau représente les principales barrières dans l'adhésion aux médicaments observées de manière générale. Elles sont classifiées selon les catégories suivantes; la formulation, les instructions d'utilisation, les difficultés à se remémorer, les connaissances et compétences du patient, les finances, l'approvisionnement en médicament et l'environnement social. Tableau repris de (133).

3.1.3.3. Barrières à l'adhésion à l'hydroxyurée

La littérature scientifique a identifié plusieurs facteurs spécifiques pouvant compromettre l'adhésion à l'HU chez les patients atteints d'AF. Parmi les principales barrières identifiées, on retrouve l'oubli, le manque de connaissances sur l'HU, la peur des effets indésirables (ex. risque de cancer), l'incapacité à obtenir un renouvellement et une perception erronée de la sévérité de la maladie (115).

L'adhérence à l'HU est un processus complexe et multifactoriel, influencé par non seulement la sévérité de la maladie, mais également par les perceptions du patient et de ses proches à l'égard de l'HU (115). Tel que rapporté par Thornburg et al., la majorité des parents considèrent l'HU comme un traitement bénéfique, permettant de réduire la fréquence des épisodes douloureux, de diminuer les absences scolaires et d'améliorer l'activité physique de leur enfant (134). L'acceptation et l'adhérence à l'HU reposent principalement sur la perception des bénéfices de du traitement par rapport à ses risques. Cette perception est elle-même influencée par la sévérité perçue de la maladie (115). En effet, des études montrent que les parents sont plus enclins à accepter les risques liés à la prise d'HU lorsque leur enfant présente une forme plus sévère de la maladie (115). Chez les adolescents et les jeunes adultes, la littérature scientifique décrit encore mal les perceptions entourant l'HU et l'AF. De plus, les liens entre la perception de la maladie, la qualité de vie et l'adhérence au traitement demeurent peu compris (115). Toutefois, il a été observé que les patients ayant une meilleure adhérence rapportent un plus grand nombre de bénéfices perçus (115). À l'inverse, les patients ayant une perception négative des conséquences de la maladie ou qui expriment des inquiétudes importantes rapportent davantage de douleur, de fatigue et de symptômes dépressifs (115).

Plusieurs autres barrières ont également été rapportées : manque de motivation, proche soignant trop occupé, épuisement du stock de médicaments à domicile, difficultés à renouveler l'ordonnance en pharmacie ou à se présenter aux rendez-vous médicaux en clinique (103, 135, 136). Le non-respect de la posologie constitue un autre type de non-adhérence, qui se produit lorsque le patient ne prend pas le médicament tel que prescrit (103). Cela se manifeste par des doses manquées, à une prise du médicament à des moments inadéquats ou à des ajustements personnels de la dose, sans l'avis d'un professionnel (103). Ces comportements peuvent être liés au degré de complexité de la thérapie médicamenteuse ou à une mauvaise compréhension des instructions médicales (102). Les symptômes dépressifs représentent aussi un facteur de risque important de non-adhérence (137). Leur impact sur l'adhérence à l'HU est peu documenté, cependant il est probable que la dépression influence négativement la prise régulière de ce médicament, comme c'est le cas pour d'autres médicaments utilisés pour des maladies chroniques (137).

Ces observations mettent de l'avant l'importance de mieux comprendre les perceptions et les croyances des patients et de leurs proches concernant l'HU afin de développer des interventions ciblées. Un changement dans la perception du traitement pourrait aussi constituer un indicateur précoce d'un déclin à l'adhérence. Ainsi, la mise en place d'interventions basées sur des approches éducatives visant à corriger les idées reçues, à renforcer la motivation, à atténuer la charge mentale liée à la prise en charge de la maladie et à répondre aux préoccupations des patients est essentielle. Ces stratégies devraient s'appuyer

sur des données probantes et inclure un accompagnement personnalisé offrant un support adéquat en fonction des besoins spécifiques et des barrières affectant le patient afin de favoriser une adhérence optimale à l’HU.

Les barrières rapportées spécifiquement dans un contexte d’utilisation de l’HU recoupent en grande partie celles observées pour l’adhérence médicamenteuse en général, telles que présentées dans le **tableau 3**. Certaines différences subsistent toutefois, notamment en ce qui concerne l’état psychologique du patient, l’impact des périodes de stress, ou la motivation — qu’elle soit de nature sociale ou personnelle. Ces éléments témoignent de la complexité de l’adhérence, qui ne peut être pleinement expliquée par un seul modèle théorique. Pour de meilleures interventions, il est donc essentiel de considérer l’adhérence dans sa globalité et sa complexité, tout en tenant compte de sa nature multidimensionnelle et dynamique.

3.1.3.4. Barrières à l’adhérence aux chélateurs de fer

Les barrières à l’adhérence aux chélateurs de fer rapportées dans la littérature sont globalement similaires à celles décrites pour l’utilisation de l’HU, particulièrement sur le plan psychologique et social (130). Le tableau X résume les principaux facteurs influençant l’adhérence aux chélateurs de fer.

Certaines barrières, tels que l’image corporelle négative ou l’impact sur les activités sociales, semblent plus spécifiques aux chélateurs de fer, notamment en raison de la nature contraignante du protocole de traitement, particulièrement pour la deferoxamine, un chélateur souvent utilisé (130, 138). Ce médicament est administré quotidiennement, par injection sous-cutané, pendant une durée de 8 à 12 heures. La fréquence élevée et la durée prolongée de ces injections entraînent parfois une décoloration de la peau ou des cicatrices aux sites d’injection, ce qui nuit à l’image corporelle et contribuent probablement à la limitation de la participation aux activités sociales (138). Il existe également des alternatives orales : la deferiprone, prescrite en deuxième ligne après un échec au traitement initial, qui nécessite la prise de trois comprimés par jour, ce qui peut s’avérer contraignant également et affecter négativement l’adhérence (138). Le deferasierox représente une option plus simple au niveau de la posologie (une prise par jour), et les études suggèrent une meilleure adhérence chez les patients atteints d’AF, comparativement à la deferoxamine (138). Cependant, cette

molécule peut entraîner de la toxicité rénale ou hépatique, ce qui la rend inadéquate pour certains patients (138).

Plusieurs barrières à l'adhérence aux chélateurs de fer, particulièrement celles liées au régime médicamenteux, n'ont pas été rapportées dans les études portant sur l'HU, telles que l'injection sous-cutanée sur plusieurs heures, les effets secondaires liés au site d'injection, la variété d'équipement nécessaire et le protocole exigeant en temps. Ces facteurs spécifiques sont probablement liés au protocole contraignant spécifique à la prise de deferoxamine. Concernant les facteurs affectant l'adhérence aux chélateurs de fer liés au système de santé, il est probable qu'ils influencent aussi celle à l'HU, bien qu'ils soient peu rapportés dans les études. Ces facteurs incluent, par exemple, la relation patient-soignant. Un problème fréquent est la difficulté pour les soignants et le patient d'aborder le sujet de l'adhérence (139). Le soignant craint souvent d'être intrusif, alors que le patient peut ressentir une certaine honte ou craindre d'être jugé par celui-ci (139). Il devient alors difficile d'intervenir efficacement pour remédier au problème. Quelle que soit la médication, l'absence d'une relation de confiance entre le patient et le soignant a un impact négatif sur l'adhérence, ce qui nuit inévitablement à la santé du patient (139). De plus, les études sur les barrières à l'adhérence à l'HU ont été principalement basées sur les propos rapportés par les patients eux-mêmes (135). Il est possible que ces derniers ne perçoivent pas ou n'identifient pas instinctivement certains éléments du système de santé comme étant des obstacles à leur adhérence médicamenteuse.

Les études disponibles s'appuient généralement sur des données auto-rapportées, ce qui peut limiter l'identification de certaines barrières. Il est probable que les patients déclarent davantage les obstacles qu'ils perçoivent directement et comme ayant un effet concret, plutôt que des facteurs démographiques (âge, genre, niveau d'éducation, etc.) par exemple, dont les effets sont plus subtils, mais qui peuvent avoir un impact tout aussi significatif sur l'adhérence. De plus, certaines études encadrent les réponses en proposant une liste de barrières préétablies, basées sur la littérature scientifique. Cette approche limite la possibilité d'identifier de nouvelles barrières. Il est donc important de considérer que certaines barrières sous-rapportées ou non identifiées puissent aussi jouer un rôle significatif. Davantage de recherches utilisant une méthodologie appropriée sont nécessaires afin de mieux comprendre l'ensemble des facteurs influençant l'adhérence médicamenteuse.

Regimen and illness	Psychological and social	Demographic	Health system
Subcutaneous infusion over many hours	Motivational state	Age	Extent of integrated care
Frequent treatment	Reluctance to accept need for therapy	Gender	Patient–staff relationship
Time consuming	Negative body image	Educational level	Satisfaction with care
Variety of equipment required	Perceived effect on family and personal relationships	Country of origin	Distance to health care
Restriction of activities	Effect on social activity	Substance use	
Training required	Constant reminder of underlying illness		
Infusion–site pain and adverse effects	Lack of knowledge about disease		
Length of chelation history	Lack of understanding of the consequences of iron overload		
Frequency of hospitalizations	Depression		
Body pain	Mood		
	Self-efficacy		
	Perceived stigma		
	Illness disclosure		
	Chelation beliefs		
	Self-monitoring		
	Risk perception		
	Normative beliefs		
	Memory		

Tableau 4. Principaux facteurs influençant l'adhérence aux chélateurs de fer. Ce tableau rapporte les barrières les plus fréquentes qui sont associées à une mauvaise adhérence aux chélateurs de fer. Tableau repris de (139).

Le tableau ci-dessus offre un aperçu des principaux défis liés à l'adhérence aux chélateurs de fer. Il constitue une opportunité d'identifier les facteurs modifiables qui pourraient être ciblés par des interventions spécifiques. À l'inverse, les facteurs non modifiables tels que l'âge, le genre ou le pays d'origine ne représentent pas des cibles efficaces, puisqu'il est impossible d'en modifier la nature. Cependant, ces facteurs pourraient alimenter de futurs projets de recherche visant à déterminer s'ils constituent de bons indicateurs de risque de non-adhérence. Une meilleure compréhension de ces facteurs permettrait d'identifier de manière précoce les patients les plus à risque afin de leur offrir rapidement le soutien et les ressources adaptés, limitant ainsi les conséquences néfastes associées à une adhérence sous-optimale.

3.1.3.5. Barrières à l'adhérence aux rendez-vous médicaux en clinique

Les barrières à l'adhérence en ce qui concernent les rendez-vous médicaux en clinique dans le contexte de l'AF demeurent peu documentées. Une étude menée auprès d'adolescents atteints de la maladie a identifié les obstacles suivants comme les plus fréquemment associés aux rendez-vous manqués : 1) activités concurrentes, 2) état de santé perçu, 3) qualité de la relation patient-soignant, 4) expériences négatives en clinique, et 5) l'oubli (140). Les adolescents ont également exprimé le besoin d'horaires plus flexibles et d'une meilleure communication avec les professionnels de la santé (140).

Une autre étude, incluant des participants de tous âges, a examiné les facteurs de risque associés à une mauvaise adhérence aux rendez-vous médicaux (124). Chez les adultes, les principales barrières identifiées, par ordre d'importance, étaient l'insécurité financière, suivie d'une faible littératie en santé (124). Dans l'ensemble de la population étudiée, une faible spiritualité auto-rapportée a également été associée à une plus grande probabilité d'absences aux rendez-vous médicaux, tandis que l'oubli demeurait la barrière la plus fréquemment mentionnée (124).

En se basant sur ces études, les barrières rapportées diffèrent selon le groupe d'âge. Les adolescents semblent valoriser davantage leur autonomie et à la qualité de leurs expériences en clinique alors que les adultes rapportent plutôt des barrières fonctionnelles, notamment financiers ou liés à la compréhension du système de soins. Ces résultats montrent l'importance de proposer des interventions adaptées à l'âge afin d'optimiser l'adhérence aux rendez-vous médicaux, en ciblant les facteurs les plus pertinents en fonction du profil du patient.

3.1.3.6. *Vers une meilleure compréhension des obstacles à l'adhérence*

Les principales barrières à l'adhérence au plan de traitement ont été recensées dans la littérature. Toutefois, aucune étude ne s'est spécifiquement penchée sur les facteurs ayant le plus grand impact sur cette adhérence. Une telle compréhension permettrait de développer des programmes d'intervention plus efficace, centrées sur les facteurs les plus influents dans la non-adhérence. De plus, très peu d'études se sont intéressées à l'identification de marqueurs de non-adhérence, qui pourraient pourtant favoriser une détection précoce ou une intervention rapide, limitant les conséquences dévastatrices de cette non-adhérence. Par ailleurs, la dimension dynamique de l'adhérence est rarement prise en compte. Peu d'études examinent l'évolution de celle-ci au fil du temps. Une meilleure compréhension de ces variations pourrait pourtant contribuer à identifier des tendances et cibler les moments clés pour intervenir de manière plus efficace. Finalement, il est également possible que d'autres barrières à l'adhérence restent à être identifiées, à ce jour. L'impact des facteurs psychosociaux sur l'adhérence reste peu documenté, malgré leur rôle déterminant dans l'efficacité de la prise en charge de la maladie.

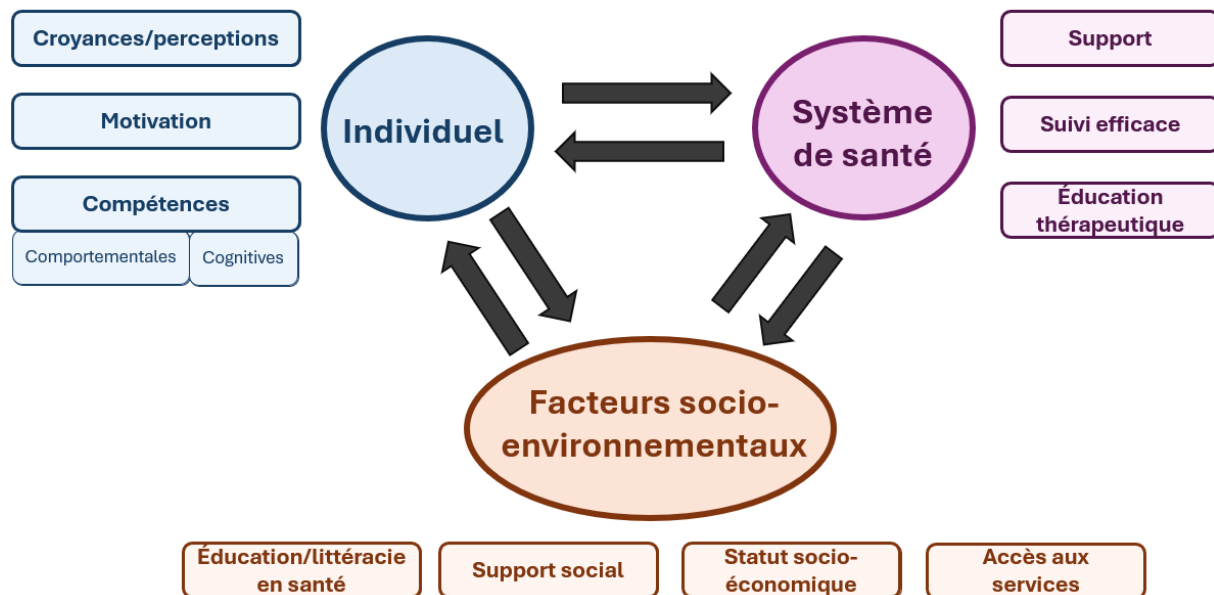


Figure 9. Résumé des barrières limitant l'adhérence dans l'anémie falciforme. Les barrières peuvent être regroupées en fonction de leur origine. Elles découlent principalement de la structure et du fonctionnement du système de santé, de l'environnement social et physique, ainsi que des facteurs intrinsèques au patient. Ces différentes catégories s'influencent mutuellement, ce qui complexifie la compréhension du phénomène de non-adhérence.

3.1.4. Interventions visant à améliorer l'adhérence

Dans la littérature, il existe un nombre d'études limité évaluant différentes stratégies afin d'améliorer l'adhérence des patients. Cette section relève et compare ces interventions.

3.1.4.1. Interventions pour l'adhérence à l'hydroxyurée

L'essai clinique HABIT a évalué l'efficacité d'une intervention basée sur le support de travailleurs communautaires en santé, incluant des textos de rappels et le soutien de pairs, chez des jeunes atteints de la maladie (141). L'adhérence a été mesurée par les taux de HbF ce qui limite les biais majeurs associés à l'auto-report comme il a pu être observés dans d'autres études sur l'adhérence à l'HU. L'intervention se concentre sur la relation entretenue avec le jeune patient, les problématiques sociales et l'éducation (141). À la fin des 6 mois de l'intervention, aucune différence significative n'a été détectée entre les groupes au niveau des taux de HbF. Une variation significative au sein du groupe d'intervention entre la mesure de HbF pré intervention et post intervention a pu être observée, ce qui n'a pas été observée au sein du groupe contrôle (141). Cet effet n'a cependant pas pu être maintenu au cours des 6 mois post intervention alors que le taux de HbF a retrouvé sa valeur initiale pré intervention. Aucun effet notable n'a donc pu être relevé, malgré une variation intragroupe significative au sein du groupe d'intervention (141). Cela peut potentiellement être expliqué par le faible nombre de participants recrutés

dans l'étude (intervention : N=21; contrôle : N= 22) ce qui prodigue une puissance statistique insuffisante pour détecter une différence significative entre les groupes. La variabilité intragroupe n'est pas nécessairement causée par l'intervention et pourrait aussi bien être causé par une variabilité intra individuelle importante au niveau des taux de HbF, surtout considérant le faible échantillon (141).

D'autres études ont plutôt évalué des interventions basées sur des approches de santé mobile, c'est-à-dire qu'elles utilisent des technologies mobiles — comme les téléphones intelligents, les applications mobiles ou les messages textes — afin de soutenir la santé et le changement de comportements liés à la santé (142-144). Elles incluent généralement des rappels électroniques, des outils de suivi sur la prise du médicament, de ressources éducatives et des mécanismes de rétroaction. Ces études ont montré des effets positifs par rapport à l'amélioration de l'adhérence (mesurée par HbF ou MPR), cependant elles n'incluaient pas de groupe témoin, ce qui limite la robustesse des conclusions issues de ces études (142-144). Elles montrent toutefois un potentiel un prometteur, notamment chez les jeunes patients, mais nécessitent des évaluations plus rigoureuses afin de confirmer leur efficacité à grande échelle. Une revue systématique publiée en 2021 a tenté d'identifier les meilleures stratégies favorisant une bonne adhérence à l'HU chez les patients souffrant d'AF (145). Les études analysées ont été publiées entre 1998 et 2018. Six études seulement ont été incluses dans la revue, incluant deux essais cliniques randomisés, trois études prospectives et une étude rétrospective (145). Elle rapporte un manque important de données de qualité. Les études incluses dans la revue sont peu nombreuses, souvent de petite taille, de courte durée, avec des méthodologies hétérogènes et une puissance statistique insuffisante (145). Certaines études montrent des améliorations de l'adhérence, mais ces résultats sont souvent modestes ou statistiquement non-significatifs. Dans ces études, l'adhérence est souvent mesurée par des biomarqueurs biologiques. Cela constitue un problème, puisque les biomarqueurs ne permettent pas de mesurer les changements comportementaux, ni de capturer les déterminants culturels et psychosociaux impliqués dans l'adhérence (145). Certaines études utilisent des mesures auto-déclarées pour évaluer l'adhérence ce qui constitue également un problème puisque les résultats obtenus ne correspondent pas toujours à la réponse biologique observée. La validité de ce type de mesure demeure incertaine (145). Une autre lacune importante rapportée par la revue est le manque de modèle théorique de changement comportementale pour guider les interventions, ce qui est normalement recommandée pour des interventions sur l'adhérence qui sont efficaces et durables (145). La plupart des études incluses ont centrées leurs interventions sur des incitations externes, tels que des messages textes ou des flacons de pilules électroniques, pour favoriser la prise du médicament. Ces rappels sont jugés utiles par les participants, cependant ils sont souvent insuffisants pour induire un changement de comportement important et durable, nécessaire pour une adhérence soutenue à travers le temps (145). Les études ont également montré un manque important d'informations et

d'interventions concernant la résolution de problèmes psychosociaux et la promotion de l'auto-efficacité du patient (145). Ces changements sont fondamentaux pour améliorer l'adhérence sur le long terme. La majorité des études incluses n'ont pas mesuré les effets de l'intervention sur le long terme afin de voir si l'adhérence est soutenue à travers le temps post intervention.

La revue recommande un besoin urgent et important de davantage de recherche sur l'adhérence à l'HU chez les patients atteints d'AF, puisque les études disponibles sont insuffisantes et comportent des lacunes importantes (145). Elle recommande également l'utilisation de modèle théorique comportementale afin de guider la conception des futures interventions (145). Ces dernières devraient également se concentrer sur les changements comportementaux et la navigation des barrières afin de promouvoir une adhérence durable (145). Les futures études devraient comprendre des périodes de suivi post intervention plus longue et inclure un nombre plus élevé de participants. L'utilisation de biomarqueurs, bien qu'utiles cliniquement, devraient être utilisés en combinaison avec d'autres stratégies de mesures de l'adhérence permettant de mesurer les changements comportementaux (145).

3.1.4.2. Interventions pour l'adhérence aux chélateurs de fer

Des résultats similaires sont observés en ce qui concerne la thérapie par chélation de fer. Une revue systématique, publiée en 2023, a inclus 20 études (146). La majorité des études portaient sur des interventions médicamenteuses, par exemple substituer un type de chélateur pour un autre, une sur la gestion des médicaments ainsi qu'une sur l'éducation (146). La revue conclue que le niveau de preuves est trop faible pour pouvoir identifier quelle intervention est la plus efficace (146). Tout comme pour l'adhérence à l'HU, ces études comportent des lacunes importantes contribuant à la faiblesse des preuves. Le risque de biais majeur est important dans plus des études incluses. Plusieurs études présentaient un risque de biais élevé concernant la randomisation, la dissimulation de l'affectation et des données de résultats incomplètes causées par un biais d'attrition (146). La majorité des études ont suivi une analyse par protocole plutôt qu'en intention de traiter ce qui a contribué au biais d'attrition. Le nombre de participants perdu au suivi sont nombreux dans plusieurs études, marqué par un déséquilibre des abandons entre les groupes (146). Dans la plupart des études incluses, le nombre de participants était petit et les intervalles de confiance large, signifiant que les estimations des effets rapportés est peu fiable (146). De plus, l'adhérence n'était pas le critère de jugement primaire dans la plupart de ces études ce qui explique l'importance des lacunes (146). Une adhérence artificiellement élevée a été observée chez la plupart des essais cliniques inclus dans la revue. Les auteurs proposent que cela a été causé notamment par la sélection des patients selon leur capacité à bien suivre le plan de traitement, considérant que le critère de jugement primaire n'était pas l'adhérence au médicament (146). De plus, dans un contexte d'essai clinique, les cliniciens peuvent avoir accordé plus d'attention aux participants que dans

un contexte réel, boostant artificiellement le taux d'adhérence mesuré (146). L'applicabilité des résultats demeure très limitée, puisque souvent les critères d'inclusion des études étaient très spécifiques ou chez des enfants d'un âge spécifique, limitant ainsi la généralisation des résultats à l'ensemble de la population atteinte de la maladie (146).

Les recherches futures devraient comprendre des essais cliniques pragmatiques en conditions réelles évaluant diverses stratégies d'intervention. Elles devraient également inclure des essais non randomisés de hautes qualités afin de mesurer l'adhérence aux chélateurs de fer pré et post intervention dans différents contextes afin d'identifier de potentielles stratégies efficaces basées sur des preuves concrètes (146). L'utilisation de stratégies de mesure de l'adhérence appropriées est essentielle et devrait inclure des mesures orientées vers le patient, mais également des mesures objectives (ex. biomarqueur) (146).

3.1.4.3. L'importance du développement d'interventions ciblées selon l'âge

L'adhérence à l'HU est généralement plus faible chez les enfants et les adolescents que chez les adultes, selon les données disponibles (147). À l'inverse, l'adhérence aux chélateurs de fer et aux rendez-vous médicaux semble être plus élevée chez la population pédiatrique que chez les adultes (124). Toutefois, les observations concernant les chélateurs de fer et les rendez-vous médicaux reposent principalement sur des données auto-rapportées, susceptibles à des biais importants. Dans le cas des rendez-vous médicaux, l'adhérence des enfants est normalement rapportée par leurs proches aidants, ce qui peut également introduire des biais ainsi que nuire à la fiabilité des résultats.

Ces limites méthodologiques montrent l'importance d'interpréter les différences d'adhérence avec prudence. Néanmoins, les enfants et les adolescents semblent plus à risque d'adhérence sous-optimale à l'HU, ce qui justifie de cibler les interventions chez cette population. Une telle approche préventive est pertinente, particulièrement considérant le fait qu'une bonne adhérence dès un jeune âge peut prévenir l'accumulation de complications liées à la maladie et améliorer significativement la qualité de vie à l'âge adulte (79, 148). Des données de qualité supplémentaires sont toutefois nécessaires afin de confirmer ces observations, notamment en ce qui concerne les chélateurs de fer et les rendez-vous médicaux.

3.2. Niveau de qualité des soins administrés

La qualité des soins administrés aux patients souffrant d'AF est un enjeu crucial ayant un impact sur la qualité de vie et la prévention de complications sévères dans le futur. Bien que des progrès significatifs aient été réalisés au niveau des options thérapeutiques et dans l'amélioration de la qualité et de l'espérance de vie, des lacunes importantes persistent, autant en ce qui concerne l'application de soins basés sur des preuves que sur les limites entourant

les recommandations actuelles concernant les soins. Cette section décrit les principales lacunes observées au sein du milieu clinique.

3.2.1. Adhérence aux lignes directrices

La qualité des soins administrés aux personnes atteintes de l'AF est influencée en partie par l'adhérence des cliniciens aux lignes directrices. Un suivi rigoureux de ces recommandations est essentiel afin d'assurer une prise en charge efficace et sécuritaire. Cette section explore ce que rapporte la littérature scientifique en lien avec l'adhérence aux lignes directrices, en mettant l'accent sur plusieurs aspects fondamentaux de la prise en charge, notamment l'administration d'opioïdes pour la gestion de la douleur, l'utilisation du doppler transcrânien dans la prévention des AVC, ainsi que la prescription d'HU et d'antibiotiques en prophylaxie.

3.2.1.1. Administration d'opioïdes aux urgences

La douleur liée aux crises vaso-occlusives est la caractéristique clinique la plus fréquente chez les patients atteints par la maladie (149). Elle est la cause principale de la fréquentation des urgences et des admissions hospitalières au sein de cette population. Les patients rapportent en général que la gestion de la douleur est le domaine des soins qui nécessite la plus grande amélioration (149). Cette section relève les principaux problèmes liés à l'administration d'opioïdes au sein de l'urgence et ce que la littérature suggère pour améliorer la situation.

Les lignes directrices canadiennes et américaines recommandent une prise en charge rapide et prioritaire de la douleur des patients en s'assurant d'une réévaluation fréquente de la douleur. Les recommandations canadiennes indiquent que le délai d'administration de la première dose ne devrait pas dépasser 30 minutes suivant l'arrivée du patient aux urgences (79, 149). Aucune directive spécifique n'est mentionnée par rapport à la fréquence des réévaluations, mais elles devraient être réalisées « fréquemment » (79, 149). Ce manque de précision constitue un problème, puisque fréquemment demeure un terme vague qui peut signifier différents délais selon le clinicien en charge. Les lignes directrices du *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI) indiquent que l'administration de la première dose d'opioïde devrait se produire dans l'heure suivant l'arrivée du patient aux urgences et les réévaluations devraient se faire à chaque 15-30 minutes jusqu'à ce que la douleur soit contrôlée (149). Cependant l'adhésion à ces directives est souvent difficile en pratique. Des données recueillies sur le terrain ont montré que 48% des visites à l'urgence pour des douleurs vaso-occlusives respectent les recommandations du délai pour l'administration de la première dose et que 15% seulement respectent les recommandations pour les réévaluations et l'administration d'une seconde dose (149). L'augmentation des fréquences des évaluations et des doses à administrer au-delà de la

première dose demeure très difficile, voire impossible, à mettre en pratique dans un contexte réel en raison des ressources limitées disponibles (149). Le manque de protocole standardisé au sein des institutions et de leur département entraîne une variabilité au niveau de la qualité des soins offerts ce qui engendre une frustration autant chez les patients que chez les soignants (149).

Une autre problématique rapportée est l'attitude négative des prestataires de soins d'urgence à l'égard des patients atteints de l'AF qui constitue une barrière importante à l'administration de soins de qualité respectant lignes directrices (150). Il existe des perceptions généralisées chez ces soignants selon lesquelles les patients souffrant de la maladie sont toxicomanes, exagèrent leur douleur, sont frustrant à prendre en charge, non-coopératif, malhonnêtes ou manipulateurs (149). Une étude a montré que 2% à 5% des patients atteints d'AF sont diagnostiqués d'une addiction aux opioïdes, des nombres similaires à la population normale, alors que 46% des médecins aux urgences croyaient que c'était plutôt 10% des patients qui souffraient d'une addiction (151). Ces perceptions négatives peuvent entraîner une volonté moindre de traiter rapidement la douleur du patient et peut aussi affecter négativement la relation patient-soignant, provoquant une méfiance et un stress chez le patient, qui a été associé à des douleurs plus sévères (152). De plus, dans la plus vaste enquête menée auprès des professionnels travaillant aux urgences, les participants ayant les attitudes les plus négatives étaient significativement moins enclins à réadministrer des doses d'opioïdes pour traiter la douleur liée à la maladie (152). En réponse à cette attitude négative, les patients adoptent souvent une position confrontationnelle envers le personnel soignant ce qui peut renforcer les croyances, les perceptions et la frustration du personnel soignant. L'attitude négative est donc un aspect important pouvant entraîner des conséquences très importantes sur la qualité des soins prodigués et sur la qualité de vie du patient.

La satisfaction des patients aux urgences est fortement liée au temps d'attente, plus particulièrement aux temps « door-to-room » et « door-to-doctor », ce qui justifie l'importance de mettre en place des stratégies réduisant ce temps d'attente (149). L'article de Glassberg suggère plusieurs pistes de solution afin d'orienter la prise d'action concrète et améliorer cet aspect des soins (149). Il propose une approche incluant des améliorations axées à la fois sur le système de santé et sur les prestataires de soins (149).

L'éducation du personnel soignant devrait être un fondement de toute stratégie visant à améliorer la prise en charge des patients atteints de la maladie. La formation continue des professionnels de la santé a pour objectif de sensibiliser à la sévérité de la douleur ressentie par ces patients ainsi qu'à l'urgence d'une prise en charge rapide et adéquate. Les ressources

éducatives devraient inclure des notions sur la physiopathologie de la maladie, ses complications cliniques, ainsi que sur la nature et la gestion spécifique de la douleur aiguë. Une étude randomisée a évalué les effets d'une capsule vidéo éducative de 8 minutes sur les attitudes négatives du personnel infirmier (153). Cette vidéo impliquait une discussion sur les difficultés importantes rencontrées par les patients pour obtenir des soins appropriés, animé par un clinicien expert dans le traitement de la maladie et impliquant des témoignages de patients (153). L'intervention a permis une diminution des attitudes négatives et une augmentation des perceptions positives (153). L'implication directe des patients dans le processus de formation semble une approche pertinente pour favoriser une meilleure compréhension de leur réalité et induire un changement dans les perceptions du personnel médical.

Au-delà de l'éducation, l'organisation des soins d'urgence peut être repensée afin de réduire les délais avant l'administration de la première dose d'opioïde. Le modèle de gestion des patients de type flot fractionné (*split flow*) consiste à séparer les patients fonction de l'acuité de leurs symptômes (faible ou élevé) donnant naissance à deux flux de patients parallèles ce qui réduit les temps d'attente (149). Cependant, ce modèle peut ne pas être efficace l'ensemble des hôpitaux, puisque le NHLBI recommande de classer les patients souffrant de douleur liée à la maladie comme un indice de gravité de niveau 2 ou inférieur ce qui correspond à une sévérité modérée (149). Dans certains centres hospitaliers utilisant le modèle de flot fractionné, les patients de niveau 2 ont des temps d'attente plus importants. L'utilisation d'un médecin au triage est une autre approche organisationnelle pertinente. Elle favorise la prescription rapide d'un analgésique dès la première évaluation du patient par l'infirmière au triage (149). Les opioïdes administrés sont souvent sous forme intraveineuse, cependant le temps d'attente pour l'insertion d'un I.V. peut atteindre plusieurs heures en raison d'un volume de patient important ne laissant pas d'infirmières disponibles ou un accès veineux difficile nécessitant une insertion guidée par échographie réalisée par un médecin (149). L'utilisation de formulation alternatives est pertinente dans ce contexte afin de réduire de manière importante l'administration de la première dose (149). Le fentanyl intranasal, les opioïdes sous-cutanés ou oraux sont des options qui se sont avérées efficaces dans la réduction des temps d'attente pour la première dose tout en permettant un soulagement de la douleur satisfaisant (154-156).

Les efforts d'amélioration ne devraient pas se limiter uniquement à la réduction du temps d'administration de la première dose d'analgésique, mais viser également d'autres aspects de la qualité des soins (149). La mise en œuvre de démarches d'amélioration continue constitue à ce jour la seule méthode éprouvée pour augmenter la fréquence des évaluations et des doses d'analgésiques (149). Plusieurs initiatives basées sur cette idée d'amélioration continue ont utilisé une approche de type planifier-réaliser-analyser-agir (*plan-do-study-act*) (154, 157).

Cette approche consiste dans un premier temps à planifier un changement dans un contexte spécifique, puis d'exécuter ce changement (158). Dans cette approche, l'évaluation des résultats permet d'identifier les échecs, d'en tirer des enseignements afin d'orienter de futurs changements correctifs, avant de répéter le cycle (158). Ces initiatives devraient idéalement permettre l'implantation d'un protocole de soins adaptés des lignes directrices afin d'uniformiser la qualité des soins prodigués et améliorer l'adhérence aux lignes directrices. Cependant, la plupart des initiatives ont échoué (149). Glassberg suggère trois stratégies qui pourraient potentiellement limiter ces échecs : 1) L'élaboration d'un plan de dosage personnalisé, 2) la réduction de la tolérance aux opioïdes en milieu ambulatoire, et 3) le recours à des dispositifs d'analgésie contrôlés par le patient (PCA) (149).

Aux urgences, les ressources limitées, rend quasi impossible la réévaluation des patients toutes les 30 minutes, tel que recommandé. Dans ce contexte, réduire le besoin de doses répétées devient une approche essentielle. Une première approche consiste à élaborer un plan de dosage individualisé, par un expert, en se basant sur les doses d'opioïdes déjà utilisées à domicile (149). Cette méthode permet souvent d'administrer une première dose plus élevée que ce qui est prescrit de manière standard, réduisant ainsi les besoins en réévaluations fréquentes et améliorant la satisfaction du patient (149).

Une seconde stratégie repose sur des efforts « agressifs » en milieu ambulatoire pour réduire la consommation d'opioïdes à long terme et la tolérance (149). Une réduction graduelle de la dose une fois la crise maîtrisée contribue à prévenir la tolérance. Le patient a alors besoin de doses moins fréquentes d'analgésique pour obtenir un soulagement efficace de la douleur lors des épisodes douloureux aigus (149).

Une troisième stratégie est l'utilisation de PCA permettant une auto-administration des doses par le patient ce qui réduit la mobilisation des ressources aux urgences (149). Cependant, basé sur les expériences de certains soignants, la prescription des doses n'est pas adaptée à la tolérance souvent présente chez les patients atteints de la maladie, ce qui résulte en une gestion moins efficace de la douleur. Il n'est pas rare que les patients atteints d'AF nécessitent des doses élevées d'opioïdes, ce qui peut susciter un certain inconfort chez certains médecins aux urgences, au moment de les prescrire (149). L'implication d'un spécialiste de la douleur ou l'utilisation de plans de dosage personnalisés pourrait être pertinent dans ce contexte afin d'optimiser l'efficacité de cette approche.

Finalement, Glassberg suggère que les urgentologues ne devraient en aucun cas juger du statut d'addiction d'un patient ni de refuser l'administration d'opioïdes. Les urgences sont souvent chaotiques et les urgentologues basent leurs décisions à partir d'informations incomplètes (149). Selon Glassberg, ces derniers devraient toujours prescrire un opioïde aux patients

souffrant de douleurs, et, en cas de suspicion d'addiction, référer le patient à un collègue attitré, ayant la capacité d'appliquer un jugement éclairé (149).

3.2.1.2. *Non-respect des lignes directrices dans la population pédiatrique*

Malgré les progrès scientifiques réalisés, le système de santé actuel a échoué à offrir des soins de santé optimaux et équitables à tous les enfants (159). Ceci se reflète par une adhérence sous-optimale aux lignes directrices, telle que la prophylaxie aux antibiotiques ou le dépistage par Doppler transcrânien, dont le degré d'adhérence a été qualifiée « d'embarrassante » (159). Cette situation expose inutilement de nombreux enfants atteints d'AF à des complications graves qui sont pourtant évitables.

Les recommandations actuelles reposent sur des données robustes issues d'essais cliniques randomisés de haute qualité. L'essai PROPS a démontré l'importance de la prophylaxie aux antibiotiques dans la prévention de la septicémie et de la mortalité précoce infantile (160). L'essai STOP a établi l'importance cruciale de la transfusion chronique dans la prévention des AVC chez les enfants présentant un Doppler transcrânien anormal (161). Cette conclusion a été renforcée par l'essai STOP-2, qui a montré que l'interruption de la transfusion en prophylaxie chez ces patients augmentent les risques d'AVC (162). Plusieurs études sur l'HU, dont l'essai clinique de phase 3 BABY HUG, ont confirmé le rôle essentiel de la thérapie à l'HU dans la prévention de la majorité des complications liées à l'AF, dans la population pédiatrique (148). Reeves et al. relèvent les lacunes flagrantes du système de santé quant au respect de deux interventions cruciales, basées sur des données probantes, chez les enfants atteints d'AF : la prophylaxie aux antibiotiques et le dépistage annuel par échographie Doppler transcrânien (163). Leur étude rétrospective menée entre 2011 et 2018, analysant les dossiers Medicaid de 1 784 enfants à New York et au Michigan, a révélé une faible adhérence à ces recommandations (163). Seuls 16 à 22 % des enfants respectaient les critères liés à la prophylaxie antibiotique, sans amélioration observée sur la période étudiée (163). En 2018, 12,6 % des enfants inclus étaient sans prescription d'un antibiotique en prophylaxie, ce qui est particulièrement préoccupant considérant l'impact de cette intervention sur la survie des patients (163).

Des tendances similaires ont été constatées pour le dépistage Doppler transcrânien. Les résultats ont montré que seulement 39 % à 45 % des patients respectaient le dépistage annuel recommandé (163). Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude DISPLACE (2021), qui analysait l'adhérence au dépistage Doppler transcrânien dans une cohorte d'enfants atteints d'AF, aux États-Unis (164). La persistance de ces faibles taux d'adhérence, montre un manque de progrès important entre 2011 et 2021; un constat critique qui nécessite une prise d'action prioritaire (163).

Il existe une discordance entre les connaissances théoriques et l'application de ces connaissances de manière standardisée (163). Reeves et al. insistent sur la nécessité d'adresser l'échec des soins tant sur un plan systémique qu'au niveau des soignants. Il ne suffit pas de prescrire une prophylaxie ou commander un dépistage; il est indispensable de comprendre les barrières à l'adhérence aux lignes directrices et d'intervenir de manière systémique mais aussi ciblé afin d'assurer des soins de qualité (163). Les auteurs réclament une responsabilisation accrue des systèmes de soins et des professionnels de la santé, misant sur des actions concrètes permettant de garantir que les soins de qualité fondés sur les données probantes soient véritablement appliqués en pratique (163).

Tel qu'il a été décrit antérieurement, les barrières sont souvent complexes et multifactorielles. Comme l'ont relevé, Power-Hays et al., 90% des patients atteints d'AF présentent au moins un besoin social qui demeure non satisfait (165). Ces découvertes ont probablement une influence sur les résultats observés par Reeves et al., considérant que les facteurs peuvent exercer une influence sur l'accessibilité aux soins (163). Ces facteurs sociaux devraient être considérés dans toute stratégie d'amélioration de la qualité des soins.

Finalement, Sampino et McGann soulignent l'urgence d'agir et d'implanter des systèmes de surveillance en temps réel favorisant le suivi de l'application concrète des lignes directrices (159). Ils dénoncent également l'inaction persistante des autorités, malgré des données évidentes sur la non-adhérence aux lignes directrices et des recommandations d'experts répétées (159). Les auteurs interprètent ce paradoxe entre les recommandations formulées et les mesures implémentées, comme un reflet du racisme systémique grugeant le système de santé, au détriment de patients pédiatriques vulnérables (159).

3.2.1.3. Prescription d'hydroxyurée

Malgré les preuves évidentes de l'efficacité de l'HU dans la prévention de complications sévères et dans l'amélioration de la qualité de vie et de la survie des patients, des barrières limitant la prescription d'HU subsistent.

Une revue systématique publiée en 2023, par Alberts et al. a relevé plusieurs barrières limitant la prescription de l'HU chez des patients souffrant d'AF (166):

Attitudes et croyances.

Cette barrière est commune alors que 80% des études incluent dans la revue ont rapporté celle-ci comme un obstacle à la prescription (166). Certains cliniciens expriment des doutes quant à la capacité de leurs patients à maintenir une bonne adhérence au médicament et à se présenter aux rendez-vous de suivis (166). D'autres études ont rapporté que certains prescripteurs sont sceptiques quant à l'efficacité de l'HU (166).

Manque d'éducation.

Plusieurs études révèlent des lacunes importantes dans les connaissances des médecins, notamment en ce qui concerne le fonctionnement de l'HU, la reconnaissance des patients pouvant bénéficier de la thérapie, l'incapacité à discuter ou reconnaître les effets indésirables, ou la méconnaissance de l'existence du traitement (166).

Préoccupation au niveau de la sécurité.

Plusieurs médecins expriment des inquiétudes par rapport aux effets indésirables liés à l'HU comme une barrière à sa prescription. Les plus fréquemment mentionnées incluent l'infertilité, la carcinogénicité et les dangers du médicament lors de la grossesse ou de l'allaitement (166).

Facteurs organisationnels.

La majorité des études recensées ont identifié le manque de ressources organisationnelles, que ce soit dans un contexte hospitalier ou ambulatoire, comme un obstacle à la prescription de l'HU (166). Ces ressources comprennent, un manque de temps pour discuter des risques et bénéfices de la thérapie avec le patient, l'impossibilité de réaliser un suivi approprié auprès du patient traité et l'absence de lignes directrices claires au sein de leurs institutions (166).

Perception des attitudes et croyances des patients.

Plusieurs cliniciens mentionnent que la perception qu'ils ont des inquiétudes des patients, notamment concernant l'infertilité ou les risques de carcinogénicité, influence leur propre décision à prescrire (166). Le refus perçu de certains patients à prendre le médicament est également cité comme une barrière à la prescription de l'HU (166).

3.2.1.4. Vers une meilleure éducation des professionnels de la santé

La faible adhésion aux lignes directrices découle dans plusieurs cas d'un manque de connaissances sur la maladie et sa prise en charge ce qui peut favoriser le développement de perceptions et croyances erronées. De plus, les professionnels de la santé peuvent omettre des interventions cliniques essentielles, par manque de connaissances. Actuellement, aucun cours universitaire crédité n'est intégré dans les programmes de formations médicales, malgré la sévérité de la maladie ainsi que sa nature chronique, ce qui contribue probablement à la problématique. L'amélioration des connaissances des professionnels de la santé, que ce soit par la formation continue, ou idéalement, par l'intégration de cours universitaires dans le cursus de formation médicale, est essentielle afin d'optimiser la qualité des soins et réduire l'écart entre les connaissances scientifiques et leur application pratique dans un contexte clinique. L'intégration de tels cours dans la formation en santé publique s'avère tout aussi pertinente, afin de sensibiliser les futurs acteurs de changement et favoriser de meilleures pratiques, à plus grande échelle et de manière durable.

3.2.2. Limites des lignes directrices

La section précédente a mis en évidence l'importance d'une bonne adhérence aux lignes directrices afin d'uniformiser la qualité des soins et limiter les complications sévères chez les patients atteints d'AF. Malgré que le respect des recommandations soit associé à une amélioration de la qualité de vie et de la survie des patients, celles-ci ne sont pas parfaites. En effet, plusieurs lacunes importantes persistent, si bien que même une excellente adhérence, ne garantit pas des soins optimaux. Une part importante des recommandations sur la prise en charge de la maladie repose encore sur le consensus d'experts, en l'absence de données robustes (79). Cette situation met en évidence la nécessité de mener davantage d'essais cliniques de haute qualité afin d'améliorer la qualité des lignes directrices actuelles.

3.2.2.1. Hydroxyurée

Les recommandations concernant la prescription de l'HU sont relativement vagues comparées à celles d'autres médicaments. Aucun dosage spécifique n'est clairement indiqué (79).. Les lignes directrices suggèrent d'administrer la dose la plus élevée tolérée et de la maintenir tout au long de la vie du patient (79).. Ce manque d'encadrement soulève des interrogations par rapport à l'efficacité et les risques d'une telle approche. Il est possible qu'une dose inférieure à la dose maximale tolérée soit suffisante pour maximiser les effets bénéfiques du médicament tout en réduisant les risques d'effets indésirables dose-dépendant. Le manque de données sur le dosage optimal devrait être comblé pour améliorer la qualité des prescriptions de l'HU.

De plus, les recommandations actuelles s'appliquent de manière uniforme à tous les patients ce qui est préoccupant. Les médicaments sont souvent étudiés auprès de certaines sous-

populations, telles que les patients âgés et atteints de maladies chroniques (167). L’HU n’a pas été étudié au sein de celles-ci ni au sein de sous-populations spécifiques à la maladie, notamment les patients présentant des symptômes légers ou ceux atteints d’une déficience de l’enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) (168, 169). Les patients présentant un génotype SC de la maladie sont souvent peu inclus dans les études cliniques, pourtant la sévérité des symptômes et la physiopathologie diffèrent par rapport à la forme SS (168). Extrapoler les données issues chez des patients SS à ceux présentant un génotype SC pourrait compromettre la qualité des soins prodigués aux patients SC. Les patients présentant des symptômes légers pourraient potentiellement nécessiter des doses plus faibles d’HU pour soulager leurs symptômes ce qui permettrait de limiter leurs risques de développer des effets indésirables. Cependant, en raison du peu d’études disponibles, ces patients doivent recevoir la dose maximale tolérée comme tous les autres patients.

L’enzyme G6PD joue un rôle essentiel dans la protection des érythrocytes contre le stress oxydatif. Une déficience en G6PD est associée à une forme d’anémie plus sévère (169). L’efficacité de l’HU pourrait être affectée par cette déficience, compte tenu de son action sur les érythrocytes. Le manque de données de qualité, spécifiques à ces sous-populations influence probablement la qualité du traitement. De plus, les recommandations proposant des adaptations de la pharmacothérapie en fonction du profil des patients est très limitée.

Le manque de données sur l’utilisation de l’HU chez les femmes enceintes, constitue un enjeu important. Bien que des études animales et des données limitées chez l’humain aient soulevés des inquiétudes quant aux risques de malformations congénitales lié à la prise d’HU durant la grossesse, la qualité des preuves demeure faible. Malgré, cette incertitude, il est recommandé de discontinuer l’HU, idéalement 3 mois précédant la conception (79). L’arrêt de la thérapie peut cependant entraîner des conséquences cliniques importantes. Les femmes enceintes souffrants de la maladie présentent un risque accru de complications obstétriques, autant maternelles que fœtales, ainsi que de complications liées à la maladie (170). Ces risques sont significativement plus importants que ceux observés chez les patientes sans la maladie. Le manque d’étude explorant des alternatives à l’HU durant la grossesse, contribue à la vulnérabilité des femmes enceintes (170). Une revue systématique de Sulaimani et al. a montré que les risques associés à la prise d’HU pendant la grossesse étaient inférieurs à ce qui avait initialement été anticipé, ce qui pourrait justifier, dans certains cas, le maintien de la thérapie durant la grossesse, afin de prévenir les complications sévères (170).

De plus, le cas des patients non-répondeurs à l’HU est encore peu documenté dans la littérature scientifique. Il existe un besoin d’identifier et de caractériser les profils de ces patients, ainsi que de développer des traitements alternatifs, considérant le rôle essentiel que joue l’HU dans

la prise en charge de la maladie (168). Enfin, davantage de données sont nécessaires pour évaluer l'efficacité des stratégies combinant l'HU à d'autres modalités thérapeutiques, notamment les transfusions, l'administration d'érythropoïétine ou encore l'utilisation de traitements innovateurs. Très peu d'études se sont intéressées à l'efficacité à long terme de l'HU dans la prévention des lésions organiques et des crises vaso-occlusives (168). Il est également essentiel de mieux documenter les effets toxiques potentiels liés à une utilisation du médicament sur le long-terme (168).

3.2.2.2. Transfusions

Tout comme pour l'HU, les recommandations entourant les transfusions sanguines demeurent imprécises sur plusieurs aspects. Par exemple, la cible actuellement recommandée de <30% HbS a été définie en l'absence d'étude clinique, ce qui soulève un questionnement sur sa validité. Il est donc nécessaire d'établir, à l'aide de données de haute qualité, les concentrations optimales d'HbS à atteindre chez les patients transfusés (79). Un besoin crucial subsiste quant à l'évaluation de l'efficacité des transfusions sanguine dans la prévention et le traitement de plusieurs complications, telles que l'hypertension pulmonaire et l'insuffisance rénale chronique. De nouvelles études de haute qualité sont nécessaires afin de mieux encadrer leur utilisation dans ces contextes cliniques (168). De plus, peu de données sont disponibles sur les meilleures stratégies pour prévenir l'hyperviscosité sanguine lors des transfusions. Cette complication peut exacerber certaines conditions, notamment l'hypertension pulmonaire, renforçant la nécessité d'établir un seuil d'Hb au-delà duquel le risque devient plus important (171). Pour la majorité des complications aiguës, aucun seuil universel d'Hb n'a été déterminé, ce qui complexifie la prise de décision lors des transfusions et rend plus difficile l'administration de soins uniformes à travers les établissements de santé (79). Finalement, il est nécessaire de déterminer le temps optimal pour initier la thérapie par chélation de fer et les méthodes les plus efficaces pour diagnostiquer la surcharge de fer (168).

3.2.2.3. Opioïdes

Le traitement aux opioïdes est l'approche de prédilection dans le soulagement de la douleur liées aux crises vaso-occlusives, chez les adolescents et les adultes (79). Pourtant cette approche est rarement utilisée pour soulager les douleurs chroniques dans d'autres conditions. Actuellement, il est recommandé de traiter de manière agressive la douleur à l'aide d'opioïdes, cependant une étude a démontré que le système opioïde endogène pourrait être impliqué dans le développement de douleur nociplastique, un type de douleur caractérisé par une altération des voies de signaux douloureux, en l'absence de dommage tissulaire ou nerveux (172). Ce constat suggère que l'utilisation d'opioïdes, dans certains cas, pourrait s'avérer

inefficace et pourrait même exacerber la douleur, par l'intermédiaire de mécanismes tel que l'hyperalgésie induite par les opioïdes (172). De plus, une rare étude randomisée contrôlée comparant le traitement de la douleur chronique liée à l'arthrose, par l'utilisation d'opioïdes ou l'utilisation d'AINS/acétaminophène, a montré que le groupe traité aux opioïdes avait une douleur plus importante que le groupe traité avec des non-opioïdes, après 1 an de traitement (173). Cette étude renforce l'effet potentiel des opioïdes à exacerber la douleur chronique.

Le manque de données important dans la douleur chronique liée à l'AF et dans ses approches de traitements, soulignent le besoin de davantage d'essais cliniques randomisés d'envergure dans le but d'apporter des alternatives aux opioïdes, permettant de couvrir l'étendue de la variabilité des cas de douleurs liées à la maladie.

3.2.2.4. Recommandations limitées sur les interventions récentes

Les lignes directrices canadiennes sont peu développées en ce qui concerne les interventions récentes, notamment au niveau des approches incluant les facteurs sociaux, économiques et psychologiques ainsi que pour les traitements récents, tels que le crizanlizumab (anticorps monoclonal ciblant P-sélectine) ou CASGEVY (thérapie génique CRISPR Cas 9) (79, 174, 175). Une mise à jour des lignes directrices en se basant sur les nouvelles données disponibles est cruciale pour une pratique alignée avec les connaissances actuelles.

4. Limites et défis de la recherche sur l'anémie falciforme

Les sections précédentes ont mis en évidence le manque important de données de qualité au niveau de plusieurs aspects influençant la qualité de la prise en charge de la maladie. Les études rapportent régulièrement un manque de données de haute qualité sur lesquelles baser les décisions cliniques, dans un contexte réel. Le sous-financement de la recherche est un obstacle majeur à la production de données robustes et à l'élaboration de recommandations de haute qualité (176). La fibrose kystique, une condition touchant trois fois moins d'individus que l'AF, reçoit pourtant un financement beaucoup plus important ayant permis le développement de plusieurs thérapies approuvées par la FDA, alors qu'un seul médicament traitant l'AF a été approuvé pour la même période (176). Une analyse de 2013 a montré que le *National Institutes of Health* (NIH) offrait un financement de la recherche sur la fibrose kystique 3,5 fois plus élevé et 440 fois plus élevé pour les fondations nationales comparé à la recherche sur l'AF (177).

Bahr et Song attribue ce sous-financement à la violence structurelle que subissent les patients atteints de la maladie; un concept reflétant comment la société, ses pratiques et les structures en place, peuvent causer du tort à un groupe ou marginaliser certains groupes (178). Les

auteurs insistent sur la nécessité de reconnaître l'implication de l'ethnicité dans cette disparité observée. La majorité des patients atteints d'AF sont Afro-Américains. Les disparités raciales dans la qualité des soins administrés est bien documentée pour plusieurs maladies (cancers, VIH/SIDA, maladies cardiovasculaires, etc.). Il existe plusieurs facteurs pouvant influencer cette disparité, cependant l'ethnicité demeure un fort prédicteur indépendant associé à des différences dans l'accès des soins et dans les résultats cliniques obtenus (178). Tel que mentionné par les auteurs, les États-Unis ont des antécédents historiques de racisme, ce qui peut être un facteur expliquant les inégalités persistantes, particulièrement dans l'accès aux soins. Les préjugés de nature raciale, qu'ils soient intentionnels ou non, pourraient exercer une influence sur la manière dont le financement est distribué (178).

Au-delà même des biais raciaux, les mécanismes derrière les systèmes de financement de la recherche contribuent à ces inégalités systémiques dans la prise en charge de l'AF (178). La plupart du temps, les entreprises pharmaceutiques financent des projets permettant de générer un certain profit ou image positive à l'égard de la population (178). La population souffrant d'AF est souvent affectée par un statut socioéconomique désavantageux, marqué par la pauvreté, un niveau d'éducation faible et moins susceptibles d'être assurés. Ces caractéristiques socioéconomiques peuvent influencer le financement de la recherche. En effet, les compagnies pharmaceutiques sont moins susceptibles de financer cette maladie, puisque cette population est souvent perçue comme moins lucrative (178). De plus, le financement est souvent influencé par les actions militantes et l'opinion publique. Une telle approche nécessite des ressources et une certaine influence, qui sont souvent limités au sein de la population atteinte de l'AF, notamment en raison du faible niveau socioéconomique (178).

Finalement, le système de financement est structuré de manière à favoriser le financement de maladies touchant des populations plus riches et plus éduquées (178). La génération limitée de données est une problématique influencée par le financement, mais également par un système de surveillance épidémiologique faible et des difficultés dans le recrutement de patients lors d'études cliniques (176, 179).

Tel que mentionné par Lee et al., les systèmes de surveillance épidémiologiques sont essentiels afin de générer des données de qualité permettant d'identifier les lacunes dans la recherche clinique et où investir les ressources du système de la santé (176). La CDC gère actuellement un programme de collecte de données en AF, dans un nombre limité d'états; en Californie et en Géorgie (176). Des programmes à plus grande échelle, recevant un financement continu, sont nécessaire afin d'avoir un impact plus important sur la recherche.

Le nombre limité de participants dans les études cliniques est également un problème majeur. Cette limite est souvent rapportée et peut influencer les résultats obtenus. Un nombre de

participants trop faible entraîne une puissance statistique insuffisante, empêchant de détecter une différence significative entre les groupes. Cela a un impact direct sur la qualité des soins considérant que les conclusions de ces études demeurent incertaines (180). La rareté relative de la maladie peut rendre plus difficile la sélection de participants comparativement à des maladies chroniques plus prévalentes. De plus, la population atteinte de l'AF montre régulièrement un manque de confiance envers le système de santé, en raison des expériences négatives et de la stigmatisation auxquels ils peuvent être confrontés (181). Ce manque de confiance et les inquiétudes concernant le système de la santé pourraient potentiellement avoir un impact sur le recrutement de participants (179). Les barrières au recrutement sont complexes et touchent plusieurs aspects des études cliniques, incluant la perception de la recherche en santé, une mauvaise compréhension de la rationnel ou du protocole de l'étude, ainsi que des enjeux émotionnels (179).

5. Fardeau psychosocial et socioéconomique

Après avoir exploré les dimensions biomédicales et cliniques de l'AF, il est essentiel de s'attarder sur les répercussions qu'elle entraîne chez les individus atteints. Au-delà des complications cliniques, la maladie engendre un fardeau psychosocial et socioéconomique considérable exerçant une influence directe sur la vie du patient et la qualité des soins reçus.

5.1. Enjeux psychosociaux

La compréhension globale de l'AF nécessite de considérer non seulement les déterminants sociaux de la santé, mais également les dimensions psychosociales qui influencent fortement la qualité de vie des patients. Ces déterminants sociaux interagissent étroitement avec les enjeux psychosociaux, amplifiant la vulnérabilité des patients souffrant de la maladie.

Les défis psychosociaux affectant les patients atteints d'AF peuvent être d'ordre individuel ou être d'ordre sociétal. Parmi les enjeux d'ordre individuel, on retrouve une mauvaise image corporelle/ comportementale, des troubles émotionnels et des déficits neurocognitifs (83). Les enjeux sociétaux concernent plutôt la stigmatisation et la discrimination, notamment celle subie au travail (83). Ces enjeux contribuent à une diminution de la qualité de vie des patients et doivent être adressés afin d'améliorer les résultats cliniques chez les patients (83).

Les désordres psychologiques, notamment la dépression et l'anxiété, sont fréquents chez les patients souffrants de la maladie (83). La dépression, plus particulièrement, est la plus prévalente chez les patients souffrant d'AF; des études estiment que globalement 21,6% à 44% des adultes atteints de la maladie souffrent de dépression (182, 183). La sévérité des symptômes, la nature chronique de la condition et la présence de défis psychosociaux sont des facteurs importants qui expliquent la prévalence élevée observée au sein de cette population (83). Ces désordres sont associés à une intensification de la douleur, à une consommation accrue d'opioïdes, à une faible adhérence au plan de traitement, ainsi qu'à des répercussions importantes sur la vie scolaire, professionnelle et familiale (83). La dépression est aussi associée à une utilisation accrue des services de santé, des hospitalisations et une augmentation des transfusions sanguines (83). La dépression et l'anxiété constituent également des prédicteurs de détérioration de la santé mentale et physique des patients (83). La prévention et la prise en charge de la dépression et de l'anxiété sont cruciales afin d'optimiser la santé mentale et physique des patients souffrants de la maladie.

5.1.1. Dépression

La dépression peut apparaître à un âge précoce ce qui justifie l'importance d'une surveillance accrue des symptômes psychologiques chez les jeunes patients (184). Les facteurs de risques associés sont complexes et multifactoriels, mais comprennent des facteurs génétiques, environnementaux et des facteurs liés à la maladie, notamment la sévérité (185). Les parents peuvent également avoir rôle sur le développement de dépression chez l'enfant souffrant de la maladie. Une étude a relevé une association entre la tendance des parents à dramatiser une situation et le développement de dépression chez l'enfant (186). Ce désordre psychologique est en étroite relation avec plusieurs autres conditions de santé présentes chez les patients atteints d'AF, incluant des problèmes de santé liés au sommeil, à l'anxiété et aux comportements catastrophistes (185). Les études tentant de déterminer les interventions optimales pour la dépression, les problèmes liés au sommeil, les comportements catastrophistes ou l'anxiété, demeurent limitées ce qui complexifie la prise en charge de ces aspects des soins (187). Similairement aux autres patients souffrant de dépression, les traitements basés sur les antidépresseurs et la thérapie cognitivo-comportementale peuvent être recommandés. Cependant, des données montrent que ces approches sont peu prescrites chez les patients atteints d'AF (185).

5.1.2. Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les patients atteints d'AF. Ils interagissent de manière complexe avec la douleur et les symptômes dépressifs (185). Le sommeil influence l'humeur, les capacités d'adaptation et les fonctions cognitives (185). Chez les adultes, les

troubles du sommeil sont davantage associés à une douleur accrue. Dans une étude portant sur 328 adultes souffrants d'AF, 71% présentaient des troubles du sommeil (188). Ces patients étaient en moyenne plus âgés, rapportaient des douleurs plus fréquentes et avaient recours plus fréquemment aux services de soins aigus. Parmi des patients, 21% présentaient des symptômes dépressifs alors que les scores de sommeil et de dépression étaient significativement corrélés (188). Une mauvaise continuité du sommeil, incluant la durée, la fragmentation et l'efficacité du sommeil, est associée à une augmentation de la douleur quotidienne (185). De plus, les symptômes dépressifs et les douleurs aiguës sont tous les deux des prédicteurs indépendants d'insomnie chez les adultes atteints de la maladie (185). Il a également été démontré que les troubles du sommeil sont associés à une augmentation des problèmes de santé physiques et mentaux (185).

Chez les enfants souffrants d'AF, les troubles du sommeil, plus particulièrement troubles respiratoires liés au sommeil, peuvent avoir un impact important sur la vie de l'enfant (189). En effet, ceux-ci ont été associés au développement de problèmes comportementaux, de difficultés d'apprentissage, d'hypertension, d'énurésie nocturne et d'un retard de la croissance (189).

5.1.3. Comportements catastrophistes

Le comportement catastrophiste est défini comme un type de comportement axé sur l'exagération, la rumination et le développement d'un sentiment de désespoir (185). Ce type de comportement est responsable d'effets dévastateurs sur la réponse à la douleur et au niveau de la qualité de vie des patients (185). Cela se manifeste chez les patients lorsqu'ils anticipent ou vivent une crise douloureuse. Le comportement catastrophiste a été associé à une utilisation accrue des opioïdes, malgré un score de douleur faible (185). De manière intéressante, ce comportement a également été associé à la sensibilisation centrale, amplifiant la perception de la douleur (185). Les interventions psychologiques mises en place doivent inclure une approche adressant la dramatisation de la douleur afin d'améliorer les résultats dans le traitement de la douleur. L'évaluation de la douleur demeure un défi important chez les patients atteints d'AF (190). Différencier un patient faisant preuve d'un comportement catastrophiste d'un patient ne montrant pas ce comportement peut être un défi majeur. Minimiser la douleur que le patient ressent en suggérant qu'il dramatise la situation pourrait induire chez certains patients, de la détresse, du stress ou de l'anxiété, tous des facteurs qui ont été associés à la sévérité de la douleur (191). Des données supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer les interventions optimales pour adresser ce comportement.

5.1.4. Stigmatisation

Plusieurs patients souffrants d'AF subissent de la stigmatisation, caractérisé par un sentiment de désapprobation et de honte lié à leur condition (185). Cela influence l'expérience générale du patient dans le parcours de soins et tel que discuté antérieurement, peut avoir un impact important sur la qualité des soins prodigués (185). Il n'est pas rare que le personnel médical stigmatise les patients. Les études démontrent que la discrimination dans un contexte de soins de santé est corrélée avec une sévérité accrue de la douleur, une augmentation du stress, de la dépression et des troubles du sommeil (185).

Une méta-analyse récente a mis en évidence 4 aspects des conséquences négatives engendrées par la stigmatisation des patients : 1) Les conséquences sociales négatives du stigma, 2) l'effet du stigma sur le bien-être psychologique, 3) effet du stigma sur le bien-être physiologique, et 4) l'impact du stigma sur la relation patient-soignant (192). Améliorer la stigmatisation liée à l'AF pourraient engendrer des bénéfices cliniques et fonctionnelles chez le patient (185).

5.1.5. Mécanismes neurobiologiques

Il semble exister une interaction bidirectionnelle entre la maladie systémique et les désordres psychologiques. La maladie systémique semble engendrer un stress physiologique et psychologique favorisant l'activation du système immunitaire. La libération de médiateurs pro-inflammatoires au niveau du système nerveux central pourrait potentiellement mener à des adaptations cellulaires ou morphologiques contribuant au développement de désordres psychologiques (185). Ces derniers stimulent à leur tour le système immunitaire et exacerbe la maladie et ses symptômes physiques ce qui amplifie le stress. Les adaptations cellulaires au niveau du système nerveux central, incluent l'atrophie cellulaire, la diminution de la neurogénèse ou la perte de la fonction synaptique (193). Au niveau morphologique, les adaptations comprennent plutôt une perte de fonction de l'activité gliale et neuronale ou une perte de la connectivité au sein du réseau neuronal (193).

Des avancées récentes en neurosciences ont permis d'identifier plusieurs régions du cerveau pouvant expliquer certains symptômes, chez des patients souffrants de troubles affectifs ainsi que divers symptômes cognitifs et physiques (194). Ces patients présentent souvent une variété de symptômes différents. Il a été proposé que ces manifestations seraient liées à un dysfonctionnement du réseau cérébral, impliquant plusieurs régions plutôt qu'une seule zone spécifique. Le cortex préfrontal, l'amygdale et le système limbique seraient notamment impliqués. Ces régions sont également impliquées dans la perception et la modulation de la

douleur ce qui pourrait expliquer en partie les interactions complexes entre les symptômes physiques et les désordres psychologiques (194). Des données suggèrent l'implication de mécanismes neuronaux dans le développement de désordres psychologiques liés à la douleur neuropathique. Une étude a rapporté l'implication de la signalisation de TNF via TNF1R dans le développement de symptômes dépressifs et dans le remodelage de l'hippocampe (194). Il est toutefois ardu de déterminer avec certitude l'étiologie exacte de ces comorbidités affectives en raison d'un manque d'études longitudinales approfondies, tel que relevé par Darbari et Pecker (185).

5.1.6. Modèles biopsychosociaux

Les approches traditionnelles centrées principalement sur les aspects biomédicaux de la maladie ne permettent pas de saisir pleinement la réalité des individus souffrants de douleur chronique et atteints d'AF. L'intégration des facteurs psychologiques, sociaux et même spirituels s'avère essentiel afin de comprendre l'étendue des symptômes et, surtout, optimiser les interventions, au-delà de la thérapie médicamenteuse seule. Dans cette optique, le modèle biopsychosocial-spirituel proposé par L.V. Taylor constitue une excellente base théorique pour l'élaboration d'interventions (195).

Le modèle de L.V. Taylor est une adaptation du modèle biopsychosocial élaboré par Tuck et Gatchel, qui est largement utilisé dans la douleur chronique, en réponse au besoin d'une approche plus holistique la prise en charge de celle-ci (195, 196). Il représente les relations complexes entre les différents facteurs impliqués dans la douleur chroniques (195). Les facteurs biologiques et psychologiques englobent des processus centraux et périphériques ainsi que des prédispositions génétiques. Les processus centraux et périphériques sont modulés par des interactions entre les systèmes biologiques et psychologiques qui ont également un effet sur le système immunitaire. Les facteurs sociaux influencent les systèmes biologiques et psychologiques (195). Ce modèle de la douleur chronique vise à apprendre au patient des à être activement engagé dans le développement de compétences pour mieux gérer sa vie quotidienne et adopter de nouvelles stratégies pour comprendre et faire face à la douleur chronique (195). Le modèle de L.V Taylor est plus spécifique aux patients atteints d'AF. Il intègre la spiritualité au modèle de Turk et Gatchel (195). La spiritualité est un élément important chez de nombreux patients souffrants d'AF ce qui justifie la décision de l'incorporer au modèle de Turk et Gatchel. Cet aspect est moins étudié chez la population AF, toutefois des preuves suggèrent que des stratégies d'adaptation basées sur la spiritualité /religion pourraient aider les patients dans la gestion des complications, notamment la douleur, et dans l'amélioration de la qualité de vie (195). L'absence de définition universelle constitue un défi méthodologique important pouvant entraîner une divergence des interprétations du concept, ce qui pourrait

compromettre la validité et à la comparabilité des résultats (195). Les preuves actuelles concernant les bienfaits de la spiritualité chez les patients atteints d'AF sont encore limitées, mais suggèrent un intérêt potentiel pour une prise en charge globale.

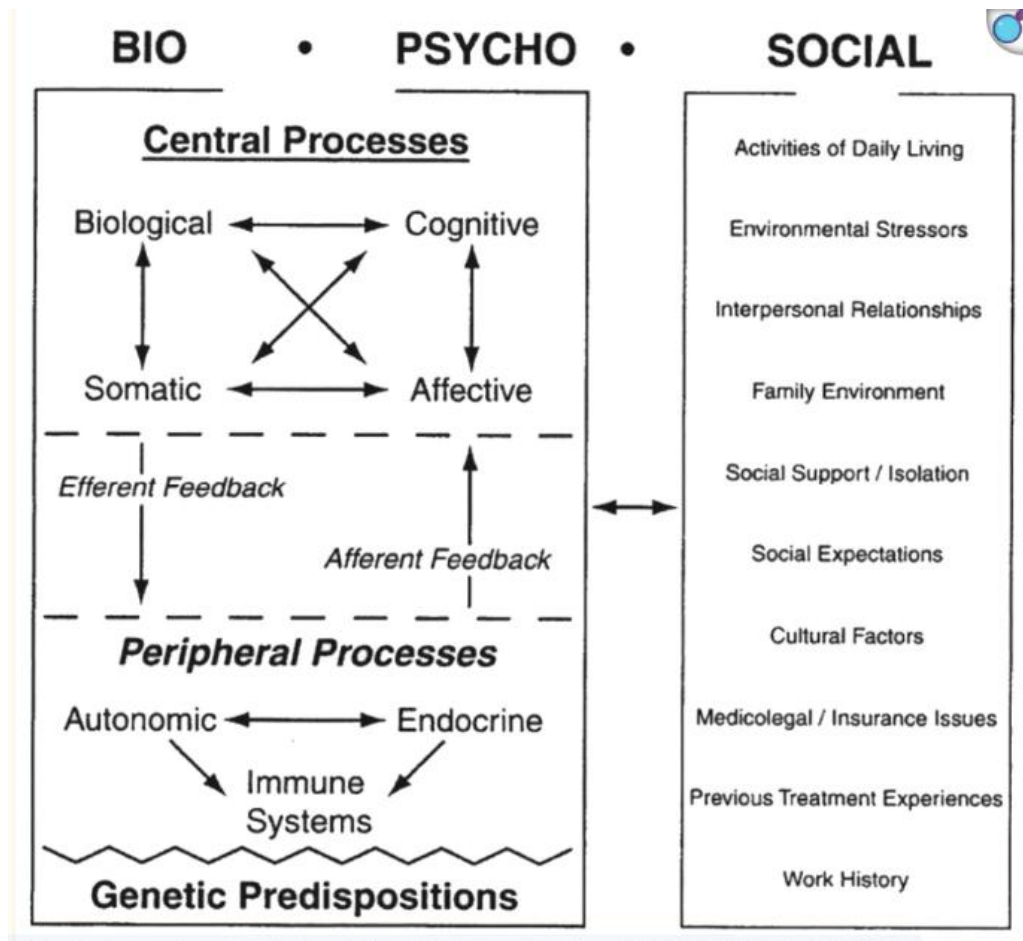


Figure 10. Modèle biopsychosocial de Turk et Gatchel. Ce modèle conceptuel présente les relations complexes entre les sphères biologiques, psychologiques et sociales chez les patients souffrants de maladies chroniques. Figure reprise de (197).

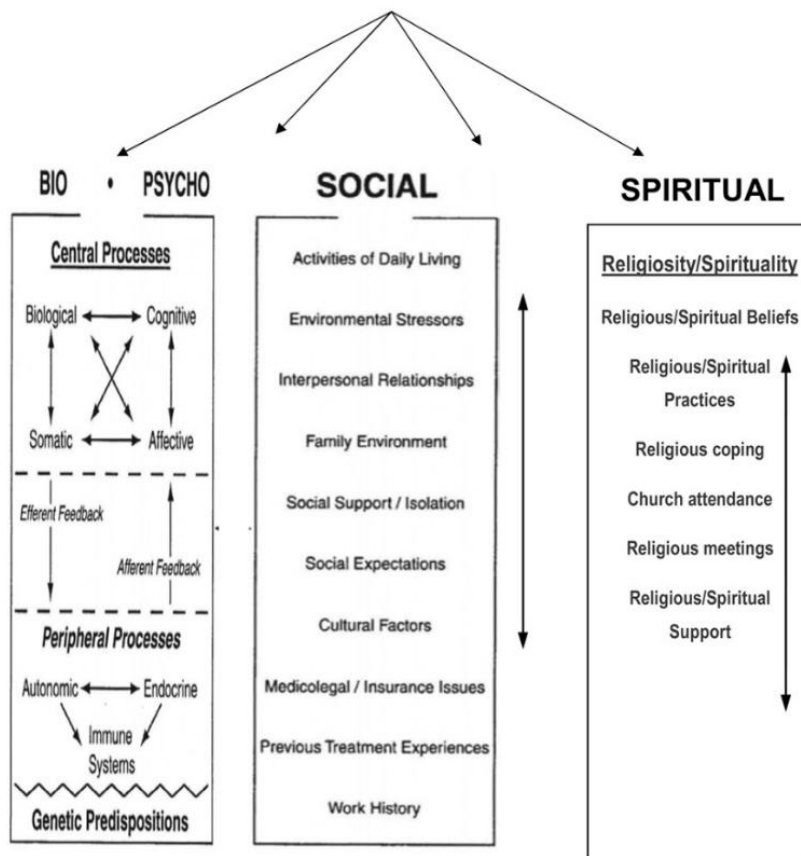


Figure 11. Modèle biopsychosocial de L.V. Taylor. Ce modèle conceptuel est une modification du modèle de Turk et Gatchel qui tente de rendre le rendre plus spécifiques aux patients souffrants d'AF. Il intègre une sphère spirituelle qui semble jouer un rôle important chez ceux-ci. Figure reprise de (195).

5.2. Déterminants sociaux et enjeux socioéconomiques

Les déterminants sociaux de la santé est un concept défini par la CDC comme « l'ensemble des facteurs non-médicaux influençant les résultats en matière de santé. Ils correspondent aux conditions dans lesquelles les personnes naissent, grandissent, travaillent, vivent et vieillissent. Ces conditions incluent une variété de forces et de systèmes qui façonnent la vie quotidienne, tels que les politiques et systèmes économiques, les programmes de développement, les normes sociales, les politiques sociales et les systèmes politiques (198). Le statut socioéconomique qui est mesuré par un indice combinant le niveau d'éducation, le revenu et l'occupation, est influencé par certains aspects des déterminants sociaux de la santé. Les deux concepts sont donc étroitement liés (199, 200).

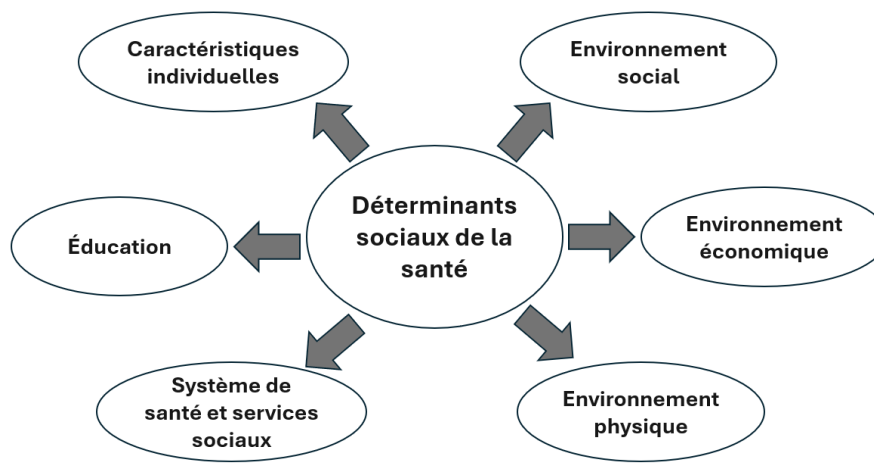


Figure 12. Catégories des déterminants sociaux de la santé. Les déterminants sociaux de la santé sont regroupés selon six catégories, notamment l'éducation, le système de santé et services sociaux, l'environnement physique, l'environnement économique, l'environnement social et les caractéristiques individuelles au patient. Figure adaptée de (199, 201, 202).

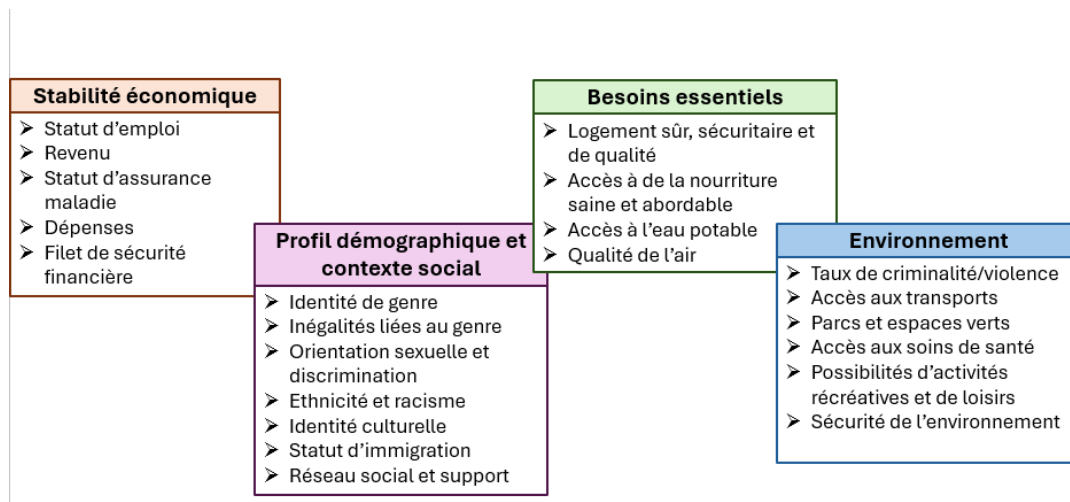


Figure 13. Exemples de divers déterminants sociaux de la santé. Figure adaptée de (199).

Les déterminants sociaux de la santé ont un impact sur les résultats cliniques observés chez les patients atteints d'AF. L'étude de ces déterminants ne se fait pas de manière systématique dans les études. Porter et al. soulignent l'importance d'améliorer la reconnaissance et la compréhension générale de ces déterminants afin d'optimiser les programmes d'intervention auprès des patients atteints de la maladie (203).

Les déterminants sociaux suivants ont été rapporté par Porter et al. comme ayant un impact significatif chez les patients atteints de la maladie :

5.2.1. Quartier habité et environnement bâti

L'environnement habité par les patients a souvent été associé à une détérioration des résultats cliniques observés en accentuant les symptômes respiratoires et les crises vaso-occlusives. Les régions présentant de forts vents et une faible humidité ont été associées à des changements de la température de la peau provoquant une augmentation de la fréquence des crises douloureuses (203). Les particules présentes dans l'air polluée, incluant la poussière, le pollen et les gaz nocifs relâchés par les véhicules motorisés ont également été associés à une augmentation de la fréquence des épisodes douloureux (203).

5.2.2. Accès au système de santé

Les patients atteints d'AF sont plus susceptibles de subir des retards dans l'accès aux soins en raison de leur ethnicité ou du fait qu'ils habitent une région rurale dépourvue de système de transport adéquat. Ces deux facteurs ont été associés à une détérioration de l'état clinique des patients (203). Habiter une zone à une distance importante des centres spécialisés dans le traitement de l'AF et l'absence de soins de premières lignes augmentent le risque d'hospitalisation et de réadmissions dans les 30 jours suivants, comparativement aux patients souffrants d'autres maladies chroniques. Ces observations affectent particulièrement les enfants (203).

5.2.3. Littéracie en santé

La littéracie en santé est un concept défini comme « le degré selon lequel un individu a la capacité d'obtenir, traiter et comprendre des informations de santé de base afin de prendre des décisions éclairées en matière de santé. » (204). Ce facteur est un excellent prédicteur permettant de déterminer les résultats cliniques associés à l'AF chez le patient. Les patients présentant des connaissances spécifiques à la maladie ont montré une amélioration significative au niveau de la gestion de la douleur, du dosage de la médication, et de l'accès aux services dans les systèmes de santé (203). Une amélioration de l'adhérence aux rendez-vous clinique externe a été observée chez les patients présentant une meilleure littéracie en santé alors que les enfants de proches soignants n'ayant pas de connaissances spécifiques à la maladie, ont montré une adhérence sous-optimale à ces rendez-vous, ce qui se traduit par une augmentation des visites à l'urgence et des hospitalisations en lien avec des épisodes douloureux (203).

5.2.4. Discrimination

La population atteinte d'AF est susceptible d'être injustement jugée, stigmatisée et discriminée au sein du système de santé. Cela peut avoir un impact important sur l'état du patient. Le degré de stigmatisation et de discrimination auto-rapporté par le patient est corrélé à une augmentation de la douleur engendrant une augmentation de la fréquentation des urgences et des hospitalisations (203). Les patients stigmatisés spécifiquement en raison de leur maladie sont plus susceptibles d'avoir un séjour prolongé à l'hôpital causé par une augmentation de la douleur et subir une réduction de leur qualité de vie (83, 203).

5.2.5. Cohésion sociale

Un environnement familial fonctionnel favorisant un support social adéquat, des stratégies d'adaptation positives et un stress parental réduit ont été associées à une augmentation de l'autogestion du patient, de la qualité de vie et une réduction de l'utilisation des services du système de santé (203). À l'inverse, les familles présentant une dynamique dysfonctionnelle, caractérisée par un manque de communication et de respect mutuel, de faibles capacités de résolution de problèmes et des stratégies d'adaptations parentales passives ont été associées à une mauvaise autogestion de la maladie et à une augmentation des épisodes douloureux (203). Ces observations démontrent l'importance de l'environnement social dans la prise en charge de la maladie.

5.2.6. Chômage

L'AF augmente les risques d'AVC et de certaines complications neurologiques pouvant affecter les capacités cognitives du patient. Les patients souffrant de capacité cognitive, de mémorisation ou présentant un déficit de la fonction cognitive, sont plus susceptibles d'être au chômage que les patients ayant une éducation plus élevée (203). Les patients employés ont montré des crises douloureuses moins fréquentes, une réduction des visites à l'urgence et présentaient souvent des connaissances plus importantes liées à la gestion de leur maladie ainsi qu'un support social plus développé (203). Ces observations montrent l'importance des soins préventifs, notamment la prescription de dépistage par Doppler transcrânien afin de limiter les risques d'AVC qui peuvent avoir des effets dévastateurs sur la vie des patients. Ceux étant au chômage ont présenté des douleurs plus importantes ainsi que d'autres problèmes de santé liés. Cela a contribué à une augmentation de prise d'opioïdes ce qui complexifie la recherche d'emploi (203). Il est important de souligner que l'employabilité n'est pas uniquement dépendant de l'état de santé du patient. Des facteurs comportementaux et sociaux sont également impliqués, tels que de faibles aptitudes liées aux relations interpersonnelles, une mauvaise estime de soi ou une présence irrégulière sur les bancs d'école (203).

5.2.7. Faibles revenus

Les patients habitant les zones les plus défavorisées sur le plan socioéconomique ont montré le taux le plus élevé de réadmissions ainsi que de mortalité hospitalière (203). Une utilisation répétée des soins de santé aigus engendre un fardeau important lié à l'utilisation des ressources et contribue à diminuer la qualité de vie des patients (203). Les individus atteints de la maladie vivant sous le seuil de la pauvreté, ont montré une utilisation accrue des services d'urgence, indépendamment de la distance à un centre de soins de santé (203).

5.2.8. Absentéisme à l'école et au travail

De par la sévérité de ses symptômes, la maladie a un impact important sur l'absentéisme à l'école, avec des répercussions majeures sur la vie des patients. Cet absentéisme a été associé à une diminution de la performance académique, un déterminant important du niveau de littéracie en santé (204-206). La performance académique est également associée au statut socioéconomique (207). Les données disponibles montrent que les jeunes patients atteints de la maladie manquent de 20-40 jours d'école par année (205). Une étude chez les adolescents a rapporté une absence moyenne équivalente à 12% de l'année scolaire, et 35% d'entre eux se sont absenté pour 1 mois ou plus (205). Une autre étude a rapporté que près de la moitié des jeunes rapportaient des difficultés à participer aux activités scolaires en raison des symptômes de la maladie (208). L'absentéisme est notamment associé à la fréquence des rendez-vous en clinique externe et des épisodes douloureux (205).

La mise en place de ressources éducatives en ligne pourrait contribuer à limiter les conséquences de l'absentéisme. Par exemple, des participants ayant participé à des activités éducatives virtuelles lors de la pandémie de COVID-19, ont rapporté une meilleure performance académique. Toutefois, cette étude est basée uniquement sur un questionnaire complété par les étudiants, ce qui ne constitue pas une preuve solide de l'efficacité de ces approches, mais offre plutôt une piste intéressante à explorer. Les jeunes patients scolarisés montrent des performances académiques plus faibles, un risque élevé de redoubler et des difficultés académiques importantes (205, 209). Les patients ayant souffert d'un infarctus silencieux ou d'un AVC montrent des difficultés plus importantes, probablement en lien avec les atteintes cognitives que ces complications peuvent entraîner (206). Plusieurs jeunes patients montrent un certain déficit cognitif et des difficultés académiques significatives, mais peu de parents font évaluer leurs enfants par un professionnel et peu de jeunes bénéficient d'un plan d'éducation spécialisé (209).

La maladie a également un impact significatif sur l'absentéisme au travail, tant chez les patients que chez les proches aidants. Une étude a montré que 11,9% des patients et 6,7% des proches soignants ont perdu leurs emplois sur une période de 5 ans en raison des hospitalisations (210). En ce qui concerne l'absentéisme au travail, 21,3% des patients et 10,7% des proches soignants ont relaté qu'ils ont manqué 10 jours ou plus de travail pour la même raison (210). Les participants ne vivant pas avec un partenaire étaient significativement plus susceptibles de perdre leur emploi ou de manquer des jours de travail à, ce qui aggrave la vulnérabilité socioéconomique des familles affectées par la maladie (210). Les pertes financières liées à l'absentéisme et la perte d'emploi atteignaient en moyenne 9 290\$ par famille annuellement (210). Une autre étude a montré que trois quarts des patients ont rapporté que la maladie les limitaient la réalisation des tâches quotidiennes et leur productivité au travail (211). Seuls 30% de ceux-ci ont déclaré être employés ou travailleurs autonomes. Parmi eux, les pertes financières annuelles ont été estimées à 15 103\$ par personne (211).

L'absentéisme scolaire et professionnelle représente un enjeu majeur pour les patients et leurs familles. La mise en place de ressources de soutien, de plan d'intervention personnalisé et d'accommodements adaptés est essentiel afin de limiter les conséquences négatives de la maladie sur le parcours académique et professionnel des patients.

6. Synthèse et perspectives d'amélioration

Les enjeux psychosociaux, socioéconomiques et cliniques liées à l'AF sont étroitement liés et s'influencent mutuellement, à travers de multiples relations complexes. La complexité de la maladie ne se limite pas à ses complications physiques, mais implique également l'influence de l'état psychologique et du contexte socioéconomique qui peuvent aggraver la qualité de vie, ainsi que l'issue clinique du patient. La qualité des soins est également largement influencée par les interactions entre ces différents aspects de la maladie.

La qualité des soins prodigués aux patients atteints d'AF demeure insuffisante. L'adhérence aux médicaments essentiels dans la prise en charge de la maladie, particulièrement l'HU et les chélateurs de fer, est faible chez une proportion importante des patients. Parmi les nombreux facteurs impliqués, on retrouve la méfiance envers le système de santé, le manque de soutien psychosocial, le manque de communication et les inquiétudes à l'égard de la thérapie. La faible qualité des soins est également expliquée par une mauvaise observance de la mise en pratique des recommandations basées sur les données probantes (prescription d'HU, échographie par Doppler transcrânien, antibiotique en prophylaxie). Les soins ne répondent donc pas aux

standards attendus dans de nombreux cas. Le manque d'éducation du personnel soignant et l'absence de système de surveillance de la qualité des soins administrés sont des facteurs influençant ces soins sous-optimaux. Le manque d'amélioration au niveau de l'adhérence aux lignes directrices, malgré de nombreuses données explicites exposant la discordance entre les preuves scientifiques et la pratique clinique, souligne l'urgence d'agir, autant sur le plan de la recherche que sur le terrain. Toutefois, au-delà des défis liés à leur application, les lignes directrices elles-mêmes comportent des lacunes importantes. Plusieurs recommandations reposent sur des données peu robustes et manquent de spécificité, notamment en ce qui concerne les dosages d'HU à administrer. L'absence de recommandations approfondies sur la prise en charge des aspects psychosociaux de la maladie est également une faiblesse majeure considérant l'importante influence que ces facteurs ont sur la maladie. La manque de consensus et de recommandations universelles sur plusieurs aspects des soins entraîne une variabilité importante au niveau de la qualité de la pratique clinique. Le manque d'études de qualité est principalement en cause. Les patients atteints d'AF présentent souvent un fardeau psychosocial et socioéconomique important. La sévérité des complications peut engendrer des troubles psychologiques comme la dépression ou l'anxiété. Ces troubles peuvent avoir un impact sur les soins, par exemple sur l'adhérence au plan de traitement, ce qui aggrave l'état du patient. La maladie et l'état psychologique s'influencent de manière réciproque. Le stress physiologique et psychologique associé à la maladie alimente un cercle vicieux aggravant les symptômes physiques de la maladie ainsi que l'état psychologique. Le statut socioéconomique et les déterminants sociaux de la santé ont également un impact important sur l'accès aux soins, l'utilisation des services de soins de santé, la sévérité des symptômes et l'état psychologique du patient.

Des inégalités structurelles ont un impact important sur les patients atteints d'AF. Un sous-financement chronique de la recherche sur l'AF comparativement à d'autres maladies rares empêchent l'obtention de données de qualité permettant d'améliorer les soins. Le racisme systémique et les inégalités socioéconomiques ont probablement une influence sur ce manque de financement. Ces facteurs affectent également l'accès aux soins, la qualité de la prise en charge et la production de données scientifiques de haute qualité. Un faible statut socioéconomique est souvent associé à la communauté atteinte de l'AF. En conséquence, leur pouvoir d'influence est limité ce qui restreint leur capacité à peser dans les décisions influençant la distribution du financement. Ce manque de financement a un impact important sur les données populationnelles et de surveillance à l'échelle nationale. Le manque de financement est une des causes majeures empêchant la mise en place systèmes de surveillance et de bases de données centralisées, nécessaires pour évaluer l'efficacité des programmes de soins et en identifier les lacunes.

6.1. Perspectives d'amélioration

L'ampleur des lacunes relevées soulignent l'urgence d'agir à différents niveaux afin de corriger les inégalités et optimiser la prise en charge des patients souffrants d'AF. Plusieurs pistes de solution peuvent être envisagées pour améliorer la situation actuelle :

Politiques et financement

- Augmenter les fonds alloués à la recherche sur l'AF.
- Rééquilibrer les priorités de financement par rapport à d'autres maladies rares.
- Renforcer les efforts collectifs de sensibilisation et de revendication auprès des autorités concernées.

Recherche

- Mieux caractériser la relation entre génotype et phénotype.
- Concevoir davantage d'études longitudinales, qualitatives et interventionnelles, intégrant systématiquement les aspects psychosociaux et socioéconomiques.
- Multiplier les essais cliniques randomisés évaluant différentes interventions ciblant différents aspects de la prise en charge de la maladie, incluant des interventions sociales et psychologiques.
- Développer des stratégies pour améliorer le recrutement dans les essais cliniques.
- Déterminer des prédicteurs efficaces de non-adhérence et autres comportements
- Déterminer les barrières à l'adhérence à cibler en priorité lors des interventions

Système de santé

- Amélioration de la formation des professionnels de la santé sur les différents aspects de la maladie.
- Inclure des cours universitaires crédités portant sur l'AF au sein des programmes de formation médicale et en santé publique, afin de développer les connaissances et compétences des futurs acteurs de changement en santé.
- Promouvoir des soins intégrés, interdisciplinaires et continus, répondant aux standards des lignes directrices actuelles.
- Mettre en place des outils de surveillance de la qualité des soins prodigués.

Interventions auprès des patients

- Favoriser l'intégration d'approches de soutien psychosocial et socioéconomiques dans les soins.

- Développer des outils d'éducation adaptés aux niveaux variés de littéracie en santé.
- Élaborer des interventions visant à améliorer l'adhérence médicamenteuse basée sur des modèles théoriques validés et adaptés aux patients souffrants d'AF.
- Travailler à rétablir la confiance des patients envers le système de santé en agissant de manière ciblée, notamment à travers des formations montrant la réalité des patients atteints de la maladie et adressant les biais grugeant le système de santé

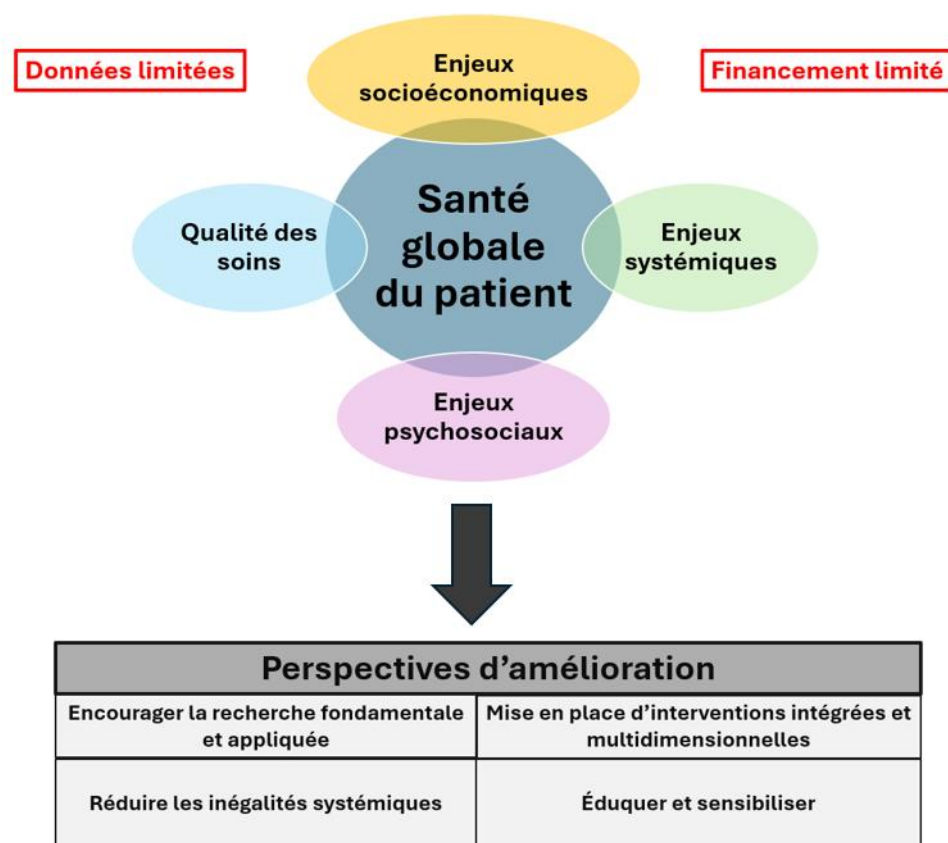


Figure 14. Résumé des principaux enjeux et perspectives d'amélioration dans la prise en charge globale des patients atteints d'anémie falciforme. Les patients atteints de la maladie sont directement confrontés à plusieurs enjeux, notamment d'ordre socioéconomique, systémique, psychosocial, et liés à la qualité des soins. Ils sont également affectés indirectement par le manque de données de qualité et le financement limité de la recherche sur la maladie. L'ensemble de ces enjeux s'influencent mutuellement contribuant à des inégalités importantes, de nature complexe, profondément implantées au sein du système. Les perspectives d'amélioration devraient se concentrer sur la stimulation de la recherche fondamentale et appliquée, la mise en place d'interventions multidimensionnelles incluant une approche globale des soins, ainsi que sur l'éducation et la sensibilisation de tous, particulièrement les patients, leurs familles ainsi que les professionnels de la santé. Finalement, les efforts d'amélioration doivent continuer à viser la réduction des inégalités systémiques.

7. Conclusion

Ce rapport a permis de dresser un portrait global de l'AF, non seulement en présentant les bases physiopathologiques de la maladie, les complications cliniques et les modalités de prise en charge, mais également en mettant en évidence les principaux enjeux cliniques, sociaux et systémiques, auxquels les patients sont confrontés, de manière directe ou indirecte, tout en soulignant les interactions complexes entre ceux-ci ainsi que leur interdépendance. Il a également permis de relever les limites persistantes dans les pratiques actuelles et de proposer plusieurs pistes d'amélioration visant à optimiser la prise en charge globale de la maladie.

La qualité des soins administrés aux patients atteints d'AF demeure largement insuffisante. L'adhérence des patients aux traitements est un problème majeur qui implique une multitude d'obstacles complexes s'influençant mutuellement et qui est susceptible d'aggraver l'état du patient. Les cliniciens jouent également un rôle dans la mauvaise qualité des soins observés, notamment par une faible adhérence aux lignes directrices. Un décalage important existe entre les connaissances scientifiques et la pratique clinique. Malgré les recommandations fondées sur des données robustes issues d'essais cliniques randomisés et contrôlés, ce fossé persiste et expose inutilement les patients à des risques importants qui sont pourtant évitables. Toutefois, ces lignes directrices ne sont pas infaillibles et comportent des limites importantes, notamment en ce qui concerne la prise en charge de certaines complications cliniques ainsi que des aspects sociaux et psychologiques liés à la maladie. Ces failles dans les lignes directrices sont causées par un manque crucial de données robustes issues d'études cliniques de qualité. Le sous-financement chronique de la recherche sur l'AF est principalement en cause. Les pratiques et la structure actuelles de la société causent un tort aux patients atteints d'AF. La vulnérabilité socioéconomique de cette population et le fonctionnement des systèmes de financement actuels priorisant le financement de maladies touchant une population plus riche et éduquée jouent un rôle important dans ce sous-financement ainsi que ce manque de données disponibles.

La nature de la maladie entraîne un fardeau psychologique important qui a un impact sur la majorité des aspects de la prise en charge de celle-ci, de l'adhérence à la médication jusqu'à la sévérité de certaines manifestations cliniques. Les patients atteints de la maladie sont généralement considérés comme socialement vulnérable. Leur ethnicité, statut économique et niveau d'éducation plus faible ainsi que l'environnement précaire dans lequel de nombreux patients évoluent contribuent à cette vulnérabilité. Cela engendre un fardeau socio-environnemental et socio-économique important qui influence la maladie dans sa globalité. L'ensemble de ces fardeaux s'influencent mutuellement donnant naissance à des difficultés complexes et profondément ancrées dans la vie du patient. Ce fardeau social et psychologique

a des conséquences importantes sur la plupart des aspects de la prise en charge de la maladie ce qui atteste de l'importance de considérer ces aspects, souvent négligés, dans les soins administrés. L'ampleur et la persistance des lacunes rapportées témoignent de l'urgence d'agir collectivement. La réalité des patients atteints d'AF illustre la nécessité d'étendre les pratiques actuelles au-delà du simple cadre biomédical, notamment en intégrant les réalités sociales, économiques et humaines des patients. Bien que plusieurs études et experts insistent sur la situation précaire et insatisfaisante concernant la qualité de la prise en charge de la maladie, les autorités persistent à ignorer ces recommandations, laissant les patients confrontés à un système qui leur renonce.

Ces constats montrent la nécessité de mettre en place des stratégies ciblées efficaces et des initiatives coordonnées, axées sur une approche globale intégrant les dimensions cliniques, sociales et psychologiques de la maladie. Il est également essentiel de stimuler la recherche fondamentale et appliquée ainsi que de poursuivre la lutte contre les inégalités systémiques. L'amélioration durable de la prise en charge, passe avant tout par l'éducation et la sensibilisation, dans l'objectif d'assurer un réel progrès chez les patients souffrants de la maladie.

8. Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes ayant contribué à la réalisation de ce travail dirigé. Je remercie particulièrement mon superviseur, le Dr. Guy Rousseau, pour m'avoir mis en contact avec l'Association d'anémie falciforme du Québec, ainsi que pour ses conseils, pour son encadrement et sa disponibilité tout au long du projet.

Je souhaite également remercier M. Wilson Sanon, président fondateur de l'Association d'anémie falciforme du Québec, pour m'avoir offert l'opportunité de réaliser ce projet ainsi que pour ses perspectives enrichissantes qui ont permis d'approfondir la compréhension des enjeux liés à l'anémie falciforme et de renforcer la pertinence pratique de ce travail dirigé.

9. Références

1. Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sick cell Disease: A Review. *JAMA*. 2022;328(1):57-68. doi 10.1001/jama.2022.10233.
2. Collaborators GBDSCD. Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol*. 2023;10(8):e585-e99. doi 10.1016/S2352-3026(23)00118-7.
3. Health O. Sick cell disease care for people of all ages. Toronto, ON: Ontario Health, 2023.
4. Pendergrast J, Ajayi LT, Kim E, Campitelli MA, Graves E. Sick cell disease in Ontario, Canada: an epidemiologic profile based on health administrative data. *CMAJ Open*. 2023;11(4):E725-E33. doi 10.9778/cmajo.20220145.
5. Habara A, Steinberg MH. Minireview: Genetic basis of heterogeneity and severity in sickle cell disease. *Exp Biol Med* (Maywood). 2016;241(7):689-96. doi 10.1177/1535370216636726.
6. da Guarda CC, Yahouedehou S, Santiago RP, Neres J, Fernandes CFL, Aleluia MM, et al. Sick cell disease: A distinction of two most frequent genotypes (HbSS and HbSC). *PLoS One*. 2020;15(1):e0228399. doi 10.1371/journal.pone.0228399.
7. Williams TN, Thein SL. Sick Cell Anemia and Its Phenotypes. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2018;19:113-47. doi 10.1146/annurev-genom-083117-021320.

8. Le BM, Hatch D, Yang Q, Shah N, Luyster FS, Garrett ME, et al. Characterizing epigenetic aging in an adult sickle cell disease cohort. *Blood Adv.* 2024;8(1):47-55. doi 10.1182/bloodadvances.2023011188.
9. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010;376(9757):2018-31. doi 10.1016/S0140-6736(10)61029-X.
10. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:263-92. doi 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838.
11. Du E, Dao M. Faster Sickling Kinetics and Sickle Cell Shape Evolution during Repeated Deoxygenation and Oxygenation Cycles. *Exp Mech.* 2019;59(3):319-25. doi 10.1007/s11340-018-00444-5.
12. Serjeant GR. The emerging understanding of sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2001;112(1):3-18. doi 10.1046/j.1365-2141.2001.02557.x.
13. Conran FFCaN. Sickle Cell Anemia From Basic Science to Clinical Practice: Springer International; 2016.
14. Cronin RM, Lin CJ, Chiang C, MacEwan SR, DeBaun MR, Hyer JM. The use of FDA-approved medications for preventing vaso-occlusive events in sickle cell disease. *Blood Adv.* 2023;7(13):3114-6. doi 10.1182/bloodadvances.2022008965.
15. Inc. P. Pfizer Voluntarily Withdraws All Lots of Sickle Cell Disease Treatment OXBRYTA® (voxelotor) From Worldwide Markets : 2024 [cité le 11 juin 2025]. Disponible: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-voluntarily-withdraws-all-lots-sickle-cell-disease>
16. Adashi EY, Gruppuso PA, Cohen IG. CRISPR Therapy of Sickle Cell Disease: The Dawning of the Gene Editing Era. *Am J Med.* 2024;137(5):390-2. doi 10.1016/j.amjmed.2023.12.018.
17. Xu JZ, Thein SL. The carrier state for sickle cell disease is not completely harmless. *Haematologica.* 2019;104(6):1106-11. doi 10.3324/haematol.2018.206060.
18. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *The New England Journal of Medicine.* 1997;337(11):762-9.
19. Feeling-Taylor AR, Yau ST, Petsev DN, Nagel RL, Hirsch RE, Vekilov PG. Crystallization mechanisms of hemoglobin C in the R state. *Biophys J.* 2004;87(4):2621-9. doi 10.1529/biophysj.104.039743.
20. Zaabi. BSKJEA. Hemoglobin C Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
21. Thein SL. The molecular basis of beta-thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(5):a011700. doi 10.1101/cshperspect.a011700.

22. Origa RGR. Beta-thalassemia. Orphanet Journal of Rare Diseases volume. 2010;5(11). doi <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-11>.
23. Vijay G Sankaran SHO. The Switch from Fetal to Adult Hemoglobin. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 ;3(1):a011643. doi 10.1101/cshperspect.a011643.
24. Akinsheye I, Alsultan A, Solovieff N, Ngo D, Baldwin CT, Sebastiani P, et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. Blood. 2011;118(1):19-27. doi 10.1182/blood-2011-03-325258.
25. Steinberg MH, Sebastiani P. Genetic modifiers of sickle cell disease. Am J Hematol. 2012;87(8):795-803. doi 10.1002/ajh.23232.
26. Guillaume Lettre VGS, Marcos André C Bezerra, Aderson S Araújo, Manuela Uda, Serena Sanna, Antonio Cao, David Schlessinger, Fernando F Costa §§, Joel N Hirschhorn, Stuart H Orkin. DNA polymorphisms at the BCL11A, HBS1L-MYB, and β -globin loci associate with fetal hemoglobin levels and pain crises in sickle cell disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(33):11869–74.
27. Milton JN, Sebastiani P, Solovieff N, Hartley SW, Bhatnagar P, Arking DE, et al. A genome-wide association study of total bilirubin and cholelithiasis risk in sickle cell anemia. PLoS One. 2012;7(4):e34741. doi 10.1371/journal.pone.0034741.
28. Fertrin KY, Melo MB, Assis AM, Saad ST, Costa FF. UDP-glucuronosyltransferase 1 gene promoter polymorphism is associated with increased serum bilirubin levels and cholecystectomy in patients with sickle cell anemia. Clin Genet. 2003;64(2):160-2. doi 10.1034/j.1399-0004.2003.00113.x.
29. Passon RG, Howard, Thad A. M.S., Zimmerman, Sherri A., Schultz, William H., P.A.-C.; Ware, Russell E. Influence of Bilirubin Uridine Diphosphate– Glucuronosyltransferase 1A Promoter Polymorphisms on Serum Bilirubin Levels and Cholelithiasis in Children With Sickle Cell Anemia. Journal of Pediatric Hematology/Oncology. ;23(7):448-51.
30. Rees DC, Brousse VAM, Brewin JN. Determinants of severity in sickle cell disease. Blood Rev. 2022;56:100983. doi 10.1016/j.blre.2022.100983.
31. Nagel RL, Fabry ME, Steinberg MH. The paradox of hemoglobin SC disease. Blood Rev. 2003;17(3):167-78. doi 10.1016/s0268-960x(03)00003-1.
32. Barabino GA, Platt MO, Kaul DK. Sickle cell biomechanics. Annu Rev Biomed Eng. 2010;12:345-67. doi 10.1146/annurev-bioeng-070909-105339.
33. Brittenham GM, Schechter AN, Noguchi CT. Hemoglobin S polymerization: primary determinant of the hemolytic and clinical severity of the sickling syndromes. Blood. 1985;65(1):183-9. doi 10.1182/blood.V65.1.183.183.
34. Carden MA, Fasano RM, Meier ER. Not all red cells sickle the same: Contributions of the reticulocyte to disease pathology in sickle cell anemia. Blood Rev. 2020;40:100637. doi 10.1016/j.blre.2019.100637.

35. De Franceschi L. Pathophysiology of sickle cell disease and new drugs for the treatment. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009;1(1):e2009024. doi 10.4084/MJHID.2009.024.
36. Kaul DK, Finnegan E, Barabino GA. Sickle red cell-endothelium interactions. *Microcirculation*. 2009;16(1):97-111. doi 10.1080/10739680802279394.
37. Bennewitz MF, Jimenez MA, Vats R, Tutuncuoglu E, Jonassaint J, Kato GJ, et al. Lung vaso-occlusion in sickle cell disease mediated by arteriolar neutrophil-platelet microemboli. *JCI Insight*. 2017;2(1):e89761. doi 10.1172/jci.insight.89761.
38. Zhang D, Xu C, Manwani D, Frenette PS. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. *Blood*. 2016;127(7):801-9. doi 10.1182/blood-2015-09-618538.
39. Manwani D, Frenette PS. Vaso-occlusion in sickle cell disease: pathophysiology and novel targeted therapies. *Blood*. 2013;122(24):3892-8. doi 10.1182/blood-2013-05-498311.
40. Novelli EM, Gladwin MT. Crises in Sickle Cell Disease. *Chest*. 2016;149(4):1082-93. doi 10.1016/j.chest.2015.12.016.
41. Ansari J, Gavins FNE. Ischemia-Reperfusion Injury in Sickle Cell Disease: From Basics to Therapeutics. *Am J Pathol*. 2019;189(4):706-18. doi 10.1016/j.ajpath.2018.12.012.
42. Wang X, He B. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications. *MedComm (2020)*. 2024;5(8):e651. doi 10.1002/mco2.651.
43. Mark T. Gladwin SFO-A. Erythroid DAMPs drive inflammation in SCD. *Blood* 2014;123 (24):3689–90.
44. Belcher JD, Chen C, Nguyen J, Milbauer L, Abdulla F, Alayash AI, et al. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. *Blood*. 2014;123(3):377-90. doi 10.1182/blood-2013-04-495887.
45. Villagra J, Shiva S, Hunter LA, Machado RF, Gladwin MT, Kato GJ. Platelet activation in patients with sickle disease, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and nitric oxide scavenging by cell-free hemoglobin. *Blood*. 2007;110(6):2166-72. doi 10.1182/blood-2006-12-061697.
46. Conran N, Belcher JD. Inflammation in sickle cell disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;68(2-3):263-99. doi 10.3233/CH-189012.
47. Houwing ME, de Pagter PJ, van Beers EJ, Biemond BJ, Rettenbacher E, Rijneveld AW, et al. Sickle cell disease: Clinical presentation and management of a global health challenge. *Blood Rev*. 2019;37:100580. doi 10.1016/j.blre.2019.05.004.
48. King AA, Rodeghier MJ, Panepinto JA, Strouse JJ, Casella JF, Quinn CT, et al. Silent cerebral infarction, income, and grade retention among students with sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2014;89(10):E188-92. doi 10.1002/ajh.23805.

49. Gladwin MT. Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease. *Lancet*. 2016;387(10037):2565-74. doi 10.1016/S0140-6736(16)00647-4.
50. Gordeuk VR, Castro OL, Machado RF. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood*. 2016;127(7):820-8. doi 10.1182/blood-2015-08-618561.
51. Morrison BF, Burnett AL. Priapism in hematological and coagulative disorders: an update. *Nat Rev Urol*. 2011;8(4):223-30. doi 10.1038/nrurol.2011.28.
52. Ware RE, Rees RC, Sarnaik SA, Iyer RV, Alvarez OA, Casella JF, et al. Renal function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG trial. *J Pediatr*. 2010;156(1):66-70 e1. doi 10.1016/j.jpeds.2009.06.060.
53. Oyebimpe O, Adesina LDN. Osteonecrosis in sickle cell disease: an update on risk factors, diagnosis, and management *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019;2019(1):351–8.
54. Mahadeo KM, Oyeku S, Taragin B, Rajpathak SN, Moody K, Santizo R, et al. Increased prevalence of osteonecrosis of the femoral head in children and adolescents with sickle-cell disease. *Am J Hematol*. 2011;86(9):806-8. doi 10.1002/ajh.22103.
55. Abdalla Elsayed MEA, Mura M, Al Dhibi H, Schellini S, Malik R, Kozak I, et al. Sickle cell retinopathy. A focused review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(7):1353-64. doi 10.1007/s00417-019-04294-2.
56. J Cao MKM, D McLeod, C Merges, L Hjelmeland, G Luty Angiogenic factors in human proliferative sickle cell retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1999;83(7):838–46.
57. Nath KA, Hebbel RP. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(3):161-71. doi 10.1038/nrneph.2015.8.
58. Duvoux C, Blaise L, Matimbo JJ, Mubenga F, Ngongang N, Hurtova M, et al. The liver in sickle cell disease. *Presse Med*. 2023;52(4):104212. doi 10.1016/j.lpm.2023.104212.
59. Rogers ZR, Wang WC, Luo Z, Iyer RV, Shalaby-Rana E, Dertinger SD, et al. Biomarkers of splenic function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG Trial. *Blood*. 2011;117(9):2614-7. doi 10.1182/blood-2010-04-278747.
60. Booth C, Inusa B, Obaro SK. Infection in sickle cell disease: a review. *Int J Infect Dis*. 2010;14(1):e2-e12. doi 10.1016/j.ijid.2009.03.010.
61. Donohoe C, Smith EL. Psychological Predictors of Pain in Children and Adolescents With Sickle Cell Disease: A Scoping Review. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2019;36(2):150-9. doi 10.1177/1043454218819457.
62. Ballas SK, Darbari DS. Review/overview of pain in sickle cell disease. *Complement Ther Med*. 2020;49:102327. doi 10.1016/j.ctim.2020.102327.

63. Sharma D, Brandow AM. Neuropathic pain in individuals with sickle cell disease. *Neurosci Lett*. 2020;714:134445. doi 10.1016/j.neulet.2019.134445.
64. Diana J Wilkie RM, Debra Boyd-Seal, Marie L Suarez, Young Ok Kim, Shiping Zong, Harriet Wittert, Zhongsheng Zhao, Yogen Sauntharajah, Zaijie J Wang Patient-Reported Outcomes: Descriptors of Nociceptive and Neuropathic Pain and Barriers to Effective Pain Management in Adult Outpatients with Sickle Cell Disease. *J Natl Med Assoc*. 2010 ;102(1):18-27.
65. Brandow AM, Farley RA, Panepinto JA. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(3):512-7. doi 10.1002/pbc.24838.
66. Bhasin N, Sarode R. Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. *Transfus Med Rev*. 2023;37(3):150755. doi 10.1016/j.tmr.2023.150755.
67. Howard J, Hart N, Roberts-Harewood M, Cummins M, Awogbade M, Davis B, et al. Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015;169(4):492-505. doi 10.1111/bjh.13348.
68. Amanda Friend TPS, Daniel Girzadas. Acute Chest Syndrome. Dans: Publishing S, rédacteur. Treasure Island (FL)2023.
69. Takahashi T, Okubo Y, Pereda MA, Handa A, Miller S. Factors Associated With Mechanical Ventilation Use in Children With Sickle Cell Disease and Acute Chest Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(9):801-9. doi 10.1097/PCC.0000000000001643.
70. Coates TD. Iron overload in transfusion-dependent patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019 ;2019(1):337–44.
71. Scourfield LEA, Nardo-Marino A, Williams TN, Rees DC. Infections in sickle cell disease. *Haematologica*. 2025;110(3):546-61. doi 10.3324/haematol.2024.285066.
72. Oteng-Ntim E, Meeks D, Seed PT, Webster L, Howard J, Doyle P, et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2015;125(21):3316-25. doi 10.1182/blood-2014-11-607317.
73. Lari NF, DeBaun MR, Oppong SA. The emerging challenge of optimal blood pressure management and hypertensive syndromes in pregnant women with sickle cell disease: a review. *Expert Review of Hematology*. 2017;10(11):987-94. doi 10.1080/17474086.2017.1379895.
74. Jain D, Atmapoojya P, Colah R, Lodha P. Sickle Cell Disease and Pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1):e2019040. doi 10.4084/mjhid.2019.040.
75. Mishkin AD, Prince EJ, Leimbach EJ, Mapara MY, Carroll CP. Psychiatric comorbidities in adults with sickle cell disease: A narrative review. *Br J Haematol*. 2023;203(5):747-59. doi 10.1111/bjh.18981.
76. Anie KA. Psychological complications in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2005;129(6):723-9. doi 10.1111/j.1365-2141.2005.05500.x.

77. Raghunathan VM, Whitesell PL, Lim SH. Sleep-disordered breathing in patients with sickle cell disease. *Ann Hematol.* 2018;97(5):755-62. doi 10.1007/s00277-017-3199-z.
78. Shazia Jehan EA, Seithikurippu R Pandi-Perumal, Jolaade Kalinowski, Alyson K Myers, Ferdinand Zizi, Madhu G Rajanna, Girardin Jean-Louis, Samy I McFarlane Depression, Obstructive Sleep Apnea and Psychosocial Health. *Sleep Med Disord.* 2018 ;1(3).
79. Association CH. Consensus Statement on the Care of Patients with Sickle Cell Disease in Canada. Ottawa (Canada): Canadian Haemoglobinopathy Association, 2014.
80. Samuel Charache MLT, Richard D. Moore, George J. Dover, Franca B. Barton, Susan V. Eckert, Robert P. McMahon., Duane R. Bonds, and the Investigators of the Multicenter. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med.* 1995;332(13):1317-22.
81. McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(11):1749-58. doi 10.1517/14740338.2015.1088827.
82. Winer JC, Yee ME, Ataga KI, Lebensburger JD, Zahr RS. Patients with sickle cell disease who develop end-stage kidney disease continue to experience poor survival - A 19-year United States Renal Data System study. *Br J Haematol.* 2022;199(5):e43-e7. doi 10.1111/bjh.18494.
83. Essien EA, Winter-Eteng BF, Onukogu CU, Nkangha DD, Daniel FM. Psychosocial challenges of persons with sickle cell anemia: A narrative review. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(47):e36147. doi 10.1097/MD.00000000000036147.
84. Joseph L, Driessen M. A comprehensive view of pregnancy in patients with sickle cell disease in high-income countries: the need for robust data and further decline in morbidity and mortality. *Lancet Haematol.* 2024;11(1):e75-e84. doi 10.1016/S2352-3026(23)00310-1.
85. Kazadi C, Robitaille N, Forte S, Ducruet T, Pastore YD. Positive Impacts of the Universal Newborn Screening Program on the Outcome of Children with Sickle Cell Disease in the Province of Quebec: A Retrospective Cohort Study. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):370-. doi 10.1182/blood-2023-189707.
86. Canada TSCDAO. Sickle Cell Anemia [cité le 2 juillet 2025]. Disponible: <https://sicklecelldiseasecanada.com/sickle-cell-anemia>
87. Gluckman E, de la Fuente J, Cappelli B, Scigliuolo GM, Volt F, Tozatto-Maio K, et al. Results of Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Sickle Cell Disease in Europe on Behalf of Paediatric Diseases (PDWP) and Inborn Errors Working Parties (IEWP) of the EBMT. *Blood.* 2019;134(Supplement_1):4583-. doi 10.1182/blood-2019-121952.
88. Damlaj M, Alahmari B, Alaskar A, Alhejazi A, Alsadi H, Ahmed M, et al. Favorable outcome of non-myeloablative allogeneic transplantation in adult patients with severe sickle cell disease: A single center experience of 200 patients. *Am J Hematol.* 2024;99(6):1023-30. doi 10.1002/ajh.27295.
89. Health O. Sickle cell disease care for people of all ages. Ontario : 2023

90. Treadwell MJ, Barreda F, Major K, Walker V, Payton W, Kaur K, et al. Mental Health Symptoms, Quality of Life and Barriers to Accessing Health Care in Sickle Cell Disease. *Blood*. 2011;118(21):337-. doi 10.1182/blood.V118.21.337.337.
91. Bell V, Varzakas T, Psaltopoulou T, Fernandes T. Sickle Cell Disease Update: New Treatments and Challenging Nutritional Interventions. *Nutrients*. 2024;16(2). doi 10.3390/nu16020258.
92. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787-803. doi 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
93. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1137-50. doi 10.1097/mib.0000000000000750.
94. Atkinson SN, Sadler KE, Highland J, Steiner N, Rico JJ, Retherford D, et al. Individuals with Sickle Cell Disease Have Decreased Intestinal Microbial Diversity Compared to Healthy Related and Unrelated Black Individuals without Sickle Cell Disease. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):3893-. doi 10.1182/blood-2024-211779.
95. Sadler KE, Atkinson SN, Ehlers VL, Waltz TB, Hayward M, Rodríguez García DM, et al. Gut microbiota and metabolites drive chronic sickle cell disease pain. *bioRxiv*. 2023. doi 10.1101/2023.04.25.538342.
96. Agbalalah T, Bur D, Nwonu EJ, Rowaiye AB. Gut Microbiota: Potential Therapeutic Target for Sickle Cell Disease Pain and Complications. *Anemia*. 2024;2024:5431000. doi 10.1155/2024/5431000.
97. Sher GD, Ginder GD, Little J, Yang S, Dover GJ, Olivieri NF. Extended therapy with intravenous arginine butyrate in patients with beta-hemoglobinopathies. *N Engl J Med*. 1995;332(24):1606-10. doi 10.1056/nejm199506153322404.
98. Atweh GF, Sutton M, Nassif I, Boosalis V, Dover GJ, Wallenstein S, et al. Sustained induction of fetal hemoglobin by pulse butyrate therapy in sickle cell disease. *Blood*. 1999;93(6):1790-7.
99. Ibrahim KH, Gunderson BW, Hermesen ED, Hovde LB, Rotschafer JC. Pharmacodynamics of pulse dosing versus standard dosing: in vitro metronidazole activity against *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides thetaiotaomicron*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(11):4195-9. doi 10.1128/aac.48.11.4195-4199.2004.
100. Orsi BC, Gorski D, Krul NE, Wiens A, Brito M, Tonin FS, et al. The effects of nutritional supplementation for children and adolescents with sickle cell disease: A systematic review and meta-analyses. *Clinical Nutrition*. 2025;47:157-68. doi <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.02.016>.
101. Organization WH. Adherence to long-term therapies Evidence for action. 2003.
102. Beena Jimmy JJ. Patient Medication Adherence: Measures in Daily Practice. *Oman Med J*. 2011;26(3):155–9.

103. Walsh KE, Cutrona SL, Kavanagh PL, Crosby LE, Malone C, Lobner K, et al. Medication adherence among pediatric patients with sickle cell disease: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134(6):1175-83. doi 10.1542/peds.2014-0177.
104. G R Buchanan SJS. Pneumococcal septicemia despite pneumococcal vaccine and prescription of penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. *Am J Dis Child*. 1986 ;140(5):428-32.
105. Kauf TL, Coates TD, Huazhi L, Mody-Patel N, Hartzema AG. The cost of health care for children and adults with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2009;84(6):323-7. doi 10.1002/ajh.21408.
106. Huo J, Xiao H, Garg M, Shah C, Wilkie DJ, Mainous Iii A. The Economic Burden of Sickle Cell Disease in the United States. *Value in Health*. 2018;21. doi 10.1016/j.jval.2018.07.826.
107. Adams-Graves P, Bronte-Jordan L. Recent treatment guidelines for managing adult patients with sickle cell disease: challenges in access to care, social issues, and adherence. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(6):541-52. doi 10.1080/17474086.2016.1180242.
108. Kanter J, Meier ER, Hankins JS, Paulukonis ST, Snyder AB. Improving Outcomes for Patients With Sickle Cell Disease in the United States: Making the Case for More Resources, Surveillance, and Longitudinal Data. *JAMA Health Forum*. 2021;2(10):e213467. doi 10.1001/jamahealthforum.2021.3467.
109. Blinder M, Sasane M, Fortier J, Paley C, Duh MS, Vekeman F. High Cost Patients And Cost Patterns From Pediatric To Adult Care In A Medicaid Population With Sickle Cell Disease. *Value in Health*. 2014;17(3). doi 10.1016/j.jval.2014.03.796.
110. Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD, Smith W, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. *Am J Hematol*. 2010;85(6):403-8. doi 10.1002/ajh.21699.
111. Khargekar N, Banerjee A, Athalye S, Mahajan N, Kargutkar N, Tapase P, et al. Role of hydroxyurea therapy in the prevention of organ damage in sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024;13(1):60. doi 10.1186/s13643-024-02461-z.
112. Yang M, Elmuti L, Badawy SM. Health-Related Quality of Life and Adherence to Hydroxyurea and Other Disease-Modifying Therapies among Individuals with Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2022;2022:2122056. doi 10.1155/2022/2122056.
113. Madkhali MA, Abusageah F, Hakami F, Zogel B, Hakami KM, Alfaifi S, et al. Adherence to Hydroxyurea and Patients' Perceptions of Sickle Cell Disease and Hydroxyurea: A Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(1). doi 10.3390/medicina60010124.
114. Kang HA, Barner JC, Lawson KA, Rascati K, Mignacca RC. Impact of adherence to hydroxyurea on health outcomes among patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2023;98(1):90-101. doi 10.1002/ajh.26765.

115. Badawy SM, Thompson AA, Lai JS, Penedo FJ, Rychlik K, Liem RI. Adherence to hydroxyurea, health-related quality of life domains, and patients' perceptions of sickle cell disease and hydroxyurea: a cross-sectional study in adolescents and young adults. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):136. doi 10.1186/s12955-017-0713-x.
116. Mahboobi. MRMFHSK. Transfusion Iron Overload. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
117. Efthimiadis GK, Hassapopoulou HP, Tsikaderis DD, Karvounis HI, Giannakoulas GA, Parharidis GE, et al. Survival in Thalassaemia Major Patients Prognostic Value of Doppler-Demonstrated Left Ventricular Restrictive Filling Pattern. *Circulation Journal*. 2006;70(8):1037-42. doi 10.1253/circj.70.1037.
118. Gabutti V, Piga A. Results of Long-Term Iron-Chelating Therapy. *Acta Haematologica*. 2009;95(1):26-36. doi 10.1159/000203853.
119. Farmakis D, Porter J, Taher A, Domenica Cappellini M, Angastiniotis M, Eleftheriou A. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. *Hemasphere*. 2022;6(8):e732. doi 10.1097/HS9.0000000000000732.
120. Ballas SK, Zeidan AM, Duong VH, DeVeaux M, Heeney MM. The effect of iron chelation therapy on overall survival in sickle cell disease and beta-thalassemia: A systematic review. *Am J Hematol*. 2018;93(7):943-52. doi 10.1002/ajh.25103.
121. Abetz L, Baladi JF, Jones P, Rofail D. The impact of iron overload and its treatment on quality of life: results from a literature review. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:73. doi 10.1186/1477-7525-4-73.
122. Mary Petrea Cober SJP. Penicillin Prophylaxis in Children with Sickle Cell Disease. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010 ;15(3):152–9.
123. Rankine-Mullings AE, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD003427. doi 10.1002/14651858.CD003427.pub5.
124. Cronin RM, Hankins JS, Byrd J, Pernell BM, Kassim A, Adams-Graves P, et al. Modifying factors of the health belief model associated with missed clinic appointments among individuals with sickle cell disease. *Hematology*. 2018;23(9):683-91. doi 10.1080/10245332.2018.1457200.
125. Cronin RM, Hankins JS, Byrd J, Pernell BM, Kassim A, Adams-Graves P, et al. Risk factors for hospitalizations and readmissions among individuals with sickle cell disease: results of a U.S. survey study. *Hematology*. 2019;24(1):189-98. doi 10.1080/16078454.2018.1549801.
126. Obeagu EI, Obeagu GU, Akinleye CA, Igwe MC. Nosocomial infections in sickle cell anemia patients: Prevention through multi-disciplinary approach: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(48):e36462. doi 10.1097/MD.00000000000036462.

127. Galloway-Blake K, Reid M, Walters C, Jaggon J, Lee MG. Clinical Factors Associated with Morbidity and Mortality in Patients Admitted with Sick Cell Disease. *West Indian Med J*. 2014;63(7):711-6. doi 10.7727/wimj.2014.012.
128. Patel NG, Lindsey T, Strunk RC, DeBaun MR. Prevalence of daily medication adherence among children with sickle cell disease: a 1-year retrospective cohort analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(3):554-6. doi 10.1002/pbc.22605.
129. Egiebor IC, McCleary KJ, Banta JE, Mataya R, Shih W. Understanding multi-level barriers to medication adherence among adults living with sickle cell disease. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(41):e35400. doi 10.1097/MD.00000000000035400.
130. Porter JB, Evangeli M, El-Beshlawy A. Challenges of adherence and persistence with iron chelation therapy. *Int J Hematol*. 2011;94(5):453-60. doi 10.1007/s12185-011-0927-3.
131. Amico KR, Toro-Alfonso J, Fisher JD. An empirical test of the information, motivation and behavioral skills model of antiretroviral therapy adherence. *AIDS Care*. 2005;17(6):661-73. doi 10.1080/09540120500038058.
132. Johnson MJ. The Medication Adherence Model: A Guide for Assessing Medication Taking. *Research and Theory for Nursing Practice*. 2002;16(3).
133. Chan AHY, Cooper V, Lycett H, Horne R. Practical Barriers to Medication Adherence: What Do Current Self- or Observer-Reported Instruments Assess? *Front Pharmacol*. 2020;11:572. doi 10.3389/fphar.2020.00572.
134. Thornburg CD, Calatroni A, Telen M, Kemper AR. Adherence to hydroxyurea therapy in children with sickle cell anemia. *J Pediatr*. 2010;156(3):415-9. doi 10.1016/j.jpeds.2009.09.044.
135. Badawy SM, Thompson AA, Penedo FJ, Lai JS, Rychlik K, Liem RI. Barriers to hydroxyurea adherence and health-related quality of life in adolescents and young adults with sickle cell disease. *European Journal of Haematology*. 2017;98(6):608-14. doi 10.1111/ejh.12878.
136. Loiselle K, Lee JL, Szulczewski L, Drake S, Crosby LE, Pai AL. Systematic and Meta-Analytic Review: Medication Adherence Among Pediatric Patients With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Psychol*. 2016;41(4):406-18. doi 10.1093/jpepsy/jsv084.
137. Alomar AO, Khushaim RH, Al-Ghanem SK, Bin Jumaiah AT, Albaqami SM, Allelt LA, et al. Relationship Between Depression and Medication Adherence Among Chronic Disease Patients in the Middle East. *Cureus*. 2024;16(9):e69418. doi 10.7759/cureus.69418.
138. Shah NR. Advances in iron chelation therapy: transitioning to a new oral formulation. *Drugs Context*. 2017;6:212502. doi 10.7573/dic.212502.
139. Schneider MP, Burnier M. Partnership between patients and interprofessional healthcare providers along the multifaceted journey to medication adherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(7):1992-5. doi 10.1111/bcp.15325.

140. Crosby LE, Modi AC, Lemanek KL, Guilfoyle SM, Kalinyak KA, Mitchell MJ. Perceived barriers to clinic appointments for adolescents with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(8):571-6. doi 10.1097/MPH.0b013e3181acd889.
141. Green NS, Manwani D, Aygun B, Appiah-Kubi A, Smith-Whitley K, Castillo Y, et al. Hydroxyurea Adherence for Personal Best in Sickle Cell Treatment (HABIT) efficacy trial: Community health worker support may increase hydroxyurea adherence of youth with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2024;71(4):e30878. doi 10.1002/pbc.30878.
142. Hankins JS, Brambilla D, Potter MB, Kutlar A, Gibson R, King AA, et al. A multilevel mHealth intervention boosts adherence to hydroxyurea in individuals with sickle cell disease. *Blood Adv*. 2023;7(23):7190-201. doi 10.1182/bloodadvances.2023010670.
143. Creary S, Chisolm D, Stanek J, Hankins J, O'Brien SH. A Multidimensional Electronic Hydroxyurea Adherence Intervention for Children With Sickle Cell Disease: Single-Arm Before-After Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(8):e13452. doi 10.2196/13452.
144. Anderson LM, Leonard S, Jonassaint J, Lunyera J, Bonner M, Shah N. Mobile health intervention for youth with sickle cell disease: Impact on adherence, disease knowledge, and quality of life. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):e27081. doi 10.1002/pbc.27081.
145. Vick L, Potts M, Jaskowiak M, Gibson RW. Hydroxyurea Adherence Strategies for Persons with Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *J Health Care Poor Underserved*. 2021;32(1):99-118. doi 10.1353/hpu.2021.0011.
146. Geneen LJ, Doree C, Estcourt LJ. Interventions for improving adherence to iron chelation therapy in people with sickle cell disease or thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;3(3):CD012349. doi 10.1002/14651858.CD012349.pub3.
147. Reddy PS, Cai SW, Barrera L, King K, Badawy SM. Higher hydroxyurea adherence among young adults with sickle cell disease compared to children and adolescents. *Ann Med*. 2022;54(1):683-93. doi 10.1080/07853890.2022.2044509.
148. Thornburg CD, Files BA, Luo Z, Miller ST, Kalpatthi R, Iyer R, et al. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. *Blood*. 2012;120(22):4304-10; quiz 448. doi 10.1182/blood-2012-03-419879.
149. Glassberg JA. Improving Emergency Department-Based Care of Sickle Cell Pain. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017 ;2017(1):412–7.
150. Adeosun KWaO. Barriers to effective pain management in sickle cell disease. *Pain Management*. 2009;18(3):158-61.
151. Shapiro BS BL, Payne R, Heidrich G. Sickle cell-related pain: perceptions of medical practitioners. *J Pain Symptom Manage* 1997;14(3):168-74

152. Glassberg JA, Tanabe P, Chow A, Harper K, Haywood C, Jr., DeBaun MR, et al. Emergency provider analgesic practices and attitudes toward patients with sickle cell disease. *Ann Emerg Med*. 2013;62(4):293-302 e10. doi 10.1016/j.annemergmed.2013.02.004.
153. Haywood C, Jr., Lanzkron S, Hughes MT, Brown R, Massa M, Ratanawongsa N, et al. A video-intervention to improve clinician attitudes toward patients with sickle cell disease: the results of a randomized experiment. *J Gen Intern Med*. 2011;26(5):518-23. doi 10.1007/s11606-010-1605-5.
154. Kavanagh PL, Sprinz PG, Wolfgang TL, Killius K, Champigny M, Sobota A, et al. Improving the Management of Vaso-Occlusive Episodes in the Pediatric Emergency Department. *Pediatrics*. 2015;136(4):e1016-25. doi 10.1542/peds.2014-3470.
155. Givens M, Rutherford C, Joshi G, Delaney K. Impact of an emergency department pain management protocol on the pattern of visits by patients with sickle cell disease. *J Emerg Med*. 2007;32(3):239-43. doi 10.1016/j.jemermed.2006.07.022.
156. Tanabe P, Artz N, Mark Courtney D, Martinovich Z, Weiss KB, Zvirbulis E, et al. Adult emergency department patients with sickle cell pain crisis: a learning collaborative model to improve analgesic management. *Acad Emerg Med*. 2010;17(4):399-407. doi 10.1111/j.1553-2712.2010.00693.x.
157. Tanabe P, Freiermuth CE, Cline DM, Silva S. A Prospective Emergency Department Quality Improvement Project to Improve the Treatment of Vaso-Occlusive Crisis in Sickle Cell Disease: Lessons Learned. *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*. 2017;43(3):116-26. doi <https://doi.org/10.1016/j.jcjq.2016.12.005>.
158. Taylor MJ, McNicholas C, Nicolay C, Darzi A, Bell D, Reed JE. Systematic review of the application of the plan-do-study-act method to improve quality in healthcare. *BMJ Qual Saf*. 2014;23(4):290-8. doi 10.1136/bmjqs-2013-001862.
159. Vistica Sampino E, McGann PT. System's failure: Poor adherence to guidelines for children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(2):e29471. doi 10.1002/pbc.29471.
160. Gaston Marilyn H, Verter Joel I, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with Oral Penicillin in Children with Sickle Cell Anemia. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(25):1593-9. doi 10.1056/NEJM198606193142501.
161. Adams RJ, McKie VC, Brambilla D, Carl E, Gallagher D, Nichols FT, et al. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia. *Controlled Clinical Trials*. 1998;19(1):110-29. doi [https://doi.org/10.1016/S0197-2456\(97\)00099-8](https://doi.org/10.1016/S0197-2456(97)00099-8).
162. Investigators TOPSPISCAST. Discontinuing Prophylactic Transfusions Used to Prevent Stroke in Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*. ;353(26):2769-78. doi 10.1056/NEJMoa050460.
163. Reeves SL, Freed GL, Madden B, Wu M, Miller L, Cogan L, et al. Trends in quality of care among children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(2):e29446. doi 10.1002/pbc.29446.

164. Kanter J, Phillips S, Schlenz AM, Mueller M, Dooley M, Sirline L, et al. Transcranial Doppler Screening in a Current Cohort of Children With Sickle Cell Anemia: Results From the DISPLACE Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(8):e1062-e8. doi 10.1097/MPH.0000000000002103.
165. Power-Hays A, Li S, Mensah A, Sobota A. Universal screening for social determinants of health in pediatric sickle cell disease: A quality-improvement initiative. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(1):e28006. doi 10.1002/pbc.28006.
166. Pizzo A, Porter JS, Carroll Y, Burcheri A, Smeltzer MP, Beestrup M, et al. Provider prescription of hydroxyurea in youth and adults with sickle cell disease: A review of prescription barriers and facilitators. *Br J Haematol*. 2023;203(5):712-21. doi 10.1111/bjh.19099.
167. Grimsrud KN, Sherwin CM, Constance JE, Tak C, Zuppa AF, Spigarelli MG, et al. Special population considerations and regulatory affairs for clinical research. *Clin Res Regul Aff*. 2015;32(2):47-56. doi 10.3109/10601333.2015.1001900.
168. Savage WJ, Buchanan GR, Yawn BP, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Goldsmith JC, et al. Evidence gaps in the management of sickle cell disease: A summary of needed research. *Am J Hematol*. 2015;90(4):273-5. doi 10.1002/ajh.23945.
169. Antwi-Baffour S, Adjei JK, Forson PO, Akakpo S, Kyeremeh R, Seidu MA. Comorbidity of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Sickle Cell Disease Exert Significant Effect on RBC Indices. *Anemia*. 2019;2019:3179173. doi 10.1155/2019/3179173.
170. Al Sulaimani R, Zitoun N, Alothman H, Hutson JR, Garcia-Bournissen F. Safety of Hydroxyurea in Pregnancy: A Systematic Review of the Literature. *J Obstet Gynaecol Can*. 2025;47(7):102924. doi 10.1016/j.jogc.2025.102924.
171. Gertz MA. Acute hyperviscosity: syndromes and management. *Blood*. 2018;132(13):1379-85. doi 10.1182/blood-2018-06-846816.
172. Sidhom D, Aboul-Hassan D, Clauw DJ, Cofield C, Bergmans R. Chronic pain management in sickle cell disease: A systematic scoping review of controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;190:104087. doi 10.1016/j.critrevonc.2023.104087.
173. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(9):872-82. doi 10.1001/jama.2018.0899.
174. Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, Bhatia M, Mapara M, Molinari L, et al. Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(18):1649-62. doi:10.1056/NEJMoa2309676.
175. Stevens DL, Hix M, Gildon BL. Crizanlizumab for the Prevention of Vaso-Occlusive Pain Crises in Sickle Cell Disease. *J Pharm Technol*. 2021;37(4):209-15. doi 10.1177/87551225211008460.

176. Lee L, Smith-Whitley K, Banks S, Puckrein G. Reducing Health Care Disparities in Sickle Cell Disease: A Review. *Public Health Reports*®. 2019;134(6):599-607. doi 10.1177/0033354919881438.
177. Strouse JJ, Lobner K, Lanzkron S, M, Haywood C, Jr. NIH and National Foundation Expenditures For Sickle Cell Disease and Cystic Fibrosis Are Associated With Pubmed Publications and FDA Approvals. *Blood*. 2013;122(21):1739-. doi 10.1182/blood.V122.21.1739.1739.
178. Bahr NC, Song J. The Effect of Structural Violence on Patients with Sickle Cell Disease. *J Health Care Poor Underserved*. 2015;26(3):648-61. doi 10.1353/hpu.2015.0094.
179. Lebensburger JD, Sidonio RF, Debaun MR, Safford MM, Howard TH, Scarinci IC. Exploring barriers and facilitators to clinical trial enrollment in the context of sickle cell anemia and hydroxyurea. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(8):1333-7. doi 10.1002/pbc.24486.
180. Smaldone A, Findley S, Manwani D, Jia H, Green NS. HABIT, a Randomized Feasibility Trial to Increase Hydroxyurea Adherence, Suggests Improved Health-Related Quality of Life in Youths with Sickle Cell Disease. *The Journal of Pediatrics*. 2018;197:177-85.e2. doi <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.054>.
181. Grismore C, Roberts LR, Lister ZD, Jain A, Silvestre J, Dickerson J, et al. Barriers to Care for Adults With Sickle Cell Disease: A Qualitative Descriptive Study. *Health Expect*. 2025;28(3):e70310. doi 10.1111/hex.70310.
182. Hasan SP, Hashmi S, Alhassen M, Lawson W, Castro O. Depression in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc*. 2003;95(7):533-7.
183. Ameringer S, Smith WR. Emerging biobehavioral factors of fatigue in sickle cell disease. *J Nurs Scholarsh*. 2011;43(1):22-9. doi 10.1111/j.1547-5069.2010.01376.x.
184. Jerrell JM, Tripathi A, McIntyre RS. Prevalence and treatment of depression in children and adolescents with sickle cell disease: a retrospective cohort study. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2011;13(2). doi 10.4088/PCC.10m01063.
185. Pecker LH, Darbari DS. Psychosocial and affective comorbidities in sickle cell disease. *Neuroscience Letters*. 2019;705:1-6. doi <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.04.011>.
186. Goldstein-Leever A, Cohen LL, Dampier C, Sil S. Parent pain catastrophizing predicts child depressive symptoms in youth with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(7):e27027. doi 10.1002/pbc.27027.
187. Anie KA, Green J. Psychological therapies for sickle cell disease and pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5):Cd001916. doi 10.1002/14651858.CD001916.pub3.
188. Wallen GR, Minniti CP, Krumlauf M, Eckes E, Allen D, Oguhebe A, et al. Sleep disturbance, depression and pain in adults with sickle cell disease. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1):207. doi 10.1186/1471-244X-14-207.

189. Rosen CL, Debaun MR, Strunk RC, Redline S, Seicean S, Craven DI, et al. Obstructive sleep apnea and sickle cell anemia. *Pediatrics*. 2014;134(2):273-81. doi 10.1542/peds.2013-4223.
190. Collins PJ, Renedo A, Marston CA. Communicating and understanding pain: Limitations of pain scales for patients with sickle cell disorder and other painful conditions. *J Health Psychol*. 2022;27(1):103-18. doi 10.1177/1359105320944987.
191. Childerhose JE, Emerson B, Schamess A, Caputo J, Williams M, Klatt MD. "I can't cry on cue": Exploring distress experiences of persons with sickle cell. *SSM - Qualitative Research in Health*. 2024;5:100426. doi <https://doi.org/10.1016/j.ssmqr.2024.100426>.
192. Bulgin D, Tanabe P, Jenerette C. Stigma of Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *Issues Ment Health Nurs*. 2018;39(8):675-86. doi 10.1080/01612840.2018.1443530.
193. Duric V, Clayton S, Leong ML, Yuan LL. Comorbidity Factors and Brain Mechanisms Linking Chronic Stress and Systemic Illness. *Neural Plast*. 2016;2016:5460732. doi 10.1155/2016/5460732.
194. Dellarole A, Morton P, Brambilla R, Walters W, Summers S, Bernardes D, et al. Neuropathic pain-induced depressive-like behavior and hippocampal neurogenesis and plasticity are dependent on TNFR1 signaling. *Brain Behav Immun*. 2014;41:65-81. doi 10.1016/j.bbi.2014.04.003.
195. Taylor LEV, Stotts NA, Humphreys J, Treadwell MJ, Miaskowski C. A biopsychosocial-spiritual model of chronic pain in adults with sickle cell disease. *Pain Manag Nurs*. 2013;14(4):287-301. doi 10.1016/j.pmn.2011.06.003.
196. Turk DC, Gatchel RJ. *Psychological approaches to pain management : a practitioner's handbook*. Third edition. 3^e éd. New York: The Guilford Press; 2018.
197. Gatchel RJ. Comorbidity of chronic pain and mental health disorders: the biopsychosocial perspective. *Am Psychol*. 2004;59(8):795-805. doi 10.1037/0003-066x.59.8.795.
198. Prevention CfDCa. Social Determinants of Health (SDOH) : 2024 [cité le 1 août 2025]. Disponible: <https://www.cdc.gov/about/priorities/why-is-addressing-sdoh-important.html#:~:text=What%20to%20know,foods%20and%20physical%20health%20opportunities>.
199. Chelak K, Chakole S. The Role of Social Determinants of Health in Promoting Health Equality: A Narrative Review. *Cureus*. 2023;15(1):e33425. doi 10.7759/cureus.33425.
200. Baker EH. Socioeconomic Status, Definition. *The Wiley Blackwell Encyclopedia of Health, Illness, Behavior, and Society* 2014. p. 2210-4.
201. Québec Fidsld. Les déterminants sociaux de la santé : [cité le 2 août 2025]. Disponible: <https://www.fiqsante.qc.ca/determinants/>
202. Prevention CfDCa. Social Determinants of Health : 2024 [cité le 2 août 2025]. Disponible: <https://www.cdc.gov/public-health-gateway/php/about/social-determinants-of-health.html>

203. Khan H, Krull M, Hankins JS, Wang WC, Porter JS. Sickle cell disease and social determinants of health: A scoping review. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70(2):e30089. doi 10.1002/pbc.30089.
204. Coughlin SS, Vernon M, Hatzigeorgiou C, George V. Health Literacy, Social Determinants of Health, and Disease Prevention and Control. *J Environ Health Sci*. 2020;6(1).
205. Schwartz LA, Radcliffe J, Barakat LP. Associates of school absenteeism in adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(1):92-6. doi 10.1002/pbc.21819.
206. Heitzer AM, Hamilton L, Stafford C, Gossett J, Ouellette L, Trpchevska A, et al. Academic Performance of Children With Sickle Cell Disease in the United States: A Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2021;12:786065. doi 10.3389/fneur.2021.786065.
207. Rakesh D, Lee PA, Gaikwad A, McLaughlin KA. Annual Research Review: Associations of socioeconomic status with cognitive function, language ability, and academic achievement in youth: a systematic review of mechanisms and protective factors. *J Child Psychol Psychiatry*. 2025;66(4):417-39. doi 10.1111/jcpp.14082.
208. Alhazmi A, Hakami K, Abusageah F, Jaawna E, Khawaji M, Alhazmi E, et al. The Impact of Sickle Cell Disease on Academic Performance among Affected Students. *Children*. 2022;9(1):15.
209. Peterson CC, Palermo TM, Swift E, Beebe A, Drotar D. Assessment of Psycho-Educational Needs in a Clinical Sample of Children With Sickle Cell Disease. *Children's Health Care*. 2005;34(2):133-48. doi 10.1207/s15326888chc3402_4.
210. Gordon RD, Welkie RL, Quaye N, Hankins JS, Kassim AA, Thompson AA, et al. Burden of employment loss and absenteeism in adults and caregivers of children with sickle cell disease. *Blood Adv*. 2024;8(5):1143-50. doi 10.1182/bloodadvances.2023012002.
211. Holdford D, Vendetti N, Sop DM, Johnson S, Smith WR. Indirect Economic Burden of Sickle Cell Disease. *Value in Health*. 2021;24(8):1095-101. doi <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.02.014>.