



UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER
FACULTÉ DE SANTE – DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2023

THESE 2023 TOU3 2098

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Julia MASAROTTO

Né le 03/01/1998 à Castres

Le 9 novembre 2023

**Faisabilité de l'intervention pharmaceutique dans un programme
d'éducation thérapeutique à destination de patients drépanocytaires
adultes**

Directeur de thèse : Dubois Frédérique
Co-directeur : Cougoul Pierre

JURY

Président : De Mas Véronique
1er assesseur : Dubois Frédérique
2ème assesseur : Cougoul Pierre
3ème assesseur: Bouabdellah Amine

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des sciences pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 1^{ER} novembre 2022

Professeurs Émérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	
Mme ROUSSIN A.	Bactériologie - Virologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacologie
M. VALENTIN A.	Pharmacie Clinique
	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie
Mme MULLER-STAUMONT C.	pharmaceutique
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Toxicologie - Sémiologie
M. SEGUI B.	Chimie analytique
Mme SIXOU S.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Chimie analytique
	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique Biochimie
Mme KELLER L.	Pharmacie Clinique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Biophysique
Mme SALABERT A.S.	Biochimie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Pharmacologie
Mme THOMAS F. (*)	

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie -
Mme BON C. (*)	Virologie
M. BOUJILA J. (*)	Biophysique
M. BROUILLET F.	Chimie analytique
Mme CABOU C.	Pharmacie Galénique
Mme CAZALBOU S. (*)	Physiologie
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme COLACIOS C. (*)	Bactériologie -
Mme COSTE A. (*)	Virologie
Mme DERAËVE C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Parasitologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Thérapeutique
Mme EL HAGE S.	Physiologie
Mme FALLONE F.	Chimie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Pharmaceutique
Mme GADEA A.	Chimie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Toxicologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Toxicologie
Mme LEFEVRE L.	Pharmacognosie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Chimie
M. LE NAOUR A.	Pharmaceutique
M. LEMARIE A.	Pharmacologie
M. MARTI G.	Biochimie
Mme MONFERRAN S	Physiologie
M. PILLOUX L.	Pharmacognosie
M. SAINTE-MARIE Y.	Toxicologie
M. STIGLIANI J-L.	Biochimie
M. SUDOR J. (*)	Pharmacognosie
Mme TERRISSE A-D.	Biochimie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Microbiologie
Mme VANSTEELANDT M.	Physiologie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Chimie
	Pharmaceutique
	Chimie Analytique
	Hématologie
	Pharmacie Galénique
	Pharmacognosie
	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique
Mme DINTILHAC A.Mme	Droit Pharmaceutique
ROGOLOT L	Bio cellulaire,immuno

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M TABTI Redouane	Chimie thérapeutique
Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie galénique

Remerciements

Au Professeur De Mas Véronique, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse et de m'avoir aiguillé au début de ce projet.

Au Docteur Frédérique Dubois, merci d'avoir accepté de diriger mon travail avec autant de simplicité et de bienveillance.

Au Docteur Pierre Cougoul, merci de m'avoir aussi bien intégré dans ton service lors de mon externat. Merci de ton aide et de ta direction, ce projet n'aurait pas été possible sans toi.

Au Docteur Amine Bouabdellah, merci de m'avoir si bien formé, ta présence dans ce jury était inéluctable.

A Sabine et Fanny, infirmières du service de médecine interne, merci de m'avoir accueilli lors de vos séances d'ETP, votre travail est une source d'inspiration.

Aux patients et aux différents professionnels de santé, merci d'avoir pris le temps de répondre à toutes mes questions, ce travail ne serait pas possible sans votre participation.

A ma famille,

A mes parents, merci de votre soutien sans faille et de m'avoir permis de devenir qui je suis aujourd'hui. Merci d'avoir fait face à mes nombreux doutes et angoisses pendant toutes ces années. Je vous aime.

A mes essentiels, mon frère, marraine, parrain et mamie, merci pour tout, j'espère que vous êtes fiers de moi.

A mon Papi, je sais que tu sera toujours avec moi.

A mes amis,

Amélie, ma plus belle rencontre, mon binôme, mon double, ta présence à mes côtés fut un véritable soutien au quotidien. J'espère t'avoir éternellement dans ma vie.

Aurore, mon amie de toujours, merci d'avoir toujours été là, quelle que soit la distance qui nous séparait.. Je suis fière de te compter parmi mes soutiens indéfectibles.

Manon, le coup de foudre ça existe aussi en amitié, merci pour ta bonne humeur, tu me rappelles que la vie est belle.

Siloé, merci d'avoir été là quand j'avais besoin de toi, merci pour ta simplicité et ta fidélité envers moi. Ton amitié m'est précieuse.

Alex, Fanny, Louise et Claire, je suis heureuse de vous connaître et que vous fassiez désormais partie de ma vie. Merci pour ces moments de rire et de bonheur.

Dorine et Marie, votre rencontre durant ces études à été une grande joie. Merci pour tous ces bons moments. Quelle belle équipe nous formons toutes ensemble.

A l'équipe de la pharmacie la Mayolle,

Sonia, Stéphanie, Marjorie, Sophia, merci de votre bienveillance, j'ai été heureuse de croiser votre route.

Docteur Thierry Arcens, c'est grâce à vous que j'ai choisi cette si belle spécialisation, j'espère vous faire honneur.

A l'équipe de la pharmacie de Gascogne,

Plus particulièrement à Amine, Océane, Chloé et Clément, cette fin d'étude n'aurait pas été la même sans vous. Merci pour ces nombreux fous rires. Je compte sur vous pour de nombreux autres barbecues.

A mes professeurs,

Christelle Dressayre, Cécile Royo, Yannick Marques,

Le rêve commence avec un professeur qui croit en vous, qui tire, pousse, vous mène jusqu'au niveau suivant et qui parfois vous pique avec un bâton pointu appelé « vérité ». *Dan Rather*

Table des matières

Liste des abréviations.....	9
Liste des illustrations.....	10
Figures.....	10
Tableaux.....	10
Graphiques.....	11
Introduction.....	13
I) Généralité sur la drépanocytose.....	14
A) Physiopathologie.....	14
1- Structure de l'hémoglobine.....	14
2- Cause de la pathologie.....	15
3- Clinique.....	17
3.1 Anémie chronique :.....	19
3.2 Crise vaso occlusive.....	19
3.3 Sensibilité aux infections.....	21
4-Complications.....	22
4.1 Priapisme.....	22
4.2 Syndrome thoracique aiguë.....	22
4.3 Accident vasculaire cérébral.....	23
4.4 Des complications chroniques.....	25
4.4.1 Atteinte rénale.....	25
4.4.2 Atteinte cardio vasculaire.....	27
4.4.3 Atteinte pulmonaire.....	27
4.4.4 Atteinte dermatologique:.....	28
4.4.5 Atteinte ostéo articulaire.....	28
4.4.6 Atteinte oculaire :.....	29
4.4.7 Atteinte nociceptive.....	29
B) Epidémiologie.....	31

1- Répartition et fréquence sur le territoire.....	31
2- Résistance au paludisme.....	32
C) Dépistage et diagnostic.....	33
1- Prélèvement sanguin.....	34
2- Techniques de détection.....	34
D) Prise en charge thérapeutique.....	35
1- Transfusion sanguine.....	35
2- Échange transfusionnel.....	37
3- Hydroxyurée.....	39
3.1 Mécanisme d'action :	39
3.2 Règle de prescription :	40
3.3 Posologie:	40
3.4 Effets indésirables :	41
3.5 Contres indications:	42
3.6 Conseils de prise:	42
4- Greffe de moelle osseuse.....	43
4.2 Conditionnement.....	44
4.3 Complications.....	45
5- Nouvelles thérapeutiques.....	46
5.1 Thérapie génique.....	46
5.2 Voxelotor:.....	47
5.3 Crinzalizumab:.....	48
6- Gestion de la douleur.....	48
6.1 Antalgique de palier I.....	51
6.1.1 Paracétamol :	51
6.1.2 AINS (kétoprofène, Ibuprofène) :	51
6.1.3 Nefopam (Acupan) :	52
6.2 Antalgique de palier II.....	52
6.2.1 Codéine.....	53

6.2.2 Tramadol.....	54
6.3 Antalgique de palier III.....	54
6.3.1 Morphine.....	55
6.3.2 Apparentés morphiniques.....	57
6.4 Co analgésiques.....	58
II. Amélioration de la prise en charge des patients drépanocytaires : réalisation d'une étude des connaissances des patients, des pharmaciens d'officine et des médecins généralistes.....	59
A. Etudes des connaissances des patients drépanocytaires.....	59
1- Objectifs.....	59
2- Matériel et méthodes.....	60
3- Résultats.....	60
3.1 Prise en charge médicale :.....	60
B. Etudes des connaissances des pharmaciens d'officine.....	68
1- Objectif.....	68
2- Matériel et méthodes.....	68
3- Evaluation pré intervention.....	70
4- Evaluation post intervention.....	81
C. Etude de la prise en charge médicale en ville par les médecins généralistes	87
1- Objectifs.....	87
2- Matériel et méthodes.....	87
3- Évaluation pré intervention.....	88
4- Evaluation post intervention.....	96
Conclusion.....	98
Bibliographie.....	101
Annexes.....	107

Liste des abréviations

AFDPH : Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant

AINS : anti inflammatoire non stéroïdiens

AIS: anti inflammatoire stéroïdiens

AMM: autorisation de mise sur le marché

AOD : anticoagulants oraux

AVC: accident vasculaire cérébral

CI : contre indication

COX : cyclooxygénase

CRDN : centre régional de dépistage néo natal

CVO : crise vaso occlusive

DTC : doppler trans crânien

DROM COM : départements et régions d'outre-mer et collectivités d'outre-mer

ETP : éducation thérapeutique patient

GR : globule rouge

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

HAS : haute autorité de santé

Hb: hémoglobine

HbA : hémoglobine A

HbS : hémoglobine S

HU/HC : hydroxyurée/hydroxycarbamide

IC : insuffisance cardiaque

IH : insuffisance hépatique

IR : insuffisance rénale

MSP: maison de santé pluriprofessionnelle

OMS : organisation mondiale de la santé

PEC : prise en charge

RAI : recherche d'anticorps anti-érythrocytaires irréguliers

STA : syndrome thoracique aiguë

Liste des illustrations

Figures

Figure 1: Constitution du globule rouge

Figure 2: Transmission récessive de l'allèle muté

Figure 3: Représentation d'un GR drépanocytaire

Figure 4 : Stratégie de PEC d'un AVC chez le patient drépanocytaire

Figure 5 : Mécanismes et biomarqueurs proposés de la néphropathie drépanocytaire

Figure 6 : Fréquence de la drépanocytose par région sur l'ensemble de nouveau-nés en 2020

Figure 7 : Distribution de l'hémoglobine S et du paludisme

Figure 8 : Schéma de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Figure 9 : Échelles d'évaluation de la douleur

Figure 10 : Utilisation des morphiniques selon l'OMEDIT paca

Tableaux

Tableau 1 : Résumé comparatif des deux méthodes d'échanges transfusionnel

Tableau 2 : Effets indésirables du SIKLOS selon le RCP

Tableau 3 : Classification des antalgiques selon l'OMS

Tableau 4 : Equivalence des doses de morphine selon la voie utilisée

Tableau 5 : Collecte des réponses chez les patient adultes drépanocytaires

Tableau 6 : Fréquence des visites en pharmacie

Tableau 7 : Résultats des connaissances issues du questionnaire patient

Tableau 8 : Le patient à l'officine

Tableau 9 : Pratique officinale

Tableau 10 : Le patient et les consultations au cabinet médical

Tableau 11 : Comparaison des connaissances pré/post intervention

Graphiques

Graphique 1 : Proportion de patients ayant un médecin traitant

Graphique 2 : Fréquence des visites chez le médecin généraliste

Graphique 3 : Demande de conseils lors de fièvre ou douleurs à son médecin traitant

Graphique 4 : Echantillon de pharmaciens

Graphique 5 : Démographie des pharmaciens participants

Graphique 6 : Temps d'exercice de l'échantillon

Graphique 7 : Proportion de pharmaciens formés aux cours de leurs études

Graphique 8 : Proportion de pharmaciens formés au cours de leur exercice professionnel

Graphique 9 : Proportion de pharmaciens confiant dans la prise en charge des patients drépanocytaires

Graphique 10 : Proportion de patients drépanocytaires à l'officine

Graphique 11 : Connaissance du SIKLOS à l'officine

Graphique 12 : Proportion de pharmaciens connaissant la nécessité d'un suivi biologique sous SIKLOS

Graphique 13 : Proportion de pharmaciens connaissant la nécessité d'une contraception sous SIKLOS

Graphique 14 : Proportion de pharmaciens connaissant le risque d'ulcère cutanée.

Graphique 15 : Pourcentage de pharmaciens souhaitant se mettre à jour sur les recommandations de prise en charge

Graphique 16 : Pourcentage de pharmaciens connaissant le SIKLOS en post intervention

Graphique 17 : Pourcentage de pharmaciens ayant connaissance du devoir de suivi biologique sous SIKLOS en post intervention

Graphique 18 : Pourcentage de pharmaciens ayant connaissance du besoin contraceptif sous SIKLOS en post intervention

Graphique 19 : Proportion de pharmaciens et connaissance de la douleur

Graphique 23 : Répartition géographique de l'échantillon de médecins traitants

Graphique 24 : Statut des médecins participants

Graphique 25 : Durée d'exercice des médecins participants

Graphique 26 : Pourcentage de médecins confiant pour la prise en charge de drépanocytose

Graphique 27 : Pourcentage de médecins redirigeant leur patient fébrile aux urgences

Graphique 28: Connaissance des différents référentiels par les médecins généralistes

Graphique 29 : Pourcentage de généralistes souhaitant se mettre à jour sur les recommandations de prise en charge

Graphique 30 : Pourcentage de médecin confiant pour la prise en charge de drépanocytose post intervention

Graphique 31 : Pourcentage de médecins redirigeant leur patient fébrile aux urgences en post intervention

Introduction

Du grec «drepanon» et «cytos» qui signifient respectivement faucille et cellule, la drépanocytose est une maladie héréditaire de l'hémoglobine.

Bien qu'elle soit classée parmi les maladies orphelines, c'est la première maladie génétique en France et dans le monde mais aussi l'une des plus répandue.

Elle est particulièrement fréquente dans les populations d'origine Afrique subsaharienne, des Antilles, d'Inde, du Moyen-Orient et du bassin méditerranéen, particulièrement en Grèce et en Italie.

Lors de mon externat en cinquième année, j'ai intégré le service de médecine interne à l'Oncopole de Toulouse. C'est lors de mon passage dans ce service que mon intérêt pour la pathologie s'est développé. Jusqu'alors assez méconnue, j'ai pu suivre les consultations et les séjours des patients et prendre conscience de l'impact de cette maladie au quotidien.

Les différentes discussions avec les autres pharmaciens et étudiants m'ont permis de réaliser le manque de connaissance de la pathologie et de sa prise en charge.

Cette méconnaissance vient probablement du fait de la concentration des patients sur des zones territoriales à forte incidence, mais aussi par le fait que le suivi de ces patients est réalisé dans des centres de référence ou dans des circuits hospitaliers spécialisés, minimisant le rôle du réseau de santé de proximité.

Deux études seront réalisées en parallèle : l'une sur les connaissances et l'exercice des pharmaciens d'officine, l'autre sur celle des médecins généralistes de ces patients. Des fiches conseils sur la prise en charge leur seront restituées afin de les aider dans leur pratique.

L'objectif final de ce travail sera d'évaluer l'intérêt d'intégrer le pharmacien d'officine dans le circuit des entretiens thérapeutiques patients.

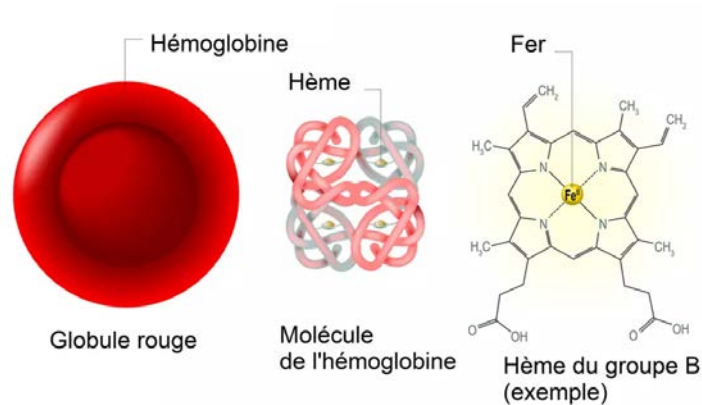
I) Généralité sur la drépanocytose

A) Physiopathologie

1- Structure de l'hémoglobine

L'hémoglobine est une protéine présente dans les hématies ou globules rouges servant au transport de l'oxygène.

Figure 1: Constitution du globule rouge (1)



La structure de l'Hb est quaternaire :

- composée de quatre chaînes protéiques : deux chaînes alpha et deux chaînes bêta pour l'hémoglobine A.
- 4 hèmes, possédant chacun un atome de fer en leur centre.

L'oxygène, au niveau des alvéoles pulmonaires, est pris en charge par cet atome de fer vers les organes, les muscles et tissus. Une fois l'oxygène délivré, l'Hb se charge en dioxyde de carbone et repart vers les poumons. Les échanges gazeux constituent donc une boucle permanente entre les poumons et les tissus.(1)(2)

Le globule rouge a une forme de disque biconcave, capable de se déformer pour traverser les capillaires sanguins et alimenter les tissus en oxygène.

La durée de vie d'une hématie est de 120 jours. Le cycle de production se fait dans la moelle osseuse, c'est l'érythropoïèse.

Le taux normal d'Hb dans le sang diffère chez l'homme et chez la femme :

- entre 13 et 18 g/dL chez l'homme
- entre 12 et 16 g/dL chez la femme

2- Cause de la pathologie

La drépanocytose, encore appelée anémie falciforme, est une maladie génétique caractérisée par une mutation de l'hémoglobine.

La mutation est ponctuelle, unique, sur le gène de la chaîne β globuline situé sur le chromosome 11.

Elle se traduit par la substitution d'un glutamate par une valine pour l'hémoglobine S qui est la forme la plus fréquente.(3)

La conséquence de cette substitution est la formation d'hémoglobine S "sickle" donnant au globule rouge une forme de faucille, fragile et non déformable par le processus de falciformation. Lors de la désoxygénation, qui intervient après le passage dans la microcirculation, la molécule d'hémoglobine S subit un changement de conformation. Le remplacement de l'acide glutamique hydrophile par une valine hydrophobe fait que cette dernière établit des liaisons hydrophobes avec d'autres résidus hydrophobes sur la chaîne β d'une autre molécule d'hémoglobine désoxygénée. (3).(4).

Il se forme alors un polymère qui s'allonge en fibres hélicoïdales, celles-ci se regroupent et deviennent rigides. Ces fibres sont à l'origine de la falciformation. Ce processus prend un certain temps à s'amorcer.(4).

Malgré le fait que la lésion moléculaire ne touche qu'un seul nucléotide, le gène conduit à une **expression phénotypique multiple**.

On distingue deux grandes catégories de personnes concernées par cette anomalie de l'hémoglobine :

- Les drépanocytaires homozygotes ou encore SS

- Les patients porteurs sains AS (trait drépanocytaire)

L'hémoglobine normale de l'adulte est composée d'hémoglobine A et d'une faible proportion d'HbF foetale (1 à 2%) et Hb A2 (<3,5%).

Chez un patient drépanocytaire homozygote SS, la majorité est composée d'hémoglobine S ainsi que d'une faible proportion d'Hb F et Hb A2. (5).(6).

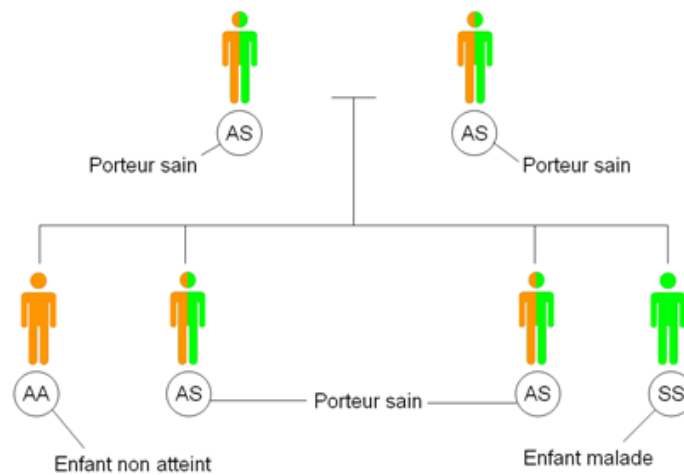
Dans le cas d'un patient drépanocytaire porteur sain : le gène muté produit de l'Hb S mais en trop faible proportion normalement pour avoir des conséquences cliniques. Mais il existe de très nombreux autres variants de l'hémoglobine (anomalies qualitatives). Les plus répandues sont les hémoglobines C et E. Il existe également des mutations entraînant une diminution ou absence de synthèse des globines, ce sont les thalassémies (anomalie quantitative). Un patient double hétérozygote SC ou S Bêta thalassémique pourra également présenter des signes cliniques.

L'augmentation de l'HbF ainsi que la délétion alpha unique sont des facteurs protecteurs chez le patient et vont atténuer les complications.(7)

Ce sont deux éléments génétiques qui induisent une expression variable de la maladie.

La transmission est dite autosomique récessive. La mutation doit s'exprimer sur les deux allèles du gène.

Figure 2: transmission récessive de l'allèle muté (8)



Deux parents porteurs sains, hétérozygotes pour l'allèle muté ont :

- une possibilité sur quatre d'avoir un enfant malade homozygote porteur de la maladie : Hb SS
- un risque sur deux d'avoir un enfant porteur sain : Hb AS
- un risque sur quatre d'avoir un enfant homozygote sain : Hb AA

Dans le cas d'un parent atteint avec un conjoint porteur sain, la probabilité d'avoir un enfant malade est d'un risque sur deux.

Officiellement, seuls les individus homozygotes Hb SS sont dits drépanocytaires. Or certaines personnes hétérozygotes Hb AS ressentent dans des circonstances extrêmes de froid ou d'hypoxie des manifestations caractéristiques de la pathologie.

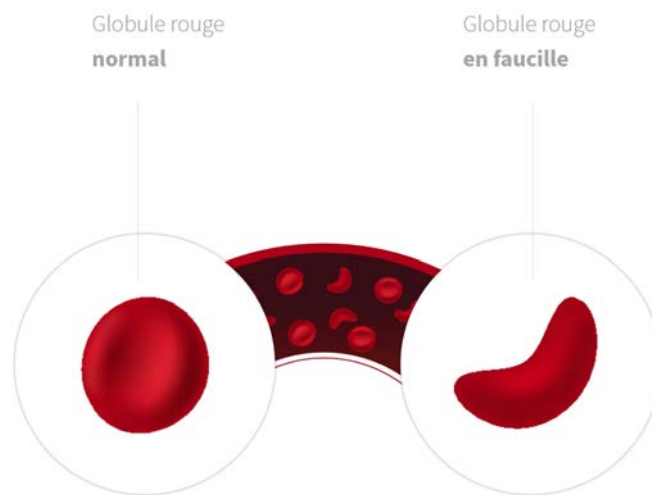
3- Clinique

En l'absence d'une pression partielle en oxygène suffisante, l'hémoglobine S va se polymériser, va changer sa conformation, sa structure et va se déformer progressivement. C'est le phénomène de falciformation de l'hémoglobine. Les polymères vont déformer le globule rouge et lui donner cet aspect caractéristique de faucille. (4).(5).

Cet état est réversible dans un premier temps et dépend de la quantité d'oxygène disponible.

Par la suite, le nombre de cycle de falciformation/conformation normale va induire progressivement des lésions membranaires de l'hématie et va conduire à un état permanent drépanocytaire irréversible.(3)

Figure 3 : représentation d'un GR drépanocytaire (8)



La falciformation des globules rouge est favorisée par :

- la déshydratation
- l'état hypoxique
- l'état d'acidose

La pathologie se manifeste par 3 signes cliniques résultant du phénomène de falciformation: l'anémie hémolytique chronique, des crises vaso occlusives et une sensibilité aux infections.

Les symptômes quotidiens sont liés au rôle chronique de l'anémie, aux crises vaso occlusives et au phénomène d'hémolyse. Ils sont dépendants de tout un tas de facteurs comme l'âge, la sévérité de la maladie...

- asthénie
- pâleur
- ictère
- essoufflement

3.1 Anémie chronique :

Les globules rouges drépanocytaires ont une durée de vie bien inférieure à la normale, on parle d'une dizaine de jours. Les multiples phénomènes de falciformation fragilisent le GR.

De plus, le patient drépanocytaire a un taux plus faible en hémoglobine, autour de 6 à 10 g/dL.

Il n'y a pas de valeur cible du taux d'Hb. Il est propre à chaque individu et constitue un objectif et une référence à atteindre.(4)

Les patients se retrouvent donc avec une **anémie chronique**.

Il est important que chaque patient connaisse son taux d'Hb habituel afin de garantir les meilleures prises en charge et limiter les complications d'une anémie sévère.

3.2 Crise vaso occlusive

Les globules rouges polymérisés ainsi que les plaquettes et les leucocytes empêchent le transport efficace de l'oxygène aux organes du corps et s'agglutinent dans les petits vaisseaux sanguins. La circulation sanguine est altérée par obstruction de la microcirculation.

Il en résulte une des principales complications chez ces patients : les **crises vaso occlusives osseuses**: qui correspondent à des douleurs osseuses liées à des infarctus osseux suite à l'occlusion des capillaires sanguins par les globules rouges

falciformées. Plus rarement, la CVO peut toucher d'autres organes (par ex: le foie) sans nécessairement présenter un caractère douloureux.

Les CVO engendrent des douleurs aiguës extrêmement fortes. C'est un épisode compliqué à vivre pour le patient et un des intérêts de l'entretien patient que ce soit à la ville ou à l'hôpital.

La gestion de la douleur est donc un des enjeux prioritaires pour ces patients. Le traitement antalgique doit être rapide. La CVO étant la complication aiguë la plus fréquente, elle peut masquer une autre atteinte d'organe (poumons, foie) ce qui explique qu'en cas de douleur sévère, le patient doit impérativement être évalué médicalement.

Voici les facteurs favorisant les CVO :

- stress
- variations de température
- déshydratation
- efforts intenses
- l'altitude
- fièvre, infections
- grossesse
- corticoïdes
- chirurgie

Les CVO peuvent toucher de multiples régions osseuses, essentiellement les os longs. Les douleurs osseuses ressenties lors d'une crise sont à la fois aiguës et récurrentes. En effet, certains patients les ressentent pendant quelques heures à quelques semaines.

On observe un phénomène d'ischémie - reperfusion. Il y a privation d'oxygène responsable d'atteinte d'organes précoces. Au départ de façon insidieuse, puis des manifestations cliniques pourront être observables au fur et à mesure à différents niveaux selon le nombre de privations vécues par les organes. Ces complications seront évoquées dans les complications chroniques.

3.3 Sensibilité aux infections

La rate des patients est particulièrement sollicitée lors de l'hémolyse chronique. De plus, elle est également touchée par les CVO. Chez le drépanocytaire, les thromboses répétées des petits vaisseaux de la rate entraînent son atrophie. De ce fait, cet organe n'est plus en capacité d'assurer son rôle dans le contrôle des infections.

Les patients sont donc à risque de développer des infections à germes encapsulés : pulmonaires de type pneumocoque, des méningites...

Ces infections sont très fréquentes dans les premières années de la vie. Une prévention par vaccination contre le pneumocoque doit être précoce et poursuivie toute la vie (rappel tous les 5 ans).

Une antibiothérapie prophylactique est aussi recommandée par Oracilline jusqu'à l'âge de 5 ans. Chez les adultes cette antibiothérapie est discutable au cas par cas. Cependant, devant toute fièvre élevée ($>39^{\circ}\text{C}$), il est impératif de faire une prise de sang et de surveiller les fonctions vitales car le risque de septicémie foudroyante n'est pas négligeable.

L'atteinte vasculaire tissulaire et osseuse (nécrose) peut être le siège de surinfections: Il existe un surrisque d'ostéomyélites. La porte d'entrée est digestive, avec une infection par des bactéries gram négatif et anaérobies, une translocation bactérienne se produit. Les germes passent dans les ganglions mésentériques et arrivent au niveau de segments osseux qui ont été le siège de multiples crises vaso-occlusives.

Les visites fréquentes et les soins invasifs hospitaliers sont aussi une source d'infections non négligeable pour le patient.

4-Complications

L'expression de la maladie entraîne de multiples complications chroniques mais également aiguës avec un risque sévère pour le patient.

4.1 Priapisme

Le priapisme est défini comme une érection involontaire douloureuse durant plus de 60 minutes. Le risque est la fibrose des corps caverneux et donc à moyen terme l'impuissance chez des patients jeunes. Cette complication survient chez près de 42 % des patients drépanocytaires adultes. (12).

Des explications concernant cette complication doivent être systématiquement et préventivement données à tous les patients drépanocytaires de sexe masculin afin de la repérer et de la traiter précocement, ce qui permet d'éviter des séquelles désastreuses sur le plan psychologique. Les patients (ainsi que leurs parents) ayant eu des priapismes doivent, dans la mesure du possible et de leur acceptation, être formés à pratiquer l'auto injection d'étiléfrine en intracaverneux à l'aide de stylo injecteur.

4.2 Syndrome thoracique aiguë

Le syndrome thoracique aigu (STA) est une des complications possibles de la CVO mais peut également être d'emblée à l'origine d'une hospitalisation sans CVO associée.

Elle est la première cause de décès chez les patients drépanocytaires.(12).

La falciformation des globules rouges va entraîner une occlusion des capillaires pulmonaires. Une physiopathologie multiple avec des risques d'infection, thrombose, vaso occlusion, embolies graisseuses, hypoventilation.

Le patient est amené à avoir des douleurs fréquentes avec un risque de consommation d'antidouleurs pouvant cacher les signes cliniques.

Il est important que chaque personne les reconnaisse : fièvre élevée, douleur thoracique avec symptômes respiratoires associés comme la tachypnée, des râles sibilants, toux ou apparition de tirage respiratoire.

Les complications à long terme les plus fréquentes du STA sont l'hypertension pulmonaire et les pneumopathies chroniques.

Toute suspicion de STA nécessite une hospitalisation.

En plus d'une surveillance respiratoire rapprochée et d'un traitement symptomatique, un traitement antibiotique à large spectre, couvrant notamment les bactéries atypiques, est fortement recommandé. Les transfusions ont également des effets prouvés sur l'amélioration du STA constitué, mais aussi sur sa prévention. (13)

4.3 Accident vasculaire cérébral

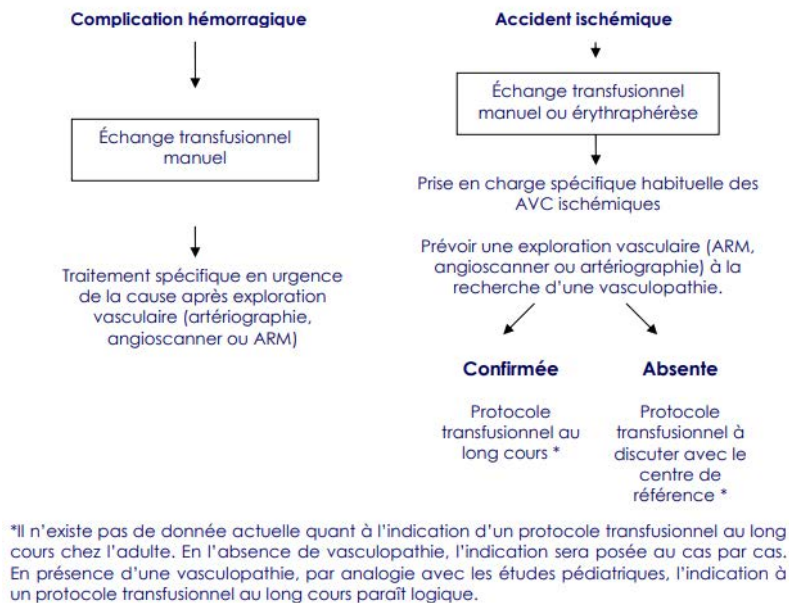
La vasculopathie drépanocytaire expose à un risque élevé d'accident vasculaire cérébral (AVC) pouvant entraîner le décès ou un handicap important. C'est la première cause d'AVC chez l'enfant.

Elle est due à deux phénomènes: la falciformation des GR associée à une augmentation de leur adhésion à l'endothélium. Ce mécanisme favorise la thrombose par exposition des phospholipides et diminution des inhibiteurs de la coagulation.(14)

La prise en charge d'un AVC chez le patient drépanocytaire est différente de l'accident provoqué par une plaque d'athérome.

La transfusion est faite en urgence avec un objectif d'HbS < 30 %. Une saignée sera possible si l'Hb est > 9 g/dL avec une transfusion de sérum physiologique pour veiller à maintenir une volémie suffisante.

Figure 4 : stratégie de PEC d'un AVC chez le patient drépanocytaire (15)



On observe 3 pics d'incidence dans la vie des patients. Chaque période étant plus propice à une cause qu'à l'autre.

Durant la petite enfance, les AVC sont le plus souvent ischémique : liés à une sténose des artères cervicales et du polygone de Willis (artères de la base du cerveau). Ensuite, une augmentation de la probabilité des AVC hémorragiques par rupture d'anévrisme. Puis, durant l'âge adulte, autour de la quarantaine, nouveau sur risque d'AVC d'origine ischémique.

Il existe le syndrome de Moya Moya, vasculopathie cérébrale progressive fréquente en population asiatique. Il faut distinguer la maladie de Moya Moya survenant en l'absence de contexte pathologique défini, du syndrome de Moya Moya, secondaire à une pathologie préexistante dont la drépanocytose.

Un cas de Moya Moya à été rapporté secondairement à une drépanocytose. L'occlusion des artères carotides interne et du polygone de Willis entraîne la formation d'un réseau secondaire formant un nuage de fumée , Moya Moya en japonais. Ce syndrome est responsable de 6 % des AVC chez l'enfant. (14)(16)

L'AVC a pour origine une vasculopathie détectable en amont de la complication, par échographie-doppler transcrânien (DTC) qui constitue un moyen simple, rapide, accessible et sans risque. Cet examen fait partie de la prévention primaire.

La réalisation d'un DTC annuel est recommandée à partir de l'âge de 2 ans. Lorsque celui-ci est pathologique, la prévention primaire impose des échanges transfusionnels mensuels, ainsi qu'une discussion sur la greffe de moelle osseuse pour les cas sévères.

Malgré cette stratégie précoce, le risque vasculaire reste présent.

Il est également important de limiter et surveiller les facteurs de risques cardiovasculaires : hypertension artérielle, tabac, hypercholestérolémie, diabète, surpoids.

4.4 Des complications chroniques

Au fur et à mesure des cycles de falciformation des globules rouges et de leur accumulation dans certains organes, des conséquences chroniques sont attendues au cours de la vie du patient.(18)

4.4.1- Atteinte rénale

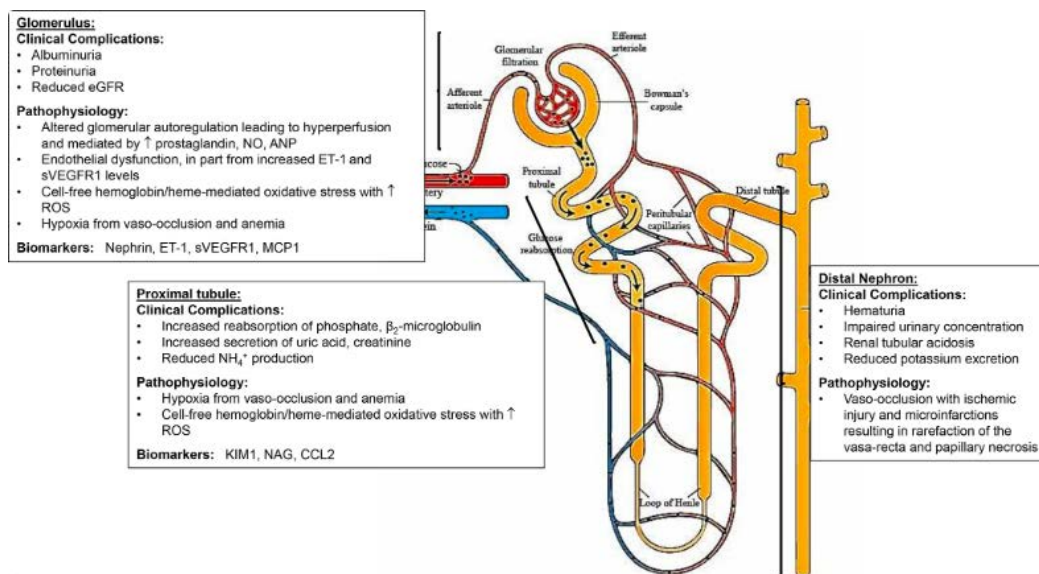
On note un risque d'**insuffisance rénale** (IR). L'atteinte rénale est une complication majeure de la drépanocytose, et la deuxième cause de mortalité par complication chronique chez l'adulte drépanocytaire.(22)

Les atteintes rénales associées à la drépanocytose incluent diverses manifestations rénales telles que le défaut de concentration et d'acidification des urines, des nécroses papillaires et une atteinte glomérulaire caractérisée par l'apparition d'une protéinurie pouvant aboutir à une insuffisance rénale chronique terminale. Il est probable que des lésions vasculaires secondaires à l'hémolyse chronique et que des épisodes d'ischémie/reperfusion rénale en rapport avec des obstructions

microvasculaires intrarénales liés aux globules falciformés puissent contribuer à l'apparition des lésions rénales.(23)

Au total ce sont six complications rénales "classiques" qui sont décrites pour les deux formes de la drépanocytose : hématurie macroscopique, infarctus rénal, nécrose papillaire, pyélonéphrite aiguë, syndrome néphrotique, et polyurie par altération de la fonction de concentration des urines.(24)(25)

Figure 5 : Mécanismes et biomarqueurs proposés de la néphropathie drépanocytaire. (24)



La néphropathie drépanocytaire a pour conséquence des perturbations du métabolisme phosphocalcique (hypocalcémie, hyperphosphorémie, hyperparathyroïdie secondaire) et une diminution de la production d'érythropoïétine participant à l'aggravation de l'anémie.

Le traitement repose essentiellement sur l'hydratation adaptée au stade de l'atteinte rénale, avec alcalinisation des urines (eau de Vichy), l'éviction des médicaments néphrotoxiques (notamment des AINS). L'essentiel est d'éviter les crises vaso-occlusives.

Une greffe rénale peut être nécessaire dans les cas graves.

4.4.2- Atteinte cardio vasculaire

L'anémie chronique à un retentissement au niveau **cardio vasculaire**. Elle est responsable d'un hyperdébit. Il en résulte l'apparition précoce de troubles de la relaxation et de cardiomyopathies dilatées. On constate une augmentation des cas d'insuffisance cardiaque dans cette population.

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque chez les patients drépanocytaires fait souvent appel aux diurétiques de l'anse, et aux traitements habituels de l'insuffisance cardiaque, même si ceux-ci n'ont pas été spécifiquement évalués dans la population drépanocytaire. Certaines données sont en faveur de l'hydroxyurée et des échanges transfusionnels dans la cardiopathie drépanocytaire.

4.4.3 Atteinte pulmonaire

Les **atteintes pulmonaires** tiennent une place prépondérante en raison de leur fréquence et de leur gravité. Elles représentent 20 à 30 % des causes de mortalité. La dyspnée à l'effort est une plainte fréquente du patient drépanocytaire. Elle est souvent multifactorielle chez ces patients anémiques. Il faut néanmoins savoir évoquer et rechercher une complication spécifique : l'hypertension pulmonaire.(26)

Les mécanismes impliqués dans le développement de l'HTAP chez les patients drépanocytaires sont encore mal élucidés. Ils sont probablement complexes et multifactoriels. L'hémolyse intravasculaire, l'hypoxémie chronique, la thrombose in situ sont tous susceptibles de provoquer une dysfonction endothéliale et d'un remodelage vasculaire pulmonaire. (28)(29)

L'efficacité et l'innocuité des traitements de l'HTAP dans cette indication sont encore incertaines et restent à évaluer.

4.4.4 Atteinte dermatologique:

On observe également des **complications cutanées** avec une difficulté de cicatrisation pouvant mener au stade d'ulcère.

Les jambes sont particulièrement touchées, les risques d'ulcères sont élevés sur cette zone. Favorisés par de petits traumatismes, ils peuvent être simples ou multiples, fréquemment très douloureux (sans lien avec la taille) et invalidants. Leur pronostic est souvent médiocre, avec une cicatrisation lente et difficile, des risques élevés de surinfection et de récurrence. (30)

Par analogie avec les ulcères veineux (une insuffisance veineuse s'associe dans 30 à 90% des cas d'ulcères chez le sujet drépanocytaire), une contention veineuse et des soins locaux sont réalisés. Une supplémentation nutritionnelle en Zinc, vitamine D ou en acide folique, mais aussi l'administration de bosentan pourrait avoir un effet bénéfique sur la cicatrisation.

On recommande également de prévenir les traumatismes des membres inférieurs avec le port de chaussures adaptées. Le pharmacien peut jouer un rôle dans la prévention par de multiples conseils : promouvoir des crèmes hydratantes à appliquer au quotidien, des crèmes cicatrisantes à base de cuivre et de zinc (dermalibour, cicalfate) et un rappel sur le processus de désinfection en cas de blessures. Le pharmacien peut également commencer un processus de sevrage tabagique qui ralentit le système immunitaire et par conséquent les étapes de cicatrisation.

4.4.5 Atteinte ostéo articulaire

Au niveau des articulations, des signes d'**arthrose** peuvent apparaître avec usure des cartilages. (31)

Au niveau des os, des zones de fragilité (nécroses) peuvent apparaître, par exemple au niveau de la tête du fémur ou de la tête de l'humérus, et ce dès l'âge de 12 ans. L'**ostéonécrose** consiste en une dégénérescence puis une disparition des cellules corticales et médullaires aboutissant à une trame osseuse déshabillée (le cartilage se décolle).

L'**ostéoporose** est également plus fréquente mais difficile à évaluer, en effet la mesure de la DMO est perturbée par les phénomènes d'hyper régénération médullaire chronique.

4.4.6 Atteinte oculaire :

Une **rétinopathie** est fréquente et parfois sévère, davantage dans les formes SC que dans les formes homozygotes SS. Les occlusions vasculaires rétiniennes, conséquences de la falciformation des hématies, sont à l'origine des principales complications oculaires de la maladie. L'atteinte touche principalement la rétine.

On distingue deux types de rétinopathies : la non proliférative et la proliférative. Cette dernière est la plus problématique. Un développement de néovaisseaux autour de la rétine peut provoquer des hémorragies, un décollement rétinien, un glaucome. (32)(33)

Les traitements reposent essentiellement sur de la photocoagulation ainsi qu'une prise en charge chirurgicale. Des précautions particulières doivent être prises pour cette population de patients.

Il est essentiel de prévenir ces complications par de la prévention primaire. Une surveillance ophtalmologique annuelle et rigoureuse doit être effectuée par les patients drépanocytaires.

4.4.7 Atteinte nociceptive

La **douleur** chez le patient drépanocytaire est aujourd'hui bien diagnostiquée : quand survient une crise, un protocole de prise en charge spécifique est appliqué : hydratation, oxygénothérapie, antalgiques en particulier la morphine par voie veineuse, surveillance régulière du patient. La nécessité d'un transport à l'hôpital, le recours à des antalgiques puissants (sachant que le patient aura tout essayé chez lui avant de se résoudre à consulter) sont autant d'éléments qui soulignent la puissance

de la crise. Ces douleurs aiguës peuvent durer des heures, des jours et ce, malgré les meilleurs traitements. Parfois cela se prolonge pendant les semaines qui suivent l'hospitalisation.

Bien que la première cause de mortalité dans la drépanocytose soit l'infection, la crise douloureuse du fait de son intensité est souvent perçue comme pouvant être fatale. 30 % des patients ressentent des douleurs chroniques et les considèrent comme étant le signe principal de la dangerosité de la maladie.

Chez les patients algiques, le nombre de récepteurs de la douleur augmente à cause du phénomène de « plasticité neuronale », cette augmentation du nombre de cellules réceptives entraîne une augmentation de l'intensité douloureuse et par conséquent un besoin accru d'analgésiques.

Des approches complémentaires (par exemple, acupuncture, hypnose, thérapies basées sur la perception) ont montré un potentiel. Les ETP à l'oncopole initient les patients à la sophrologie durant une séance.

En raison de l'hétérogénéité du développement de la douleur, il reste difficile de lutter contre la douleur avec une seule thérapie. Il est important de montrer aux patients les alternatives non médicamenteuses afin de limiter les mésusages. Dans l'idéal, la prise en charge de la douleur associe des moyens médicamenteux et non médicamenteux.

La multitude de complications chroniques nécessite une prise en charge multiprofessionnelles des patients. Il est important qu'ils soient dépistés chaque année.

Cette demande de participation à leur prise en charge nécessite une confiance soignants/ soignés. Une errance médicale pourrait entraîner des conséquences graves sur leur santé.

Le pharmacien d'officine, en étant facilement accessible en ville, doit promouvoir les préventions et les prises en charge auprès de leur patientèle et ainsi favoriser le lien ville hôpital.

B) Epidémiologie

1- Répartition et fréquence sur le territoire

A l'origine, l'anémie falciforme touchait essentiellement les populations d'Afrique subsaharienne et d'Inde. Elle est aussi fréquente autour du bassin méditerranéen (particulièrement Grèce et Italie) et au Moyen-Orient. Les multiples flux de populations ont désormais implanté la pathologie dans de nombreux territoires.

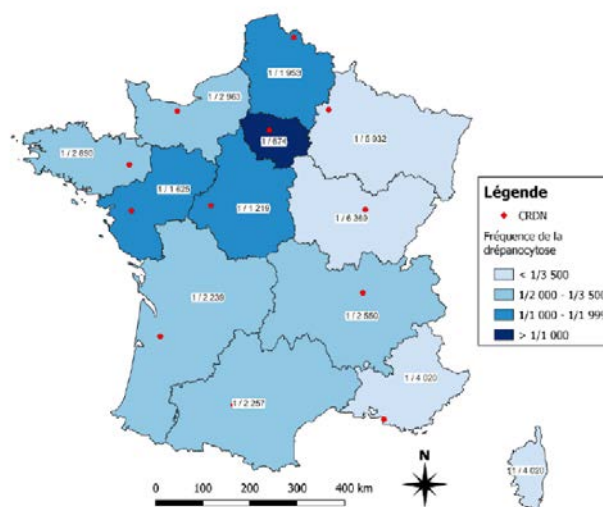
La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente en France et dans le monde.

Elle est la seule maladie dépistée à la naissance dont l'incidence augmente de façon constante depuis au moins 10 ans. Environ cinq-cent nouveaux cas ont été enregistrés en 2020 selon la HAS. (34)

La répartition sur le territoire est hétérogène. En métropole, la fréquence est de 1/1515, en étant plus élevée en île de France (1/674). On peut supposer qu'il s'agit de la région française métropolitaine la plus touchée par les flux migratoires (interrégionaux et internationaux). (35)

En métropole, le dépistage initialement ciblé est généralisé depuis 2023.

Figure 6 : Fréquence de la drépanocytose par région sur l'ensemble de nouveau-nés en 2020. Figure reprise du bilan 2020 du CNCNDN.

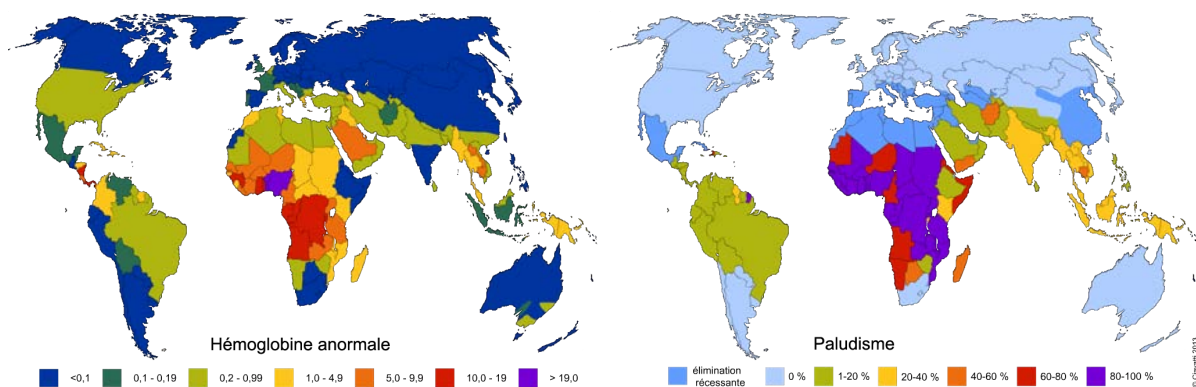


En ce qui concerne les départements et régions d'outre mers (DROM COM), la fréquence est très élevée, 1/420, le dépistage à toujours été systématique et concerné l'entièreté des nouveaux nés.

2- Résistance au paludisme

La distribution de cette maladie se superpose assez bien avec celle d'une autre pathologie, d'origine infectieuse, le **paludisme** ou malaria.

Figure 7 : distribution de l'hémoglobine S et du paludisme (36)



La présence élevée du paludisme en Afrique semble être un cas de polymorphisme génétique équilibré entraîné par une sélection naturelle. En effet, les personnes porteuses saines hétérozygotes bénéficient d'une protection estimée entre 60 et 80% contre ce paludisme, ce qui signifie qu'ils ont une susceptibilité réduite à cette infection, et qu'ils présentent des symptômes atténués lorsqu'ils sont touchés. La falciformation altère la reproduction du parasite. Il ne peut se reproduire dans ces cellules lorsqu'elles se lysent prématurément, et peuvent difficilement digérer l'hémoglobine S lorsqu'elle est polymérisée, ce qui contribue encore à freiner son développement. (38)

Compte tenu de l'avantage de l'allèle S dans les zones endémiques, il n'est donc pas étonnant de constater que cette mutation reste fréquente chez les personnes ayant une ascendance récemment issue d'Afrique, du bassin méditerranéen, d'Inde ou du Moyen-Orient. C'est la sélection naturelle décrite par Darwin.

C) Dépistage et diagnostic

En France, le dépistage de la drépanocytose est proposé aux nouveau-nés présentant un risque particulier de développer la maladie depuis 1995.

Ce dépistage est proposé aux nouveau-nés dans les DROM depuis 1989. Depuis 1995, plus de 6 millions d'enfants ont été dépistés et près de 10 000 enfants ont été pris en charge. (39)

Ce dépistage vise à faire un diagnostic précoce des enfants drépanocytaires afin de mettre en place un suivi médical adapté pour prévenir la survenue des multiples complications.

Il existe des risques que certains nouveau-nés atteints de drépanocytose ne soient pas dépistés. Plusieurs études, publiées depuis 2014, ont montré un risque d'erreur dans le ciblage par les équipes soignantes. Certains professionnels ont d'ailleurs remonté cette alerte et pointé le risque d'une perte de chance élevée pour ces enfants ainsi que des conséquences lourdes sur leur santé. Sans prise en charge précoce, le taux de mortalité infantile chez les enfants atteints de drépanocytose est très élevé.

Une nouvelle recommandation a été publiée dans un communiqué par la HAS le 15 novembre 2022 sur la généralisation du dépistage pour tous les nouveaux nés. Sur le plan éthique, la généralisation du dépistage remédierait au risque de stigmatisation des populations actuellement ciblées par le dépistage actuel.

1- Prélèvement sanguin

Les prélèvements de sang sont réalisés chez le nouveau-né à 72 heures de vie sur le même support (test de Guthrie) que les autres tests de dépistage effectués à la naissance et organisés par l'AFDPHE. (40)

Ce test repose sur le prélèvement de quelques gouttes de sang au niveau du talon que l'on dépose sur un papier buvard.

Les papiers buvards sur lesquels sont déposées les gouttes de sang sont adressés aux CRDN, qui vont transmettre les échantillons concernées par le dépistage de la drépanocytose aux laboratoires dédiés.

2- Techniques de détection

Les techniques utilisées nécessitent de pouvoir détecter les fractions normales de l'hémoglobine (HbF et HbA) et les variants d'hémoglobine considérés comme pathogènes (HbS, HbC ...).

On dénombre quatre techniques de première intention :

- l'isoélectrofocalisation
- la chromatographie liquide haute performance (HPLC)
- l'électrophorèse capillaire
- la spectrométrie de masse.

Un test de confirmation chez l'enfant doit être systématiquement réalisé, afin de confirmer le résultat du premier dépistage néonatal. (38). Malgré la fiabilité des techniques utilisées, dont la sensibilité et la spécificité avoisinent les 100 %, une analyse de l'hémoglobine réalisée sur un nouveau prélèvement, permettra de poser définitivement le diagnostic. (41)

D) Prise en charge thérapeutique

Pour la plupart des patients, la prise en charge de la drépanocytose s'articule autour d'une prévention des complications et d'un suivi médical régulier. Plus cette prévention est précoce, plus elle permet de retarder la survenue et de réduire la fréquence des événements de santé délétères.

L'arsenal thérapeutique contre cette maladie a une action essentiellement symptomatique.

Le but sera de limiter les signes cliniques invalidants et ainsi améliorer la qualité de vie du patient.

1- Transfusion sanguine

La transfusion de globules rouges est le traitement le plus anciennement utilisé dans la drépanocytose. Elle demeure le traitement des complications graves, en particulier celles qui mettent en jeu le pronostic vital. Mais elle peut également être utilisée dans un but préventif. La transfusion de globules rouges peut être réalisée suivant plusieurs modalités : la transfusion simple et l'échange transfusionnel.(42)

2 objectifs transfusionnels:

- correction de l'anémie : l'apport d'hémoglobine fonctionnelle va permettre une meilleure oxygénation des tissus.
- diminution de l'hémoglobine anormale : l'HbS va réduire en proportion grâce à l'apport d'une quantité importante d'HbA.

La transfusion reste ponctuelle pour certains, pour d'autres elle s'inscrit dans un programme thérapeutique au long cours.

Les transfusions vont se réaliser dans un contexte aigu (crises douloureuses vaso-occlusives, accidents vasculaires, séquestration splénique...) ou chronique (ulcères de jambes) mais surtout dans un contexte de prévention : prévention de récurrence des AVC, suivi d'une grossesse, préparation à une intervention, un examen... (43)

Cependant, elles ne se déroulent pas sans risques:

- Risque d'allo immunisation :

Lors des transfusions, le receveur est exposé à de nombreux allo-antigènes exprimés sur les globules rouges, les cellules mononucléées et les plaquettes. Ces antigènes érythrocytaires inconnus pourraient induire l'apparition d'allo-anticorps anti-érythrocytaires chez le receveur. Le risque pour le receveur est la destruction des globules rouges reçus par réaction immunitaire.

La recherche de ces allo-anticorps reposait sur la mise en œuvre d'un test indirect à l'antiglobuline polyspécifique sur un support de filtration. C'est ce qu'on appelle la recherche de RAI, systématique avant chaque transfusion.

Le risque de survenue d'allo-immunisation anti-érythrocytaire est plus important chez les sujets polytransfusés et augmente avec le nombre de poches de concentrés de globules rouges transfusés. Le risque est également majoré en raison de la variation d'expression des groupes sanguins en France : l'origine des donneurs et des receveurs est souvent différente.

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire post-transfusionnelle représente une complication immunologique très fréquente de la thérapie transfusionnelle.(44)(45)

- Risque d'hémochromatose post transfusionnelle : Surcharge en fer

C'est une complication consécutive au traitement de l'anémie des patients drépanocytaires par transfusion sanguine. Cette complication est rencontrée essentiellement chez les patients des pays en voie de développement du fait de l'absence d'accès aux chélateurs du fer. Elle s'accompagne d'une augmentation importante de la ferritinémie.

Les effets de la surcharge secondaire en fer comprennent une atteinte hépatique pouvant mener à la cirrhose, pigmentation de la peau, diabète, arthropathie, des troubles de l'érection et parfois une insuffisance cardiaque.

En France ces complications chroniques sont de moins en moins rencontrées grâce à une prise en charge précoce des surcharges en fer par l'administration de

chélateurs du fer tels que la déférasirox (Exjade®), déféroxamine (Desferal®) ou la déféripone (Ferriprox®).

De plus, les protocoles d'échange transfusionnel volume pour volume permettent d'éviter cette complication par un apport en globules rouges et en fer strictement proportionnel à la carence. Ces méthodes expliquent la diminution de la fréquence de cette complication dans les pays développés. (49)

2- Échange transfusionnel

L'échange transfusionnel associe une saignée avec une transfusion afin de remplacer un volume donné des globules rouges malades du patient par des globules rouges sains. (50)

Il existe deux types d'échanges transfusionnel:

- L'échange manuel associe une soustraction de sang total et une transfusion de globules rouges. Il peut être réalisé sur une seule voie d'abord et ne nécessite pas d'équipement sophistiqué. Par contre il est difficile par cette technique d'ajuster le volume des globules transfusés au volume soustrait avec pour conséquence l'augmentation de la viscosité (augmentation de l'hématocrite) et la surcharge martiale lors des programmes au long cours
- Une nouvelle technique d'échange transfusionnel a vu le jour avec l'érythrocytaphérèse également appelé échange automatisé. Effectué avec une machine, le plus souvent avec un séparateur, l'échange automatisé permet de remplacer les globules soustraits volume à volume et donc de diminuer le risque de surcharge en fer et d'augmenter l'efficacité en terme de réduction du taux d'hémoglobine S.

Tableau 1 : Résumé comparatif des deux méthodes d'échanges transfusionnel

Échange manuel	Échange automatisé
<ul style="list-style-type: none"> - Acte transfusionnel associant une saignée (sang total) et une transfusion - Il peut être réalisé sur une seule voie d'abord, mais ne permet pas de traiter de grands volumes de sang - risque de surcharge martiale 	<ul style="list-style-type: none"> - Soustraction élective de globules rouges, compensée par des culots de globule rouge à l'aide d'un séparateur de cellules - Possibilité de traiter des volumes sanguins importants sans risque d'hypovolémie

Cependant, une large proportion de patients régulièrement transfusés nécessitent l'insertion de chambres implantables qui représentent un risque infectieux accru chez les malades drépanocytaires.

Ce traitement a également un impact sur la qualité de vie puisqu'il implique des passages hospitaliers réguliers.

3- Hydroxyurée

L'hydroxyurée, également appelé hydroxycarbamide, à obtenu une AMM en novembre 2007 sous le nom commercial SIKLOS® 1000 mg pour l'indication suivante :

« SIKLOS est indiqué dans la prévention des crises vaso occlusives douloureuses récurrentes, y compris celle du syndrome thoracique aigu, chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de plus de 2 ans souffrant de drépanocytose symptomatique. » (51)

Il s'agit du **seul traitement** de l'arsenal thérapeutique **délivré en officine**.

ATTENTION

Siklos® (hydroxycarbamide) existe sous 2 dosages différents : 100 mg et 1000 mg.



Siklos® 100 mg

Comprimé pelliculé blanc, de forme oblongue, marqué par une entaille sur chaque face. Chaque demi-comprimé est gravé d'un « H » sur une face. Chaque comprimé contient 100 mg d'hydroxycarbamide et peut être divisé en deux parties égales de 50 mg.

Siklos® 100 mg est présenté en flacon plastique contenant 60 comprimés.

Boîte couleur OR



Siklos® 1000 mg

Comprimé pelliculé blanc, de forme oblongue, marqué par trois entailles sur chaque face. Chaque quart de comprimé est gravé d'un « T » sur une face. Chaque comprimé contient 1000 mg d'hydroxycarbamide et peut être divisé en quatre parts égales de 250 mg.

Siklos® 1000 mg est présenté en flacon plastique contenant 30 comprimés.

Boîte couleur ROUGE

Un autre conditionnement à 100 mg a obtenu une AMM en 2011 afin de favoriser l'ajustement posologique ou encore pour une utilisation pédiatrique.

Les propriétés pharmacodynamiques sont multiples et toutes convergent vers une **action anti vaso occlusive** par une diminution de la viscosité, de l'hypoxie tissulaire et du risque de thrombose vasculaire. (51)(52)

3.1 Mécanisme d'action :

- augmentation de la synthèse de l'hémoglobine fœtale (HbF): L'HbF inhibe la polymérisation de l'HbS et donc la falciformation des globules rouges
- formation de monoxyde d'azote (NO): celui-ci entraînant une vasodilatation et une réduction de l'activation des plaquettes.
- diminution des polynucléaires neutrophiles
- augmentation de la déformabilité des drépanocytes
- altération de l'adhésion des globules rouges à l'endothélium

L'hydroxycarbamide est contenu dans d'autres spécialités comme HYDREA pour ses propriétés cytostatiques et immunomodulatrices. Il entraîne une inhibition immédiate de la synthèse de l'ADN en agissant en tant qu'inhibiteur de la ribonucléotide réductase. Seule la spécialité SIKLOS a une AMM pour la drépanocytose.(53) (54)

3.2 Règle de prescription :

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

3.3 Posologie:

La dose initiale d'hydroxycarbamide est de 15 mg/kg par jour et la dose habituelle est comprise entre 15 et 30 mg/kg par jour. Le comprimé de 100 mg permet un meilleur ajustement du traitement notamment avec des paliers de 2,5 à 5 mg/ kg/jour. Dans des circonstances exceptionnelles, une dose maximale de 35 mg/kg par jour peut être justifiée sous étroite surveillance hématologique.

Si le patient ne présente pas de réponse à la dose maximale d'hydroxycarbamide (35 mg/kg/jour) reçue pendant trois à six mois, un arrêt définitif du traitement par Siklos devrait être envisagé.

Si les numérations globulaires atteignent des valeurs traduisant un effet toxique, le traitement par Siklos doit être temporairement arrêté jusqu'à la normalisation des numérations sanguines. Une normalisation hématologique apparaît habituellement en deux semaines. Le traitement peut alors être ré-introduit à dose réduite. La dose de Siklos peut ensuite être à nouveau augmentée sous étroite surveillance hématologique. Un traitement à une dose entraînant une toxicité hématologique ne doit pas être tenté plus de deux fois.

Une toxicité peut se caractériser par les résultats suivants aux analyses sanguines :

- Neutrophiles < 1,5 G/L
- Plaquettes < 80 G/L
- Hémoglobine < 4,5 g/dL
- Réticulocytes < 80 G/L si la concentration en hémoglobine est < 9 g/dL

3.4 Effets indésirables :

Tableau 2 : Effets indésirables du SIKLOS selon le RCP

<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :</i>	
Fréquence indéterminée :	Leucémie et cancers de la peau chez les patients âgés
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>	
Très fréquent :	Myélosuppression ¹ y compris neutropénie (< 1,5 x 10 ⁹ /L), réticulopénie (< 80 x 10 ⁹ /L), macrocytose ²
Fréquent :	Thrombopénie (< 80 x 10 ⁹ /L), anémie (hémoglobine < 4,5 g/dL) ³
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Fréquent :	Céphalées
Peu fréquent :	Vertiges
<i>Affections vasculaires :</i>	
Fréquence indéterminée :	Hémorragies
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Peu fréquent :	Nausées
Fréquence indéterminée :	Troubles gastro-intestinaux, vomissements, ulcère gastro-intestinal, hypomagnésémie sévère
<i>Affections hépatobiliaires :</i>	
Rare :	Elévation des enzymes hépatiques
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	
Fréquent :	Réactions cutanées (par exemple pigmentation buccale, unguéale et cutanée) et mucite buccale.
Peu fréquent :	Erythème, mélanonychie, alopecie
Rare :	Ulcères de jambe
Très rare :	Lupus érythémateux cutané et systémique
Fréquence indéterminée :	Sécheresse cutanée
<i>Affections des organes de reproduction et du sein :</i>	
Très fréquent :	Oligospermie, azoospermie ⁴
Fréquence indéterminée :	Aménorrhée
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	
Fréquence indéterminée :	Fièvre
<i>Investigations :</i>	
Fréquence indéterminée :	Prise de poids ⁵

3.5 Contres indications:

- hypersensibilité à l'hydroxycarbamide ou à un des excipients
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min)
- signes toxiques hématologiques
- grossesse et allaitement (CI théorique)

3.6 Conseils de prise:

Le comprimé doit être pris une fois par jour, de préférence le matin avant le petit déjeuner, la prise alimentaire diminuant l'absorption.

Pour les patients ne pouvant pas avaler ou pour l'usage pédiatrique, il est possible d'écraser le comprimé avec une cuillère et de le mettre dans un fond d'eau ou une compote.

Le pharmacien doit s'assurer de l'absence de contres indications lors de la délivrance. Une vérification des prises de sang serait optimale avant la délivrance et ainsi s'assurer de l'absence de signes de myélosuppression.

Pour les patientes en âge de procréer, il est essentiel de s'assurer de la compréhension de l'importance d'une contraception en raison du risque tératogène chez l'animal. Un projet de grossesse doit être encadré.

Si la patiente est enceinte pendant la prise de SIKLOS®, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus lors d'une consultation médicale.

De plus, la grossesse va majorer l'anémie, augmenter la fréquence des crises vaso-occlusives, ainsi que les risques de thrombose et d'infections. Une surveillance accrue est indispensable.

4- Greffe de moelle osseuse

Jusqu'à présent il était question de traitements symptomatiques et pas de traitements curatifs.

La découverte de la greffe de moelle osseuse, plus précisément la greffe de cellules souches hématopoïétiques, est à ce jour le seul traitement curatif de la maladie. Cependant les conditions pour y avoir accès sont exigeantes. Le risque de toxicité est élevé. La greffe n'est effectuée que lorsque les avantages l'emportent sur les risques de la procédure.(55) (56)

4.1 indications

Tous les patients atteints de drépanocytose ne sont pas éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est réservée aux patients :

- atteints de drépanocytose grave qui présentent des **complications** telles qu'un accident vasculaire cérébral, un syndrome thoracique aigu, une crise de douleur récurrente, une néphropathie, une rétinopathie, une ostéonécrose de plusieurs articulations et un priapisme.
- disposant d'un **donneur compatible** avec l'antigène leucocytaire humain (HLA). On la retrouve principalement chez les frères et sœurs de mêmes parents que le malade, avec une probabilité de 25% d'avoir hérité du même typage.

Ainsi, seule une petite fraction de malades (30% environ) peut en bénéficier. L'amélioration des techniques et des traitements associés à la greffe permet de l'envisager avec des donneurs non apparentés ou incomplètement compatibles avec un risque de morbi mortalité plus élevé que pour les donneurs HLA compatibles.

4.2 Conditionnement

La greffe de moelle osseuse nécessite en effet une préparation de l'organisme que l'on appelle le conditionnement, basé sur la chimiothérapie.

La première transplantation en 1984 utilisait du cyclophosphamide à 120 mg/kg associé une irradiation corporelle totale pour détruire la moelle osseuse du patient et la remplacer par les cellules souches du donneur.

Avec l'amélioration de la chimiothérapie, il existe de multiples possibilités à base de busulfan, de cyclophosphamide, associé dans la grande majorité de cas à du sérum

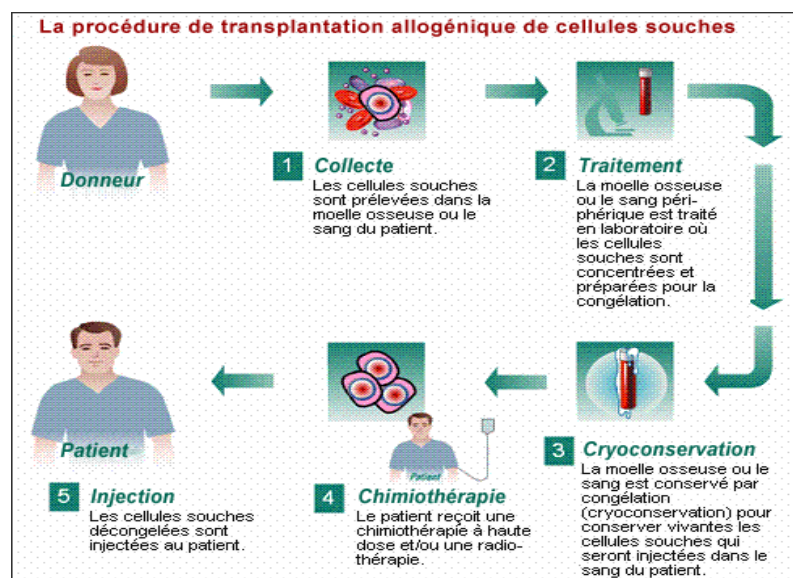
anti-lymphocytaire. Le traitement immunosuppresseur post-greffe était basé sur la ciclosporine associée à du méthotrexate.

Une autre approche a été développée initialement par l'équipe du NIH, pour un conditionnement d'intensité réduite avec l'objectif de diminuer la toxicité liée à la greffe: il associe de l'alemtuzumab (anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé provoquant la lyse des lymphocytes en se liant à la glycoprotéine CD52) avec une irradiation corporelle totale. Une immunosuppression post-greffe par sirolimus doit être poursuivie pendant une période d'au moins un an.

Cette chimiothérapie va induire une toxicité musculaires, articulaires, une mucite et une atteinte des organes de la reproduction. Il est nécessaire d'en prendre compte (préservation de fragments d'ovaires, de testicules chez les enfants, congélation du sperme...).

Cette myéloaplasie va rendre le patient extrêmement vulnérable aux infections. Le patient devra subir une mise à l'écart en chambre stérile durant 3 à 6 semaines ainsi que des traitements anti infectieux

Figure 8 : Schéma de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques



4.3 Complications

Le risque de morbidité et de mortalité secondaire à l'allogreffe est le principal frein à son utilisation chez l'adulte hors contexte néoplasique.

La principale complication lors des greffes allogéniques est liée à la réaction des cellules immunitaires greffées vis-à-vis des cellules du receveur : c'est la réaction du greffon contre l'hôte (GVH). Elle peut survenir à partir de la deuxième semaine. L'incidence de cette réaction est de 15 % des greffés.

Elle est d'autant plus fréquente et sévère que les cellules du donneur et du receveur diffèrent et que l'âge du receveur est élevé.

Elle se manifeste le plus souvent par un rash cutané, une diarrhée ou une atteinte hépatique, mais elle peut toucher tous les organes.

Afin de limiter cette réaction, l'emploi d'immunosuppresseurs en post greffe est indispensable.

Cependant ces médicaments immunosuppresseurs sont toxiques et peuvent entraîner l'infertilité.

Ils peuvent également induire une malignité secondaire chez ces patients.

5- Nouvelles thérapeutiques

5.1 Thérapie génique

La technique de thérapie génique est récente. Une équipe médicale française, dirigée par le Pr Marina Cavazzana, vient d'annoncer le premier succès d'une thérapie génique sur un adolescent de 13 ans.

La stratégie retenue est celle d'un transfert de gène ex vivo dans les cellules souches hématopoïétiques. Le jeune malade a été traité à l'aide de ses propres cellules souches hématopoïétiques, prélevées puis modifiées à l'aide du vecteur

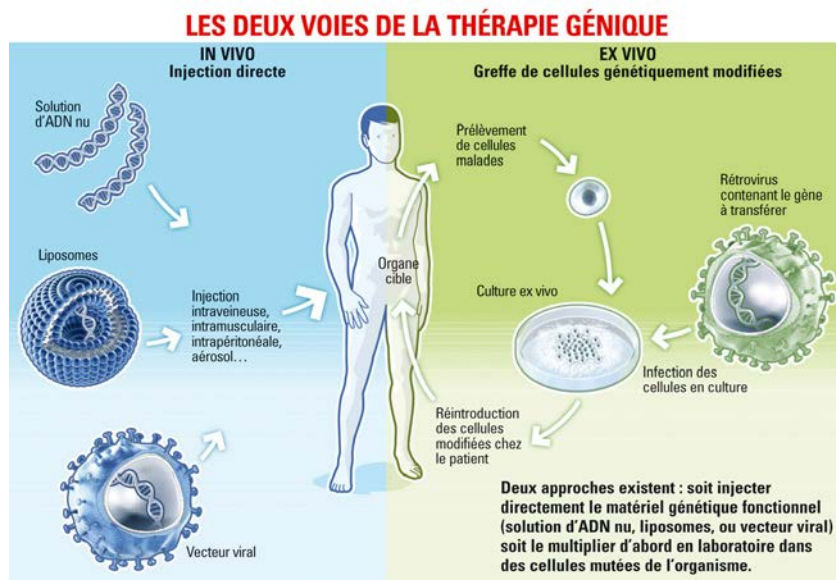
lentiviral afin qu'elles expriment une version « thérapeutique » de la β -globine constitutive de l'hémoglobine.

Après une chimiothérapie à base de busulfan, la greffe a été réalisée avec la réinjection des cellules souches modifiées.

Le coût actuel est très élevé, autour d'un demi million d'euros.

L'accès à cette thérapeutique pour tous les patients, résistant à l'hydroxyurée et avec une incompatibilité HLA, pour une greffe de moelle est impossible.

Figure 9 : Étapes de la thérapie génique: A. Dagan pour le Journal du CNRS, d'après Catherine Caillaud



5.2 Voxelotor:

Il s'agit d'un modulateur de l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine qui permet une diminution de la polymérisation de l'HbS, et donc une diminution de l'hémolyse, de l'anémie et de l'incidence des CVO. (58) (59)

Autorisation **d'accès précoce** octroyée à la spécialité OXBRYTA 500 mg (voxelotor) dans l'indication " traitement de l'anémie hémolytique sévère causée par la drépanocytose, chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus" : (60)

- en association à l'hydroxyurée/hydroxycarbamide, chez les patients ne répondant pas suffisamment au traitement
- en monothérapie chez les patients intolérants ou non éligibles à HU/HC

Il est le premier médicament spécifiquement autorisé dans l'indication considérée et les résultats d'efficacité disponibles suggèrent une amélioration significative de l'hémoglobine et des paramètres de l'hémolyse

Cependant, la Commission souligne qu'il n'a pas été démontré une réduction des complications de la drépanocytose ni un moindre recours aux transfusions sous OXBRYTA dans l'étude HOPE d'une durée de 72 semaines. (61)

5.3 Crinzalizumab:

Le crizanlizumab, commercialisé sous le nom ADAKVEO, est un anticorps monoclonal thérapeutique utilisé dans la prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus.

Il peut être administré en association avec de l'hydroxyurée/de l'hydroxycarbamide (HU/HC) ou en monothérapie chez les patients chez qui le traitement par HU/HC est inapproprié ou inadéquat.

Son mécanisme d'action va permettre de réduire le phénomène d'agrégation cellulaire lors des crises vaso-occlusives en inhibant une molécule d'adhésion cellulaire (la P-sélectine). (62)

Il était disponible et réservé à l'usage hospitalier. Cependant il a perdu son AMM en Europe courant l'année 2023.

La meilleure compréhension de la maladie a permis de développer de nouvelles thérapeutiques et ainsi augmenter le confort de vie des patients. Cependant leur accès reste compliqué et inégal pour les patients.

6- Gestion de la douleur

La douleur est définie comme “une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel ou décrite en termes d’un tel dommage”.

Elle est donc subjective, influencée par nos expériences passées et propre à chaque patient. (63)

On peut la qualifier d’aigüe ou de chronique dans le cas où elle est ressentie depuis au moins trois mois.

Les crises douloureuses peuvent être fréquentes et cette répétition induit une diminution du seuil de sensibilité à la douleur avec des risques de plasticité neuronale pouvant évoluer vers une chronicisation de la douleur.

L’évaluation régulière de la douleur est donc la base d’une prise en charge efficace. (64)

Elle peut être rendue difficile pour plusieurs raisons :

- doute sur la réalité de la douleur lié à la représentation soignante erronée de cette maladie chronique
- intensité de douleur importante sans lésion visible (ischémie) ;
- état d’hyperalgésie lié à la répétition de la douleur depuis l’enfance ;
- contexte anxieux induit par la douleur, la crainte du diagnostic et les conséquences socioprofessionnelles d’une nouvelle crise.

Une éducation sur les antalgiques doit être réalisée rapidement, et répétée, lors de la prise en charge à domicile du patient drépanocytaire dans le suivi des douleurs dues aux crises vaso-occlusives.

Ce sont ces crises douloureuses qui constituent la première cause de consultation ou d’hospitalisation et qui peuvent conduire à la nécessité d’avoir recours à la morphine ou à ses dérivés.


Or chez les patients drépanocytaires il faut chercher à éviter l'utilisation des morphiniques en ambulatoire en raison des graves conséquences qu'elle peut comporter. Il existe un risque de surconsommation dans un contexte de traitement auto-géré soit pour des CVO installées soit en anticipation de douleurs. (65)

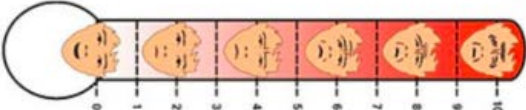
Dans le premier cas, il peut en résulter une aggravation du processus vaso-occlusif et un retard à l'hospitalisation d'où des complications plus sévères.

Le deuxième cas peut conduire à un état de dépendance aux opioïdes consécutif à un usage inadapté de façon répétée ou s'il existe des troubles psychiques (syndrome dépressif, syndrome anxieux, troubles de la personnalité).

Afin de mesurer l'intensité de la douleur il existe plusieurs type d'échelle d'évaluation:

Figure 9 : Échelles d'évaluation de la douleur (63)

- Échelle visuelle analogue (EVA)

- Échelle numérique
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Douleur extrême)
- Échelle verbale

Pas de Douleur	Douleur faible	Douleur modérée	Douleur sévère	Douleur très sévère	Douleur extrême
-------------------	-------------------	--------------------	-------------------	------------------------	--------------------
- Échelle de Gélinas


La prise en charge thérapeutique ne sera pas la même en fonction de l'intensité de douleur ressentie par le patient. Elle doit toujours être associée à une hyperhydratation. (68)

Tableau 3 : Classification des antalgiques selon l’OMS

Palier I : antalgique non morphinique	Palier II : antalgique opioïde faible	Palier III : antalgique opioïdes forts	Co analgésique
<ul style="list-style-type: none"> - Paracétamol - AINS - Aspirine - Nefopam 	<ul style="list-style-type: none"> - Codéine - Tramadol ± paracétamol 	<ul style="list-style-type: none"> - Morphine - Fentanyl - Oxycodone - Hydromorphone - Buprénorphine - Nalbuphine 	<ul style="list-style-type: none"> - Tricycliques - Neuroleptiques - Anti épileptiques - Corticoïdes - Antispasmodiques

6.1 Antalgique de palier I

Pour une douleur de faible intensité, l’utilisation de palier I peut suffire à soulager le patient.

Certains étant disponibles sans ordonnance, le pharmacien doit donc rappeler les conseils de prise associée, la posologie et les effets indésirables en cas de surdosage.

6.1.1 Paracétamol :

Antipyrétique et antalgique, il pourrait agir essentiellement en bloquant la synthèse des prostaglandines (inhibiteur de la cyclooxygénase: COX) dans le système nerveux central et, dans une moindre mesure, en bloquant la production de l’influx douloureux dans le système périphérique.

Le paracétamol peut être toxique pour le foie s’il est pris à trop forte dose (plus de 6 g par jour en 6 prises) ou s’il est associé à une consommation excessive d’alcool.

La dose recommandée est de 1g jusqu’à 4 fois par jour en absence de contre indication (IH, allergie).

6.1.2 AINS (kétoprofène, Ibuprofène) :

Inhibiteur de la COX 2 empêchant la synthèse des prostaglandines.

Leur propriété anti inflammatoire, antalgique et antipyrétique est intéressante pour lutter contre les CVO. Cependant il est nécessaire d'éduquer le patient en cas de fièvre et de risque infectieux. Leur prise doit alors être évitée en raison du risque de survenue de complications infectieuses graves.

En inhibant la réponse vasodilatatrice des prostaglandines, ils induisent donc une diminution plus importante de la filtration glomérulaire et augmentent alors le risque d'insuffisance rénale aiguë. Une vigilance de la fonction rénale est nécessaire.

Il est essentiel de rappeler que beaucoup de patients sont porteurs d'IC ou d'IR.

Les effets secondaires les plus courants sont des troubles digestifs, comme des brûlures d'estomac. Pour éviter ces troubles, il est conseillé de prendre les anti-inflammatoires de préférence au cours d'un repas.

Ils peuvent être utilisés à la posologie de 100 mg jusqu'à 2 fois par jour en absence de contre indication (allergie, sepsis, insuffisance rénale, déshydratation, grossesse).

6.1.3 Nefopam (Acupan) :

Longtemps considéré comme un inter palier (entre palier I et palier II), il a sa place dans l'arsenal thérapeutique de 1er recours pour les douleurs aiguës d'intensité légère à modéré.

Il active les voies descendantes inhibitrices sérotoninergiques et noradrénergiques en inhibant la recapture de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine.

Il n'a aucune action anti-inflammatoire ou antipyrétique, n'entraîne pas de dépression respiratoire et ne ralentit pas le transit intestinal.

Il possède une activité anticholinergique à l'origine de plusieurs de ses effets indésirables (tachycardie, coma, convulsions, hallucinations), il n'est donc pas recommandé pour l'usage des personnes âgées.

Sa posologie est de 20 mg sur un sucre 4 fois par jour, chez les adultes et enfants de plus de 15 ans, en l'absence de contre-indication (allergie, épilepsie non contrôlée...).

6.2 Antalgique de palier II

Ce sont les antalgiques utilisés pour les douleurs modérées à sévères.

Ces antalgiques opiacés faibles sont souvent associés à un antalgique périphérique (paracétamol) mais peuvent être commercialisés seuls.

6.2.1 Codéine

La codéine appartient à la famille des opiacés, extraite de l'opium, agoniste des récepteurs mu.

La structure chimique de la codéine est très proche de celle de la morphine.

Elle va subir une métabolisation hépatique via le CYP2D6 et se transformer en métabolites actifs.

Plus de 80 % de la codéine est transformée en codéine-6-glucuronide et produit une activité analgésique faible. Toutefois, moins de 10 % de la codéine subit généralement une O-déméthylation par le CYP2D6 et se transforme en analgésique puissant, la **morphine**.

Le polymorphisme génétique du CYP2D6 va présenter une difficulté pour le prescripteur sur le dosage adapté. Il existe quatre statut :

- métaboliseur lent : déficit en enzyme fonctionnelle, la codéine n'est pas métabolisée.
- métaboliseur intermédiaire : fonctionnement de l'enzyme diminué, très peu d'avantage à utiliser la codéine en tant qu'analgésique.
- métaboliseur rapide : l'activité de l'enzyme est normale. Ces patients bénéficient de 10 % de morphine suite à l'intervention du CYP2D6.
- métaboliseur ultra rapide : activité enzymatique accrue, ils métabolisent une grande quantité de codéine en morphine comparativement à la population générale. Ce n'est pas un profil idéal pour l'utilisation de palier II. Il est préférable d'utiliser directement les opioïdes forts avec une meilleure maîtrise de la dose morphinique.

Il est nécessaire de vérifier l'absence d'interactions avec des médicaments inhibiteurs du 2D6 (fluoxétine) qui augmentent la concentration plasmatique en codéine en freinant le métabolisme hépatique. L'effet thérapeutique en sera diminué.

Les effets indésirables sont les mêmes que ceux de la morphine : détresse respiratoire, constipation, somnolence, nausées et vomissements.

Le risque de dépendance lié à une prise régulière n'est pas à écarter.

La dose recommandée de codéine chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans est de 15 mg à 60 mg toutes les 4 à 6 heures au besoin. La dose quotidienne totale à ne pas dépasser est de 360 mg

6.2.2 Tramadol

Analgésique d'action centrale, appartenant également à la famille des opioïdes.

Il a un double mécanisme d'action de par la fixation sur les récepteurs mu mais également un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Tout comme la codéine, il est métabolisé par le cytochrome 2D6, au niveau du foie en 3-O- déméthyl-tramadol.

Le tramadol et son métabolite sont actifs. Ils ne subissent pas autant les interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs enzymatiques ni le polymorphisme génétique que la codéine.

C'est une molécule de choix car elle provoque moins de dépression respiratoire et de dépendance que les autres opiacés. Cependant elle baisse le seuil épiléptogène et est donc contre-indiquée chez les patients épiléptiques.

La dose par prise chez les adultes et les enfants de plus de 15 ans est de 50 à 100 mg toutes les 4 à 6 h sans dépasser 400 mg en 24 h .

6.3 Antalgique de palier III

Le palier III concerne les antalgiques forts, opiacés forts, utilisés lors de douleurs modérées à intenses ou résistantes aux paliers inférieurs.

Parmi eux on compte la morphine et ses apparentés. Ils possèdent tous les mêmes effets indésirables caractéristiques des opioïdes et doivent être surveillés avec attention :

- dépression respiratoire
- sédation
- somnolence
- nausée et vomissement
- constipation
- rétention urinaire

6.3.1 Morphine

Principal alcaloïde dérivé du pavot. La morphine est l'antalgique puissant de référence, agoniste des récepteurs opioïdes mu.

L'usage de la morphine n'est plus aujourd'hui réservé aux cas extrêmes ou aux soins palliatifs. Au contraire, son utilisation est requise dans toutes les situations où les antalgiques de niveau 2 sont insuffisants, à la condition que la cause de la douleur ait été bien identifiée.

Surtout utilisée lors des hospitalisations des patients, son utilisation à domicile est discutée dû au risque de dépendance ou de dissimuler une situation d'urgence (STA, ostéomyélites). Cependant elle permettrait de réduire les hospitalisations en soulageant la douleur de façon précoce.

En ville, la morphine est disponible par voie per os et va subir un effet de premier passage hépatique important. La dose devra être trois fois supérieure à celle utilisée par voie parentérale.

Son métabolisme est aussi dépendant du CYP 2D6. Elle se transforme en un puissant métabolite actif, la morphine-6-glucuronide. (70)

La morphine est disponible sous deux formes de sels :

- chlorhydrate de morphine : libération immédiate
- sulfate de morphine : libération prolongé

Figure 10 : Utilisation des morphiniques selon l'OMEDIT PACA CORSE

LES MORPHINIQUES : COMMENT LES UTILISER ?	
COMMENT PASSER DES ANTALGIQUES DE NIVEAU II AUX ANTALGIQUES DE NIVEAU III	
DOSES MAXIMALES NIVEAU II	
Codéine-paracétamol 30 mg/500 Dose quotidienne 180 mg 6cp	Tramadol Dose quotidienne per os 400 mg
↓ Si patient non calmé : passage aux niveaux III A titre indicatif (Adulte sans insuffisance rénale)	
MORPHINE LP	20 mg à 30 mg X2
MORPHINE (Dose de secours)	5 à 10 mg
Evaluation et ajustement quotidien	

Pour la voie orale la posologie usuelle est en moyenne de 60 mg/j per os pour 1 adulte en relais d'un palier 2.

Le traitement de fond se fait avec des formes à libération prolongée. Avec une prise possible toutes les 12h (ex 30 mg 2 fois par jour).

Des interdoses sont accessibles si la douleur se fait ressentir malgré la dose de fond: en général chez l'adulte 10 mg toutes les 4h.

Les interdoses de morphine à libération immédiate seront toujours possibles à titre de bolus et selon la règle de 1/6 à 1/10 de la dose quotidienne. En principe les interdoses sont disponibles toutes les heures si nécessaire, sans dépasser 6 interdoses par jour quels que soient les intervalles utilisés.

Les interdoses ne doivent pas dépasser 50% de la dose totale quotidienne.

Exemple : pour un patient sous 2 x 30 mg de forme à libération prolongée qui aura pris 4 interdoses de 10 mg de forme à libération immédiate, passer à 100 mg par jour, soit 2 fois 50 mg de forme à libération prolongée le lendemain

Passage de la voie orale à la voie parentérale, si :

- effets indésirables trop importants (dépression respiratoire, somnolence)
- tube digestif non fonctionnel

Tableau 4: Equivalence des doses de morphine selon la voie utilisée

Voie orale	Voie sous cutanée	Voie intraveineuse
1	1/2	1/3

La morphine est contre-indiquée chez les insuffisants respiratoires, chez les insuffisants hépatiques sévères, l'hypertension intracrânienne et l'épilepsie.

Son association avec des agonistes partiels aux récepteurs opioïdes (buprénorphine, nalbuphine) est contre-indiquée : son effet risque d'être alors diminué.

6.3.2 Apparentés morphiniques

Il s'agit de molécules apparentées à la morphine, dont le mécanisme d'action est proche : elles agissent plus ou moins sur les mêmes récepteurs.

Certaines sont plus puissantes comme l'oxycodone, l'hydromorphone et le fentanyl.

Leur utilisation ne fait pas partie des traitements recommandés pour la gestion de la douleur à domicile de même que la morphine. Chez les patients drépanocytaires il faut chercher à éviter l'utilisation des morphiniques en ambulatoire en raison des graves conséquences qu'elle peut comporter: un risque de surconsommation et de dépression respiratoire.

Soit dans le cadre d'un traitement autogéré pour des CVO installées, soit dans un contexte d'anticipation de la douleur.

Il peut en résulter une aggravation du processus vaso-occlusif et un retard à l'hospitalisation d'où des complications plus sévères.

Le deuxième cas peut conduire à un état de dépendance aux opioïdes consécutif à un usage inadapté de façon répétée ou s'il existe des troubles psychiques (syndrome dépressif, syndrome anxieux, troubles de la personnalité).

Le recours au palier III est un motif d'hospitalisation lorsque la douleur n'est pas soulagée par la prise d'antalgique d'opioïdes faibles à domicile. Leur association avec les antalgiques de palier I crée une synergie contre la douleur.

6.4 Co analgésiques

Pour soulager des douleurs résistantes ainsi que des douleurs neuropathiques, les patients peuvent avoir recours à une association avec des co analgésiques: antidépresseurs, antiépileptiques, corticoïdes, anxiolytiques, neuroleptiques, antispasmodiques.

Les co-antalgiques sont des médicaments qui, bien qu'ils ne soient pas des antalgiques sur le plan pharmacologique, sont utilisés pour accroître l'efficacité des antalgiques.

Les **corticoïdes** sont couramment utilisés pour des douleurs inflammatoires. Toutefois l'utilisation de corticoïdes chez les patients drépanocytaires est **contre-indiquée** en raison du risque important de déclenchement d'une CVO et de STA.

Les benzodiazépines sont à éviter en raison du risque d'hypoventilation que ces produits peuvent provoquer. En cas d'insomnie ou d'anxiété, l'utilisation d'antihistaminiques tels que l'hydroxyzine est préférable.

La gestion de la douleur est capitale pour le bien-être des patients. Leurs témoignages montrent bien la force de cette douleur, qui ne se voit pas et ne s'entend pas, et démontrent à quel point les professionnels de santé et notamment les pharmaciens doivent être attentifs à ces douleurs. Leur retentissement psychosocial est important, il est souvent sous-estimé. Cette maladie étant mal connue par la population générale, les patients sont souvent mal compris et discriminés. Une bonne prise en charge est un point clé à l'amélioration de leurs conditions de vie. Cela passe par l'apprentissage et la gestion des antalgiques, lors de séances d'ETP. Cette gestion et l'efficacité est propre à chaque patient. Certaines molécules seront plus efficaces que d'autres. Il peut être judicieux de créer une fiche douleur afin que chaque malade puisse avoir une identité antalgique à emporter sur soi et ainsi réduire la perte de temps lors de leur prise en charge.

II. Amélioration de la prise en charge des patients drépanocytaires : réalisation d'une étude des connaissances des patients, des pharmaciens d'officine et des médecins généralistes.

A. Etudes des connaissances des patients drépanocytaires

1- Objectifs

L'éducation thérapeutique des patients fait aujourd'hui partie des grands axes d'évolution du métier de professionnels de santé. En effet, avec la loi HPST (hôpital patient santé territoire) le pharmacien dispose de l'arsenal scientifique et juridique pour «participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement des patients». (71)

Une partie de l'enquête des connaissances des patients sur leur pathologie à été réalisée lors de ces séances d'ETP dirigées par deux infirmières de médecine interne à l'Oncopole de Toulouse.

Le but de cette étude est de prendre connaissance des acquis et des difficultés de ces patients concernant leur maladie, identifier leurs besoins et leurs attentes.

La finalité étant de permettre aux professionnels de santé d'améliorer la qualité de leur prise en charge.

2- Matériel et méthodes

L'étude réalisée est dite quantitative: enquête par questionnaires, administrés à un échantillon. Elle va permettre une analyse objective des données recueillies.

L'échantillon de patients correspond à une partie de patients drépanocytaires adhérents aux ETP menés par l'oncopole.

L'interrogation des patients à été faite via un questionnaire adapté, présenté en annexe.

Une partie des patients ont répondu directement au questionnaire à l'oncopole lors de séances d'ETP. L'autre partie de l'échantillon à été interrogée par téléphone.

Les patients ayant tous été contactés par moi même, on ne peut envisager un biais dû à une multiplicité des interlocuteurs.

Les personnes ayant répondu au questionnaire n'ont pas nécessairement répondu à toutes les questions. Le nombre de réponses exploitées pour chaque question sera précisé ultérieurement.

Tableau 5 : Collecte des réponses chez les patients adultes drépanocytaires

Echantillon	Nombres de personnes
Population interrogée	45
Nombre de participations	40
Refus de participation	0
Population sans réponse (injoignable)	5

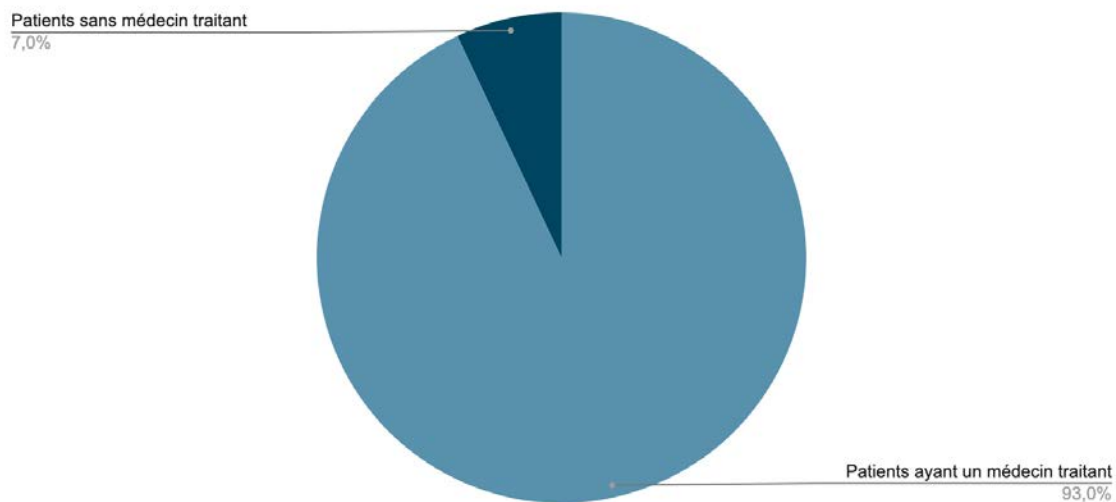
3- Résultats

3.1 Prise en charge médicale :

Nous souhaitons connaître le contexte dans lequel les patients se trouvent au niveau de leur prise en charge en ambulatoire : ont-ils régulièrement des visites chez un médecin traitant ? Sont-ils suivis dans une pharmacie habituelle, auquel cas ont-ils confiance en leurs pharmaciens et à l'équipe dédiée pour des conseils sur un éventuel traitement et conseil?

A la première question "avez vous un médecin traitant?" 100 % des patients ont répondu.

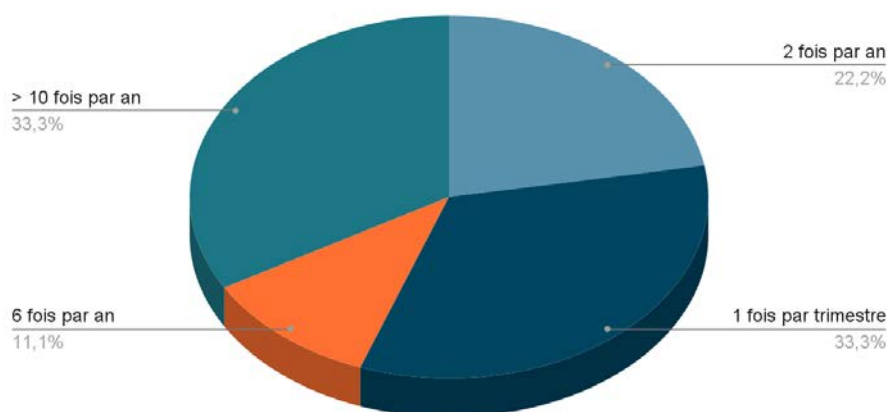
Graphique 1 : Proportion de patients ayant un médecin traitant



Sur les 40 patients ayant participé, 37 personnes soit 93 % sont suivies par un médecin traitant.

Concernant la fréquence de leur visite chez leur médecin généraliste, les réponses sont assez hétérogènes, avec une personne n'ayant pas répondu.

Graphique 2 : Fréquence des visites chez le médecin généraliste

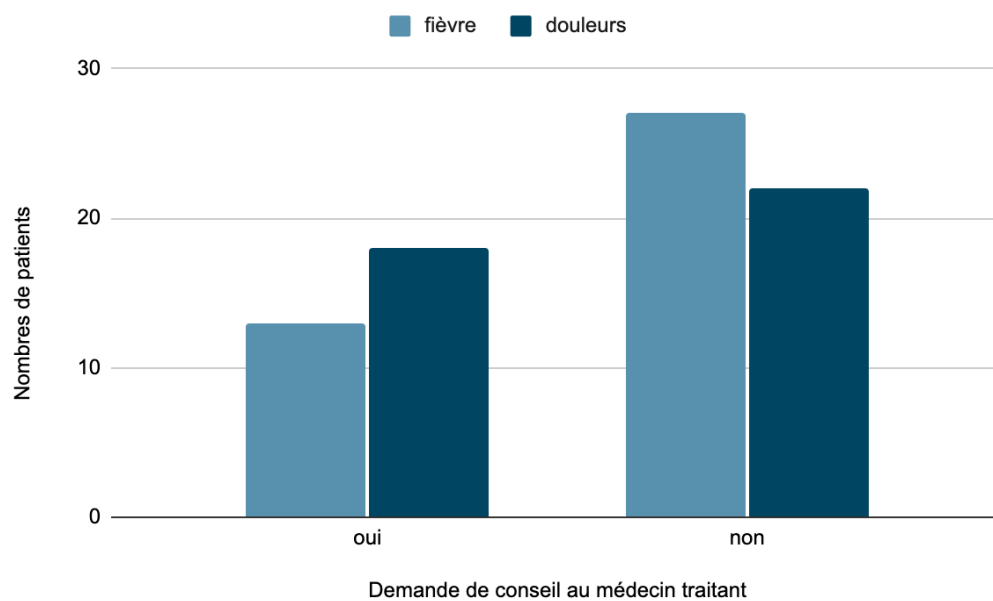


On peut remarquer que tous les patients ayant répondu vont chez leur médecin traitant plus d'une fois par an. Environ 50 % des patients se rendent chez le médecin traitant 2 à 4 fois par an. L'autre partie de l'échantillon, représentant un tiers des patients interrogés, effectue 6 à 10 visites par an.

Concernant la fréquence des visites nous pouvons nous demander si le motif concerne la drépanocytose ou tout autre motif médical.

Les deux questions suivantes nous apportent des informations capitales sur le rôle du médecin généraliste : "demandez vous conseil à votre médecin lors de fièvre? et lors de douleurs?".

Graphique 3 : Demande de conseils lors de fièvre ou douleurs à son médecin traitant



On peut constater que 67 % des patients ne demandent pas l'avis de leur médecin généraliste en cas de fièvre et 44,5 % en cas de douleurs.

Plusieurs hypothèses :

- le patient ne fait pas confiance au généraliste pour les questions concernant leur maladie génétique
- pas de professionnel joignable au moment où le problème se pose (nuit, week end)
- le patient s'adresse directement au spécialiste

- le patient souhaite se gérer seul

En ce qui concerne les visites en officine : 98 % des patients déclarent avoir une pharmacie habituelle avec un taux de réponse à 100 %.

Au sujet de la fréquence de leur visite en pharmacie, une personne n'a pas souhaité répondre à la question suivante : " je vais à la pharmacie tous les combien?". Le résultat sur 39 personnes étant de :

Tableau 6 : Fréquence des visites en pharmacie

Fréquence des visites	Pourcentage de l'échantillon
Plusieurs fois par mois	12 %
Une fois par mois	50 %
2 à 3 fois par an	38 %

3.2 Connaissance sur leur maladie

Tableau 7 : Résultats des connaissances issus du questionnaire patient

Intitulé		Pourcentage de l'échantillon
La drépanocytose est une maladie génétique ?	Oui	100 %
	Non	0 %
Je connais la forme de ma maladie ? (SC/ homozygote ...)	Oui	90 %
	Non	10 %
Quels sont les 3 symptômes majeurs de la drépanocytose ?	Anémie	80 %
	Infection	80 %
	CVO	80%

	HTAP	20%
	Oedème	0 %
Je sais ce qu'est une CVO ?	Oui	80%
	Si oui comment la repérer? (56 % de participation)	<ul style="list-style-type: none"> - Douleur cité à 100 % - Fatigue cité à 20 % - Anémie cité à 11 %
	Non	20 %
Quels sont les facteurs pouvant déclencher une crise ?	Manque de sommeil	80 %
	Stress	90 %
	Variation de température	100 %
	Infection	90%
	Manque d'hydratation	80 %
Je sais repérer les signes de gravité ?	Oui	90 %
	Si oui, lesquels? (participation à 45 %)	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs cité à 75 % - Intensité de la douleur: 13 % - Douleur thoracique : 25 % - Douleur musculaire : 13 % - Fièvre : 50 % - Difficulté à respirer : 13 %
	Non	10 %
Combien y a t il de paliers dans les médicaments antidouleurs ? (80 % de participation)	1	0 %
	2	30%
	3	70 %
Quels sont les médicaments anti douleurs que vous avez à domicile (70 % de participation)	<ul style="list-style-type: none"> - Paracétamol : cité par 85 % des patients - Acupan : 50 % - Kétoprofène : 15 % - Codéine : 10 % - Tramadol : 33 % - Actiskenan : 10 % 	
A quelle fréquence les prenez-vous ? (70 % de participation)	<ul style="list-style-type: none"> - 4 à 5 fois par 24 h cité à hauteur de 4 % - Plusieurs fois par mois : 50 % - En cas de crise : 30 % - Pas souvent : 16 % 	

J'utilise d'autres moyens pour me soulager ? (80 % de participation)	Sophrologie	3 %
	Relaxation	50 %
	Hypnose	0 %
	Homéopathie	20 %
	Phytothérapie	10 %
	Autre :	- Tapis d'acupuncture: 3 % - Micronutrition: 3 %

On constate que tous les patients sont conscients qu'il s'agit d'une maladie génétique héréditaire.

Seulement 10 % d'entre eux, représentant 4 patients, ne connaissent pas leur profil génétique et parmi eux 20 % ne savent pas ce qu'est une CVO. S'agit-il de patients hétérozygotes et ne souffrant pas particulièrement de cette complication ? Il aurait été intéressant de le savoir.

Pour les 80 % restants, les CVO riment bien avec douleur. La variation de température est bien acquise comme facteur de risque pour l'entièreté de l'échantillon. Le stress et les infections étant cités par 36/40 patients, ces complications semblent bien comprises.

Et enfin le manque de sommeil et d'hydratation compris par 32/40 malades, en sachant que l'hyperhydratation est une solution pour lutter contre les CVO. Cela pourrait donc être mentionné un peu plus souvent en ETP afin d'acquérir un automatisme sur une solution qui reste simple pour le patient.

On peut remarquer une faible participation pour les signes de gravité. La question étant ouverte et sans proposition, cela a pu freiner les patients incertains sur leur réponse adoptant un comportement d'évitement. Une lassitude des sondés peut également être envisageable.

Un rappel consciencieux doit être réalisé pour repérer les signes de gravité.

50 % des participants ayant compris l'importance d'une fièvre élevée et seulement 13 % des patients citent les difficultés respiratoires.

A la question : “Combien y a t il de paliers dans les médicaments antidouleurs ?”

20 % de l'échantillon n'a pas souhaité répondre. On peut s'interroger sur les raisons de cette abstention: est-elle liée à une absence de connaissance ? Le patient préférant s'abstenir que de répondre de façon aléatoire?

Les médicaments évoqués sont des médicaments utilisés pour les douleurs par excès de nociception. Aucun patient n'a mentionné de traitement contre des douleurs neuropathiques.

Le palier I reste majoritaire avec le paracétamol à 85 % et l'acupan cité à 50 %.

En troisième position, un palier II, le tramadol, cité à 33 %. Les patients en question ne précisent pas s' il s'agit d'une association avec le paracétamol ou du tramadol seul. Il faudra veiller à bien préciser qu'il faut bien différencier les deux afin de ne pas dépasser la dose quotidienne de paracétamol.

On constate que les recommandations semblent être assez bien suivies par les patients: les AINS sont très peu utilisés, la codéine semble moins prescrite que le tramadol. Par contre, on peut se poser la question de l'utilisation de morphine à domicile, est elle utilisée en première intention? est elle prescrite par le médecin traitant ou spécialiste ?

L'utilisation des antalgiques reste très hétérogène.

Cela peut être dû à la multitudes de prescripteurs possibles : médecin généraliste, urgentiste, médecin spécialiste...

Le médecin spécialiste référent va avoir une stratégie thérapeutique bien établie, qu'il va conseiller à l'ensemble de ses patients. Les multiples médecins généralistes peuvent prescrire des thérapeutiques différentes.

On peut aussi supposer que chaque patient utilise directement la molécule la plus efficace et la plus adaptée en première intention.

Une fiche patient antalgique est disponible en annexe 4, véritable carte d'identité pour le patient, elle peut être utile dans les situations d'urgence.

Les médecines alternatives restent une option complémentaire pour la gestion des douleurs chroniques. La relaxation, technique la plus utilisée, est évoquée par la moitié de l'échantillon.

L'homéopathie et la phytothérapie sont peu mentionnées, mais en ce qui concerne la phytothérapie, il est nécessaire de rappeler au patient d'informer le pharmacien de

leur maladie chronique afin de ne pas interagir avec un traitement médicamenteux éventuel.

Les patients ont été choisis au sein d'une liste de patients ayant accepté de participer aux différents ateliers, animés par les infirmières coordinatrices, pour constituer l'échantillon. Il est important de souligner la présence d'un biais méthodologique lié à leur adhérence aux ETP. Certains des patients ayant été interrogés à des stades différents, leurs connaissances sont donc hétérogènes. La base de leur pathologie semble comprise. Cependant, leurs questionnements se portaient essentiellement sur les différents traitements médicamenteux possibles. L'éducation thérapeutique doit permettre une amélioration de la compréhension des différentes solutions antalgiques, il pourrait être judicieux d'inclure le pharmacien dans cette étape indispensable.

B. Etudes des connaissances des pharmaciens d'officine

1- Objectif

Étant la première maladie génétique en France, le pharmacien d'officine est amené à rencontrer des patients atteints de drépanocytose au cours de leur carrière. Durant notre cursus, la maladie est rapidement évoquée.

Nous ne connaissons ni les complications aiguës, ni celles qualifiées de chroniques. Par conséquent, il est difficile de comprendre la prise en charge thérapeutique sans apprentissage autour de ces pathologies dans le cadre de formations continues.

Nous allons tester les connaissances des pharmaciens issus de l'échantillon patient. Le but est de prendre conscience de difficultés ou d'interrogations potentielles afin de

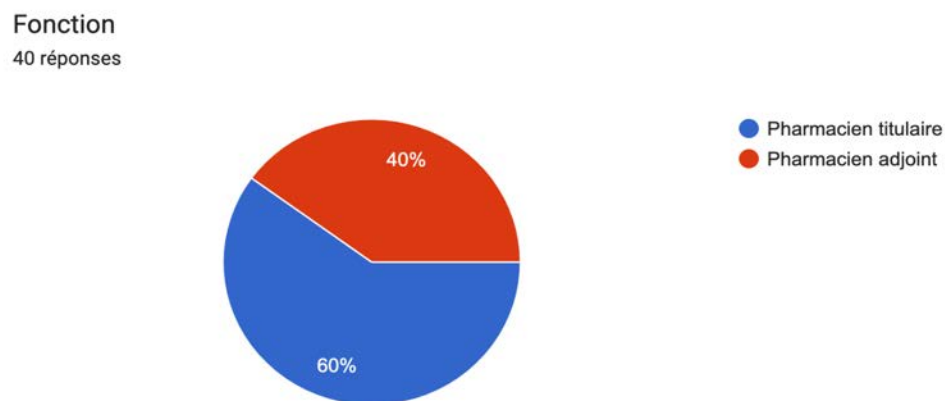
pouvoir établir une aide à la prise en charge de ces patients, sous la forme d'une fiche destinée aux professionnels de santé.

2- Matériel et méthodes

Afin de faciliter les récoltes et la diffusion des données dans la région toulousaine, le questionnaire destiné aux pharmaciens à été élaboré via un gform, envoyé par messagerie électronique.

Les personnes ayant répondu au questionnaire n'ont pas nécessairement répondu à toutes les questions. Le nombre de réponses exploitées pour chaque question sera précisé ultérieurement.

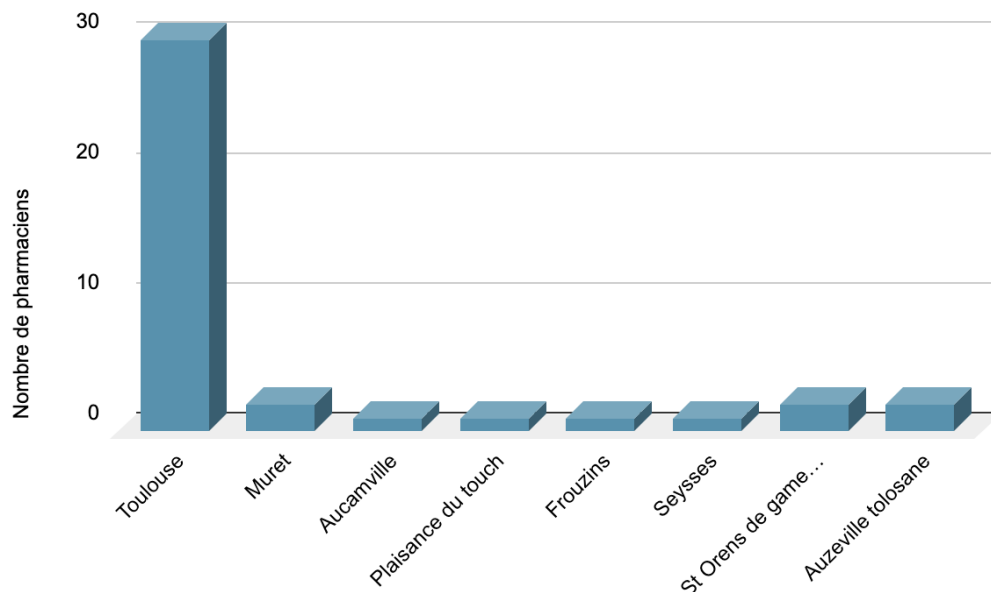
Graphique 4 : Echantillon de pharmacien



L'échantillon est constitué de 40 pharmaciens : 60 % étant des pharmaciens titulaires.

La démographie reste assez concentrée avec 75 % de pharmaciens exerçant à Toulouse. Le reste des interrogés se situent au niveau de la périphérie proche toulousaine.

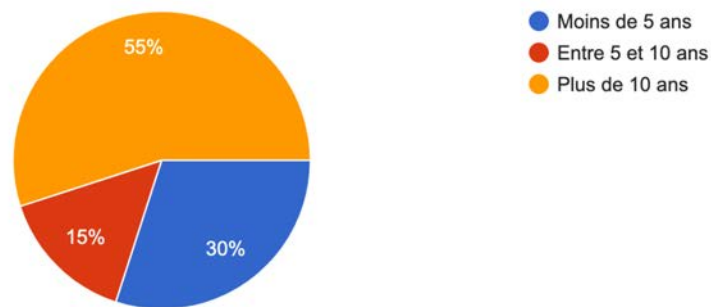
Graphique 5 : démographie des pharmaciens participants



3- Evaluation pré intervention

Graphique 6 : Temps d'exercice de l'échantillon

Depuis combien de temps exercez vous ?
40 réponses

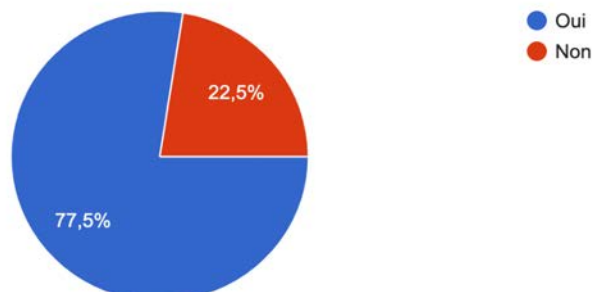


Il faut noter que les pharmaciens titulaires représentent les 55 % exerçant depuis plus de 10 ans, ainsi qu'une petite partie des 15 % exerçant depuis au moins 5 ans.

Graphique 7 : Proportion de pharmacien formé aux cours de leurs études

Avez vous eu une formation sur la drépanocytose au cours de vos études ?

40 réponses



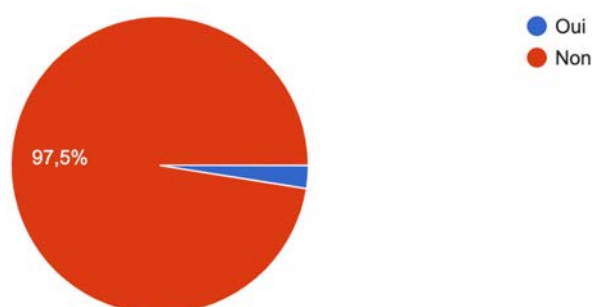
Une grande majorité de l'échantillon a été formée à la drépanocytose au cours du cursus universitaire.

Cependant on peut envisager un biais de mémorisation pour les 22,5 % de réponses négatives.

Graphique 8 : Proportion de pharmacien formé au cours de leur exercice professionnel

Avez vous eu une formation sur la drépanocytose une fois en poste ?

40 réponses

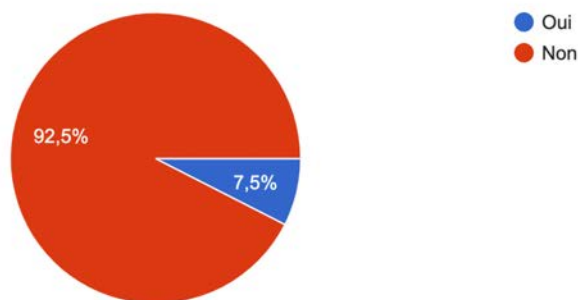


Seulement un pharmacien déclare avoir eu une formation au cours de sa pratique officinale. Il aurait été intéressant de savoir s'il s'agissait de formation continue de type DPC ou bien d'une auto formation à la suite de la prise en charge d'un patient drépanocytaire.

Il est étonnant de noter que malgré la formation, le pharmacien ne se sent pas à l'aise lors de la prise en charge de son patient, tout comme les 92 % restants de l'échantillon.

Graphique 9 : Proportion de pharmaciens confiant dans la prise en charge des patients drépanocytaires

Vous sentez vous à l'aise/ confiant lors de la prise en charge d'un patient drépanocytaire ?
40 réponses



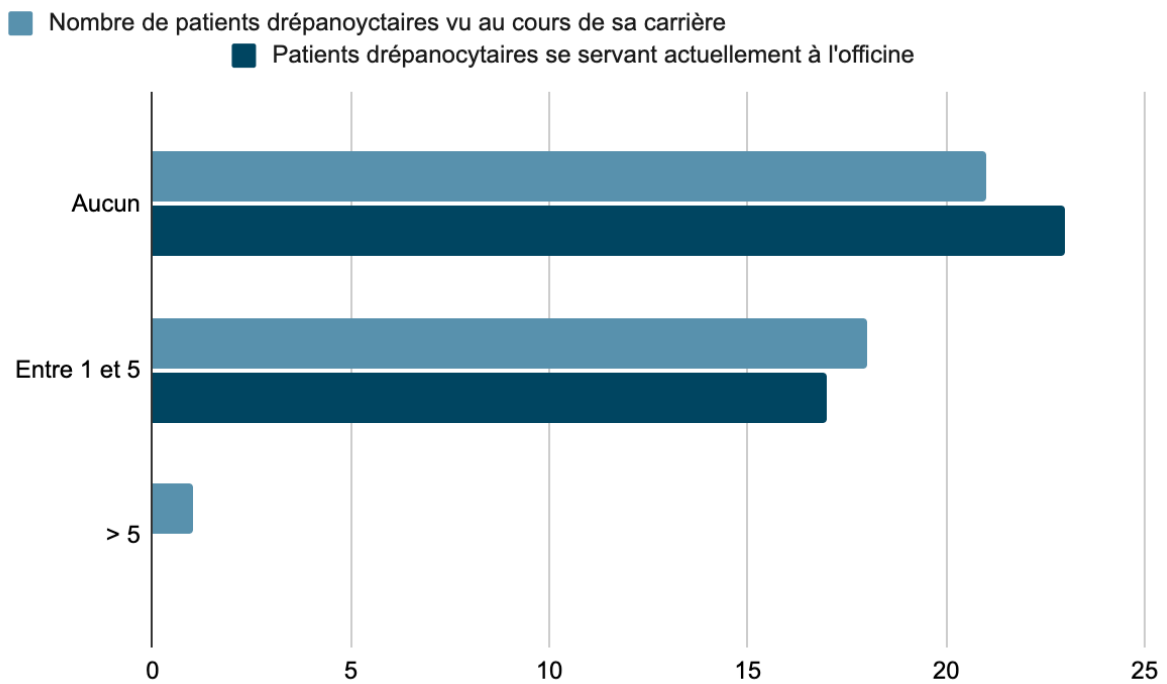
Exclusivement 7,5% correspondant à 3 pharmaciens font preuve d'assurance pour l'accompagnement de ces patients.

Cette confiance dans leur prise en charge ne semble pas dépendre de la quantité de patients drépanocytaires présents dans leur patientèle.

Les 3 pharmaciens ayant répondu favorablement ayant entre 1 et 5 patients drépanocytaires se servant dans leur lieu d'exercice.

Seulement un pharmacien exerçant depuis plus de 10 ans affirme avoir vu plus de 5 malades au cours de sa carrière.

Graphique 10 : Proportion de patients drépanocytaires à l'officine



On remarque qu'un pharmacien sur deux ne sait pas qu'un patient drépanocytaire vient se servir actuellement au sein de l'officine.

Plusieurs explications sont possibles:

- le patient n'a pas de traitement spécifique à la maladie
- le patient se sert dans plusieurs officines
- le pharmacien n'est pas à jour sur les recommandations de la pathologie

Tableaux 8 : Le patients à l'officine

Intitulé		Pourcentage de l'échantillon
A quelle fréquence viennent ces patients ? (participation à 80 %)	Plusieurs fois/semaine	0 %
	Une fois/semaine	0 %
	Une fois/mois	66 %
	Moins d'une fois/mois	34 %
Savez-vous s'ils vont également dans d'autres pharmacies ? (participation à 90%)	Oui	0 %
	Non	100 %
Les patients drépanocytaires viennent dans votre officine pour : (50 % de participation)	Délivrance	86 %
	Délivrance + conseils	14 %
Les patients se plaignent-ils régulièrement de la pénibilité de leur maladie et de ses conséquences ? (50 % de participation)	Oui	14 %
	Non	86 %
Lors des crises douloureuses, les patients vous demandent-ils votre avis sur la prise d'antidouleurs? (50 % de participation)	Oui	14 %
	Si oui que leur conseillez vous ? (une seule participation)	- paracétamol
	Non	86 %
Quels conseils leur donnez-vous pour leur vie quotidienne? (18 % de participation)		<ul style="list-style-type: none"> - Eviter les trop grosses variations de température - Boire, bonne hygiène, fromages pasteurisés, éviter tout risques

		d'infections - D'avoir une bonne hygiène de vie sur le sommeil, l'alimentation, veiller à ne pas se déshydrater, éviter de s'exposer au froid
Les patients ayant des ulcères cutanés viennent-ils vous voir pour des conseils dermocosmétiques? (50 % de participation)	Oui	14 %
	Non	86 %

Globalement on remarque une fréquence mensuelle des visites pour plus de $\frac{2}{3}$ de l'échantillon. Hors les professionnels ne savent pas si les patients se rendent également dans d'autres pharmacies.

En revanche, les visites mensuelles semblent être pour la simple délivrance ainsi que pour le renouvellement de leur traitement pour 86 % des cas. On constate que la demande de conseils associés reste faible de même que toutes formes de dialogue concernant leur pathologie : pour 86 % des pharmaciens, les patients ne se plaignent pas de leur maladie et se gèrent seuls lors des crises de douleurs.

Un pharmacien se confiant "ils sont très encadrés par l'hôpital, on ne donne que très peu de conseils (voire jamais). Les patients ne viennent que pour récupérer leurs médicaments".

Les autres participants de l'échantillon semblent connaître une partie des recommandations pour la vie quotidienne à savoir :

- éviter les grandes variations de températures
- bonne hygiène de vie : éviter la déshydratation, les sources d'infections

Nous reviendrons sur l'ensemble des conseils à donner sur la fiche pharmacien.

Tableaux 9 : Pratique officinale

Intitulé		Pourcentage de l'échantillon
Faites vous la promotion de la mise à jour de leur statut vaccinal ? (50 % de participation)	Oui	29 %
	Non	71 %
Veillez vous à l'observance de leur traitement de fond (exemple SIKLOS : hydroxycarbamide) ? (50 % de participation)	Oui	57 %
	Non	43 %
Vérifiez vous le suivi biologique du patient sous hydroxycarbamide (SIKLOS)? (50 % de participation)	Oui	0 %
	Non	100 %
Pour les femmes jeunes, sous hydroxyurée, faites vous la vérification et la promotion d'une contraception ? (50 % de participation)	Oui	0 %
	Non	100 %

En ce qui concerne la prise en charge pharmaceutique des spécificités et complications de la pathologie, on remarque une ignorance sur le suivi et la surveillance nécessaire lié aux complications et au traitement spécifique tel que le SIKLOS.

Le pharmacien est un acteur de plus en plus sollicité pour améliorer la couverture vaccinale. Les personnes atteintes de drépanocytose ont un risque infectieux important. Il est donc primordial d'accorder une attention particulière à la mise à jour de leur statut vaccinal. Ici seulement 29 % de l'échantillon déclare participer à la promotion et à l'importance de la vaccination.

Les pharmaciens d'officine sont désormais autorisés à prescrire et à administrer les vaccins du calendrier vaccinal aux personnes de onze ans et plus.(71) Cette valorisation va permettre une stratégie de prévention ambitieuse, et je l'espère efficace.

En revanche, l'observance reste une mission classique de notre rôle et 57 % assurent y veiller dans le cas d'un traitement sous hydroxyurée.

Aucun pharmacien ne vérifie les données biologiques avant la délivrance de SIKLOS. Tout comme la clozapine, l'hydroxyurée a une toxicité hématologique. Dans ce cas, le pharmacien ne doit pas délivrer le traitement et doit informer le prescripteur.

La prise concomitante d'un moyen contraceptif pour les femmes en âge de procréer doit être vérifiée et encouragée. On constate qu'aucun pharmacien ne semble conscient du risque pour la patiente en cas de grossesse inopinée. Par ailleurs, en cas de désir d'enfant, le SIKLOS doit être arrêté, dans la mesure du possible, 3 à 6 mois avant la grossesse.

Au comptoir, lorsque le pharmacien entend parler d'un projet de grossesse chez un couple à risque et/ou un couple ayant déjà eu un enfant atteint de drépanocytose, celui-ci se doit de les orienter vers un conseil génétique pratiqué par des médecins et des psychologues.

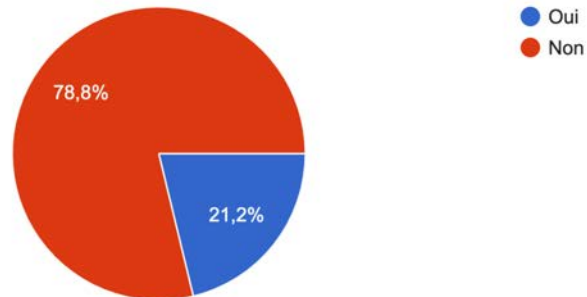
Avec toutes ces données, on remarque un dysfonctionnement dans la pratique officinale recommandée.

Afin de comprendre le manque de confiance et d'application des pharmaciens, nous allons évaluer quelques connaissances nécessaires au comptoir.

Graphique 11 : Connaissance du SIKLOS à l'officine

Connaissez vous le traitement de la drépanocytose : hydroxycarbamide (SIKLOS) ?

33 réponses



Parmi les pharmaciens constituant l'échantillon de l'étude, plus des $\frac{3}{4}$ ne sont pas au courant de l'existence du SIKLOS et de son utilisation.

Or, le principe actif qu'est l'hydroxyurée est disponible sur le marché sous différentes spécialités et pour d'autres indications (exemple : HYDREA et la leucémie myéloïde chronique ...).

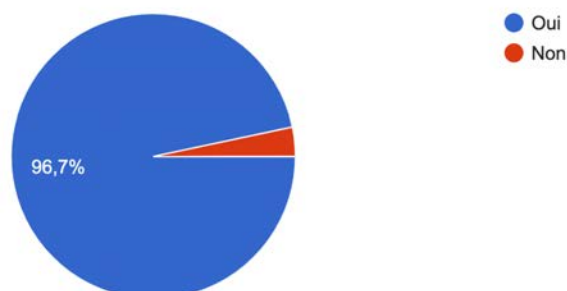
Seul le SIKLOS a obtenu une AMM pour la drépanocytose et il aurait été intéressant de savoir s'il n'y aurait pas une confusion avec les autres spécialités.

Par conséquent, les questions concernant le SIKLOS auront un biais cognitif. On suppose que certaines réponses seront purement déductives à la question.

Graphique 12 : Proportion de pharmacien connaissant la nécessité d'un suivi biologique sous SIKLOS

Le traitement par hydroxycarbamide nécessite-t-il un suivi biologique ?

30 réponses

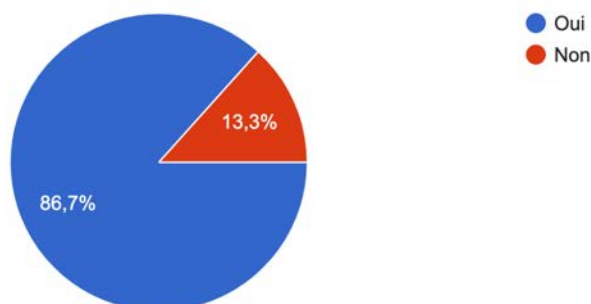


Sur la trentaine de réponse à cette question, uniquement un pharmacien ne semble pas au courant de la nécessité d'un suivi biologique sous SIKLOS. Hors les $\frac{3}{4}$ de l'échantillon ne connaissent pas le traitement, il est probable que les réponses à cette question aient été faites par déduction du à la formulation de la question. Il faudra donc leur rappeler la toxicité hématologique de ce médicament. La délivrance doit être conditionnée.

Graphique 13 : Proportion de pharmacien connaissant la nécessité d'une contraception sous SIKLOS

Les patientes sous hydroxyurée doivent avoir une contraception concomitante ?

30 réponses



Ici 4 pharmaciens affirment qu'une contraception n'est pas obligatoire sous ce traitement.

Contrairement à la famille des isotrétinoïne pour les femmes souffrant d'acné, la contraception n'est pas une contrainte absolument nécessaire pour la délivrance de SIKLOS.

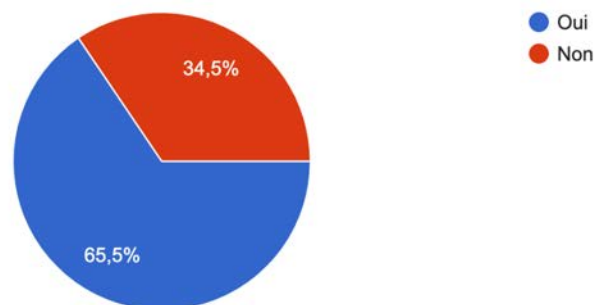
Cependant le médicament doit être interrompu au cours de la grossesse. L'absence d'une contraception reste un risque non négligeable pour la maman ainsi que pour le potentiel fœtus.

Le pharmacien peut également rappeler le lien existant entre l'augmentation du risque de CVO et la grossesse.

Graphique 14 : Proportion de pharmacien connaissant le risque d'ulcère cutané.

Les patients drépanocytaires sont à risque d'ulcères cutanées ?

29 réponses

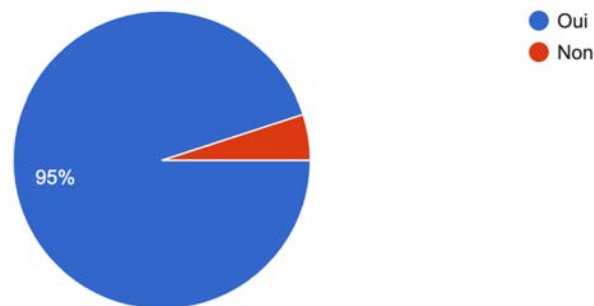


Le risque d'ulcère cutané pour ces patients peut requérir des soins préventifs et curatifs. Le pharmacien est un des acteurs disponibles et compétents en dermocosmétique. Il doit par conséquent connaître cette complication de plus en plus courante au fil de la vie du patient. On note qu'au moins $\frac{1}{3}$ des répondants ont répondu négativement à cette question.

Graphique 15 : Pourcentage de pharmacien souhaitant se mettre à jour sur les recommandations de prise en charge

Souhaiteriez-vous une fiche récapitulative sur la prise en charge de la pathologie ? (Selon les recommandations nationales)

40 réponses



Seulement deux personnes ne paraissent pas intéressées pour avoir une fiche afin d'améliorer leurs connaissances et leur prise en charge de la maladie.

Je remarque qu'il s'agit, pour la première personne, d'une pharmacienne n'ayant pas conscience d'avoir un patient drépanocytaire et qui n'a pas souhaité répondre à la partie évaluation des connaissances.

En ce qui concerne la deuxième réponse négative, le pharmacien semble intervenir auprès de son patient pour lui conseiller du paracétamol en cas de crise douloureuse mais ne donne aucun autre conseil. Les questions concernant sa pratique officinale sont également toutes négatives et il n'a pas non plus souhaité répondre à la partie évaluation des connaissances.

L'enseignement de la drépanocytose occupe une place très limitée dans les programmes des écoles de santé en général, c'est le cas en faculté de pharmacie.

Le professionnel doit se mettre à jour lors de l'intégration d'un patient drépanocytaire dans sa patientèle. Certains traitements et complications doivent être bien encadrés et compris afin d'appuyer le malade correctement.

La réalisation d'une fiche récapitulative de cette pathologie a pour but de remettre à niveau les professionnels de santé sur la base de la prise en charge.

4- Evaluation post intervention

Grâce à l'analyse des réponses des professionnels de santé, j'ai pu élaborer une fiche reprenant les points d'interrogations majeurs pour une prise en charge adéquate des patients drépanocytaires.

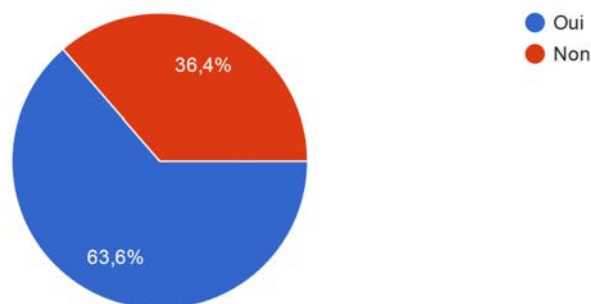
J'ai pu ainsi envoyer cette fiche à l'ensemble des participants en leur demandant de répondre de nouveau au gform.

Malheureusement, malgré de multiples relances, je n'ai eu qu'une faible participation pour cette deuxième étude : seulement 11 pharmaciens sur 40, représentant 27,5 % de participation par rapport à l'échantillon mère des pharmaciens, ont pris le temps de lire cette fiche et de répondre au questionnaire.

L'objectif étant de comparer les réponses avant et après cette mise à jour, nous aurons un biais d'échantillonnage à prendre en compte pour cette nouvelle analyse.

Graphique 16: pourcentage de pharmaciens connaissant le SIKLOS en post intervention

Connaissez vous le traitement de la drépanocytose : hydroxycarbamide (SIKLOS) ?
11 réponses



On remarque que pour cette question, 4 pharmaciens continuent d'affirmer ne pas connaître cette spécialité.

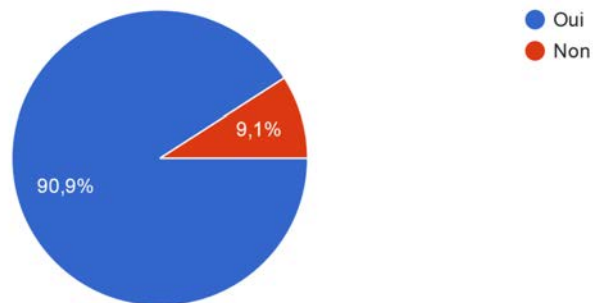
Ces personnes, peuvent estimer ne pas être en possibilité de répondre par l'affirmative, juste en ayant lu une fiche récapitulative de la pathologie.

En revanche, l'ensemble des contraintes du traitement semble bien compris.

Graphique 17: Pourcentage de pharmaciens ayant connaissance du devoir de suivi biologique sous SIKLOS en post intervention

Le traitement par hydroxycarbamide nécessite-t-il un suivi biologique ?

11 réponses



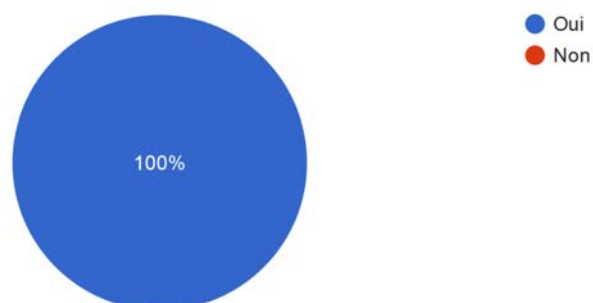
90 % de l'échantillon ont bien compris la nécessité du suivi biologique. La vérification des prises de sang est nécessaire toutes les deux semaines durant les deux premiers mois.

Malgré la surveillance du médecin référent, la connaissance de cet examen biologique est essentielle pour le patient. Le pharmacien est le dernier acteur avant la prise du médicament, il doit donc vérifier l'absence de contre indications.

Graphique 18: Pourcentage de pharmaciens ayant connaissance du besoin contraceptif sous SIKLOS en post intervention.

Les patientes sous hydroxyurée doivent avoir une contraception concomitante ?

11 réponses

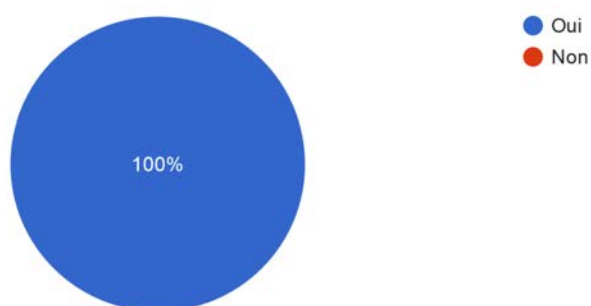


L'entièreté de l'échantillon a intégré la nécessité d'une contraception pour les femmes en âge de procréer.

Graphique 19: Proportion de pharmaciens et connaissance de la douleur

Les patients drépanocytaires se plaignent souvent de crises algiques ?

11 réponses



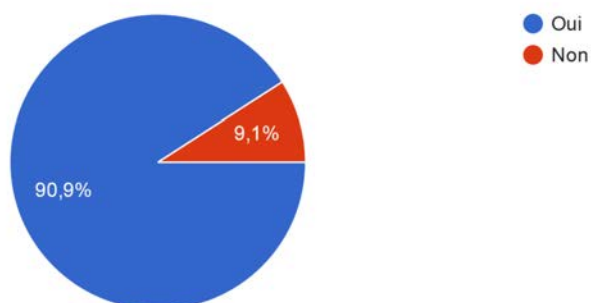
La crise de douleur est un des événements les plus fréquemment observés chez les patients. Le pharmacien doit pouvoir proposer son aide pour la gestion de la douleur. Un entretien pourrait être réalisé à l'officine pour l'établissement d'un plan de prise antalgique en anticipation des crises avec le patient.

Ici, tous les pharmaciens ont pris connaissance de cette complication aiguë. On espère donc que chaque professionnel aura la conscience d'entreprendre une discussion avec chaque malade.

Graphique 20: Pourcentage de pharmaciens ayant compris l'absence d'indication des morphiniques à domicile

Une prescription de morphiniques doit elle vous faire discuter avec le patient ?

11 réponses



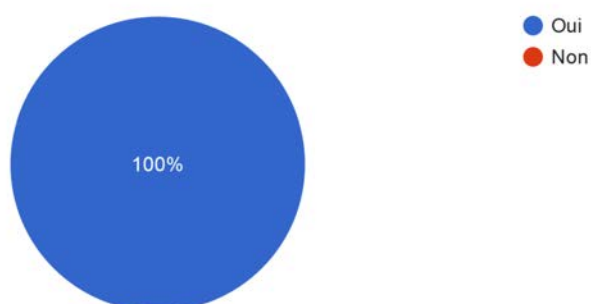
Pour cette question, un seul pharmacien a répondu qu'il n'engagerait pas de conversation avec le patient sur sa consommation de morphiniques.

En revanche, une ordonnance d'antalgique de classe III peut avoir une tout autre indication, le dialogue reste à établir afin d'évaluer le bénéfice pour le patient et limiter les contre-indications.

Graphique 21: Pharmaciens et promotion de la vaccination

Une promotion de la mise à jour du statut vaccinal est recommandé.

11 réponses



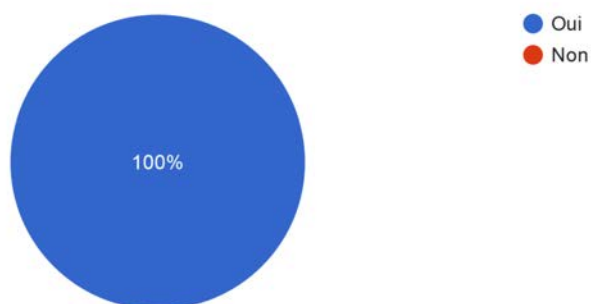
Chaque professionnel répondant a bien compris le rôle de la vaccination en prévention du risque infectieux. De plus, avec les nouvelles missions, le pharmacien

va pouvoir prescrire et réaliser la vaccination du calendrier officiel et jouera donc une influence capitale pour le patient.

Graphique 22: Pourcentage de pharmaciens ayant compris le risque d'ulcère cutané

Les patients drépanocytaires sont à risque d'ulcères cutanées ?

11 réponses



La complication cutanée à été assimilée par l'ensemble de l'échantillon.

Tableau 11 : Comparaison des connaissances pré/post intervention

Intitulé	Avant	Après
Connaissance du SIKLOS à l'officine	21 %	63%
Connaissance du suivi biologique sous SIKLOS	96 % (probable biais de réponse)	90 %
Connaissance du besoin contraceptif sous SIKLOS	86 %	100 %
Connaissance sur la nécessité d'une vaccination à jour	26 %	100%

Connaissance du risque d'ulcère cutanée	66 %	100 %
---	------	-------

Le fait de ne pas ou de mal connaître la pathologie entraîne un défaut d'information lors de la délivrance des médicaments, et peut donc influencer sur le degré de confiance du patient à l'égard de son traitement.

On note une amélioration significative des connaissances générales sur la prise en charge suite à la lecture de la fiche récapitulative.

Par conséquent, ces professionnels de santé seront donc plus à l'aise pour envisager un dialogue avec leurs patients drépanocytaires.

Le plus important sera d'évaluer l'observance. Une mauvaise observance accroît sensiblement l'importance des complications médicales et psychosociales, entraînant notamment des modifications de posologie des prescriptions en fonction de la clinique, des hospitalisations plus fréquentes, des soins d'urgence, etc.

Les traitements des crises comme les antalgiques et les anti-inflammatoires comportent de nombreux effets indésirables. Il est important de continuer de l'aborder avec les patients venant chaque mois chercher uniquement les traitements de crises sans prendre les traitements de fond. Les médicaments visant à soulager les crises étant les plus fréquemment vus et pris.

C. Etude de la prise en charge médicale en ville par les médecins généralistes

1- Objectifs

La drépanocytose n'est plus une maladie rare suivie exclusivement par des spécialistes. Tout praticien, quelle que soit sa spécialité, peut être amené à suivre un patient atteint de drépanocytose, sans avoir toujours reçu une formation appropriée. Les médecins généralistes doivent jouer un rôle primordial dans la prise en charge de la drépanocytose. Ils contribuent à la pérennité des soins et peuvent dépister les complications potentiellement sévères.

Il existe peu de publications traitant du rôle des soins primaires dans les maladies rares mais il est établi que le médecin généraliste est un acteur essentiel dans le suivi de patients atteints de maladie chronique de par son approche globale du patient.

Cette étude a pour but de quantifier le pourcentage de pratiques inadaptées en médecine générale dans la prise en charge de la drépanocytose.

Mais également d'évaluer les besoins en formation des médecins généralistes, de comprendre leur place dans la prise en charge de la drépanocytose et enfin de proposer une fiche pratique adaptée à la médecine générale pouvant aider à leur prise en charge.

2- Matériel et méthodes

L'évaluation de la prise en charge des patients drépanocytaires par les médecins généralistes a consisté en une enquête par questionnaire rédigé sur gform. (voir annexes)

La population de médecin généraliste concernée par cette étude correspond aux médecins généralistes inscrits sur la partie information du questionnaire remplis par l'échantillon de patients.

Malgré les multiples relances, seulement 5 réponses ont été récoltées sur la quarantaine de médecins contactés. Ce qui fait une participation de 13 %.

Cette non participation peut être interprétée de multiples façons:

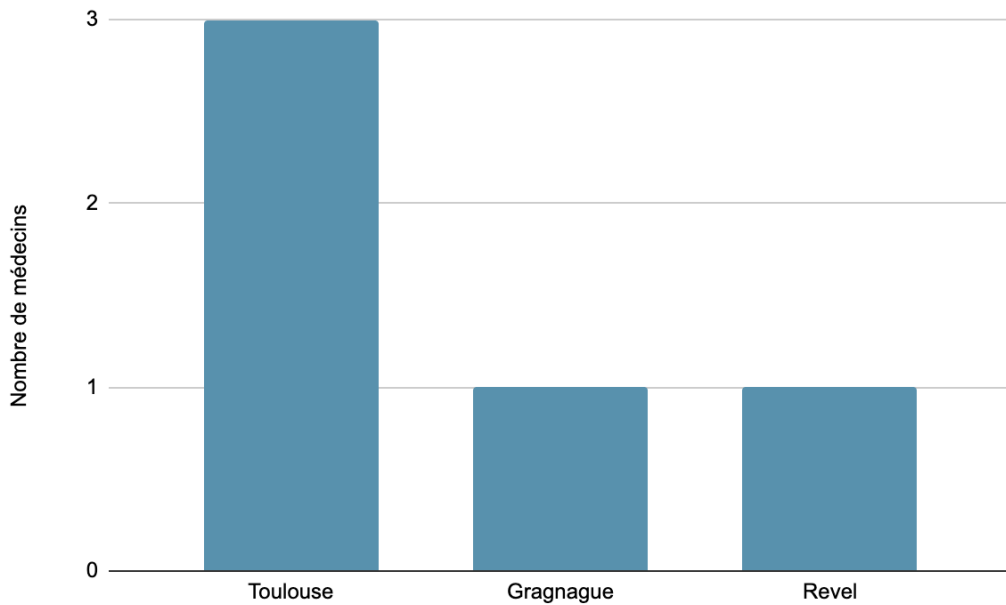
- manque de temps des médecins généralistes
- mail perdu dans la masse reçue
- pas de secrétariat pour certains donc difficulté à les joindre
- pas d'intérêt pour l'étude
- absence de connaissance sur le sujet

Il y aura forcément un biais de non réponse, les interprétations des questions seront basées sur un tout petit échantillon.

Le biais de mémorisation est aussi à prendre en compte du fait de la rareté des consultations avec des patients drépanocytaires.

3- Évaluation pré intervention

Graphique 23: Répartition géographique de l'échantillon de médecins traitants



L'ensemble des médecins contactés étant de la région toulousaine, l'échantillon de répondant correspond à une zone géographique restreinte, 60 % étant concentrés dans la ville de Toulouse.

Graphique 24 : Statut des médecins participants

Quel est votre statut ?

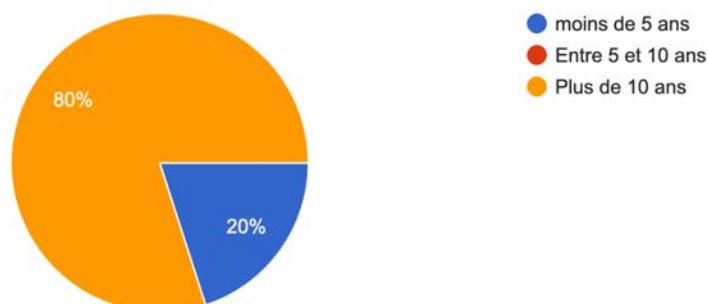
5 réponses



Graphique 25 : Durée d'exercice des médecins participants

Depuis combien de temps exercez-vous ?

5 réponses



L'ensemble du petit échantillon est titulaire. Ils exercent depuis plus de 10 ans pour quatre d'entre eux. Seulement un participant exerce depuis moins de 5 ans.

Nous verrons si le temps d'exercice a une influence sur les connaissances et la prise en charge de cette maladie rare.

Tableau 10 : Le patient et les consultations au cabinet médical

Intitulé		Pourcentage de l'échantillon
Combien de patients drépanocytaires suivez-vous dans votre lieu d'exercice ?	1	100 %
Les voyez-vous souvent en consultation ? (60 % de participation)	Oui	33 %
	Non	67 %
A quelle fréquence ? (60 % de participation)	1 fois/semaine	0 %
	1 fois/mois	0 %
	quelques fois/an	67 %
	moins d'une fois/an	33 %

Leur donnez-vous également des conseils par téléphone ? (60 % de participation)	Oui	0 %
	Non	100 %
Viennent-ils en consultation pour : (60 % de participation)	Suivi préventif de la maladie	0 %
	Complication de leur maladie (douleur, fièvre)	0 %
	Autre	100 %

Leur patientèle est constituée d'un seul patient drépanocytaire.

Deux tiers des médecins affirment que ces patients ne viennent pas souvent en consultation : de quelques fois par an pour 67 % d'entre eux à moins d'une fois par an pour 33 %.

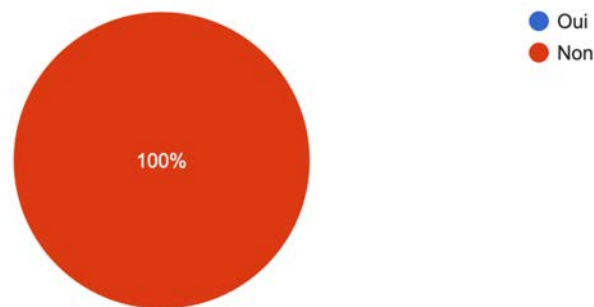
Les motifs de consultations ne concernent pas leur maladie pour l'entièreté des médecins de l'échantillon.

On peut en déduire que le médecin généraliste ne semble pas être un acteur vers lequel se tourne le drépanocytaire pour la prise en charge de sa maladie.

Il est donc intéressant de faire un état des lieux des connaissances des médecins traitants de ces patients et ainsi voir la qualité de la prise en charge du généraliste pour une maladie rare.

Graphique 26 : Pourcentage de médecin confiant pour la prise en charge de drépanocytose

Vous sentiriez vous à l'aise/ confiant lors de la prise en charge d'un patient drépanocytaire ?
5 réponses



On s'aperçoit que 100 % des médecins ne sont pas à l'aise pour leur prise en charge.

A la question « Vers quels acteurs redirigez-vous les patients si besoin ? » les réponses citées sont :

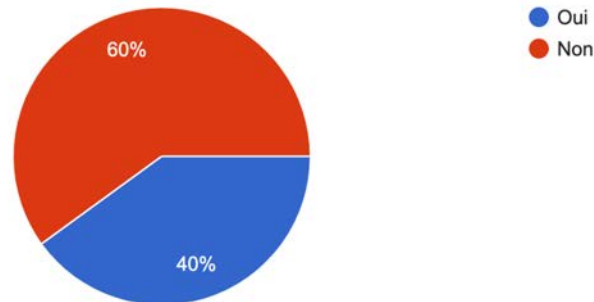
- hématologue : 60 %
- médecine interne : 20 %
- service des maladies infectieuse : 20 %
- médecin spécialiste : 20 %

« Que pouvez-vous leur conseiller ou leur prescrire contre la douleur ? » L'entièreté de l'échantillon envisagerait de conseiller l'utilisation de palier I avec du paracétamol en cas de douleur. Un autre médecin a également mentionné l'acupan.

Graphique 27 : pourcentage de médecins redirigeant leur patient fébrile aux urgences

Envoyez-vous le patient aux urgences en cas de fièvre?

5 réponses

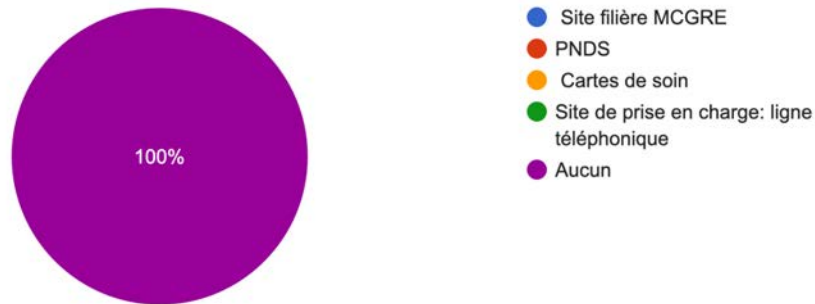


En cas de fièvre, 60 % de l'échantillon n'envoie pas son patient aux urgences. En revanche, 2 médecins leur demandent de s'adresser aux services des urgences . Un seul des deux précisant pour une température de 38,5 °C.

Dans le cadre de la présence de douleurs, de râles crépitants et sans fièvre, la question de l'absence de caractère d'urgence semble unanime. Il est important de rappeler que malgré l'absence de caractère fébrile, la présence de douleurs et de râles crépitants peut évoquer un STA. Il faudra donc à minima engager une exploration plus poussée afin de ne pas passer à côté d'une situation pouvant dégénérer.

Graphique 28 : Connaissance des différents référentiels par les médecins généralistes

Connaissez-vous les différents référentiels ? cochez ceux que vous connaissez
5 réponses

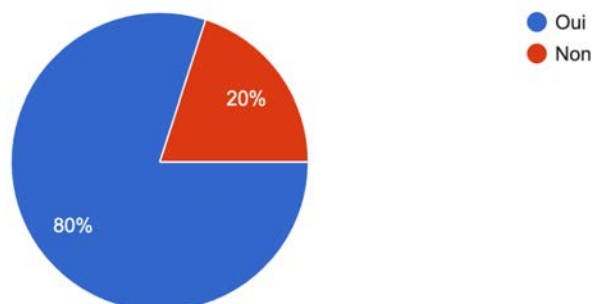


Connaître les sites référentiels de la maladie peut aiguiller le professionnel de santé et les aider pour leur prise en charge.

Ici il est flagrant qu'aucun médecin traitant de l'échantillon ne connaît un référentiel pour la drépanocytose.

Graphique 29 : Pourcentage de généralistes souhaitant se mettre à jour sur les recommandations de prise en charge

Souhaitez-vous une fiche récapitulative sur la pathologie et ses traitements contenant les recommandations nationales ?
5 réponses



Enfin, seul un médecin ne souhaite pas obtenir la fiche contenant les nouvelles recommandations. Ce dernier reçoit son patient moins d'une fois par an pour des

infections bénignes ou tout autre question de médecine générale. Il déclare ne pas participer au suivi de sa maladie génétique et ne se sent pas concerné.

La faible participation à l'étude peut révéler un manque d'intérêt pour la pathologie. On peut également admettre que ces praticiens, souvent déjà débordés dans leur pratique quotidienne, estiment ne pas avoir de temps supplémentaire à investir pour prendre le temps de se former au bénéfice d'un nombre restreint de patients.

Pour résumer, la prise en charge des patients drépanocytaires est hospitalière, organisée par le médecin spécialiste. Le médecin généraliste ne participe que très peu à cette prise en charge.

Mais devant l'augmentation significative du nombre de patients, il est très probable qu'à l'avenir le médecin généraliste soit confronté plus fréquemment à cette pathologie. De même il est également important de développer le lien ville hôpital pour favoriser une meilleure prise en charge interdisciplinaire des patients.

Avoir une connaissance parfaite ne semble pas adaptée du fait du temps nécessaire à acquérir, c'est pourquoi la réalisation d'une fiche récapitulative va permettre de guider les praticiens de médecine générale dans leur prise en charge.

4- Evaluation post intervention

Seulement deux médecins sur les cinq sollicités ont bien voulu répondre au questionnaire à la suite de l'envoi de la fiche. Ce qui représente 40 % de l'échantillon mère.

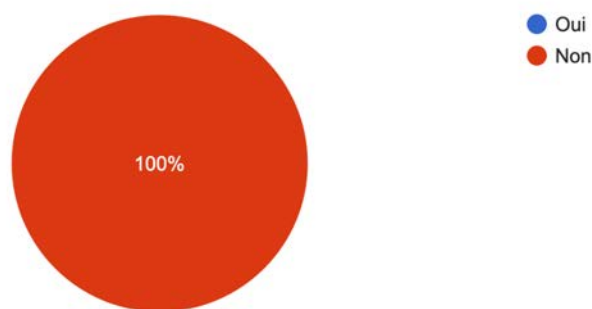
L'analyse sera forcément biaisée dû au manque de diversité de réponses mais cela renseigne quand même sur la tendance.

En résulte les éléments récoltés:

Graphique 30: Pourcentage de médecin confiant pour la prise en charge de drépanocytose post intervention

Vous sentiriez vous à l'aise/ confiant lors de la prise en charge d'un patient drépanocytaire ?

2 réponses



Malgré une petite remise à jour sur la pathologie, la réponse semble unanime, les généralistes ont un manque d'assurance pour prendre en charge des patients et leur maladie génétique.

On peut également émettre comme hypothèse que cet élément est la principale raison du manque de participation à l'étude.

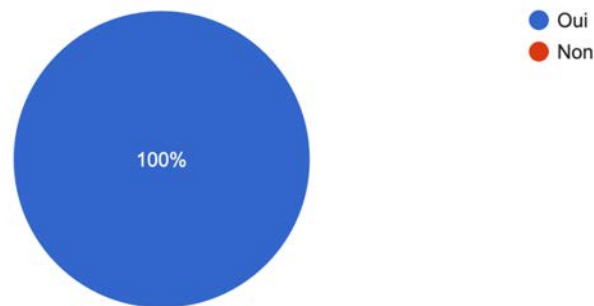
En ce qui concerne les conseils et les prescriptions contre les douleurs : les palier I et II sont cités par les deux médecins, avec comme exemple : paracétamol, acupan et codoliprane.

L'essentiel à été saisi, ne pas prescrire de palier III en ambulatoire.

Graphique 31: Pourcentage de médecins redirigeant leur patient fébrile aux urgences en post intervention

Envoyez-vous le patient aux urgences en cas de fièvre?

2 réponses



Ici on passe de 40 % de oui répondu en pré intervention à 100 % en post intervention.

La température palier cité pour diriger son patient aux urgences est de 38,5 ° pour le premier et de 39° pour le second.

Un examen clinique général doit être réalisé afin d'établir le critère de gravité de la situation.

Dans le cadre d'un patient présentant une douleur thoracique, des crépitants mais sans fièvre, aucun des médecins traitant n'avaient évoqué le besoin de prise en charge hospitalière en pré intervention. Ici les deux répondants ont changé leur positionnement et ont répondu qu'ils dirigeraient le patient aux urgences.

Le risque de syndrome thoracique aigu doit être écarté.

En dépit de la faible participation des médecins traitants, on peut extrapoler que la médecine générale n'est pas formée pour gérer les conseils d'hygiène, les signes d'alerte de crises vaso-occlusives et de STA.

Conclusion

Le métier de pharmacien se transforme et ses missions évoluent au fil des années. Considéré comme le premier professionnel de santé de proximité, avec près de 22000 officines réparties sur le territoire français, le pharmacien a joué un rôle central dans le cadre de la crise sanitaire en matière de vaccination et de dépistage.

Il est un acteur privilégié pour :

- informer et sensibiliser
- aider à la compréhension de la maladie et des traitements
- promouvoir le bon usage des médicaments
- soutenir et accompagner les patients

Différents entretiens effectués à l'officine ont débuté pour des patients traités par AOD, des patients asthmatiques ou atteints de diabète. On peut donc imaginer une mise en place de plus en plus importante de ces entretiens, avec un élargissement à d'autres pathologies chroniques ou à certaines maladies rares.

Les patients drépanocytaires ont un réel besoin de soutien et d'accompagnement quant à leur consommation de médicaments antalgiques, le pharmacien reste le professionnel du médicament le plus adapté pour effectuer un apprentissage avec le patient.

Avec la création de plus en plus de MSP, qui doivent répondre aux besoins de "travailler ensemble" et aux problématiques de santé actuelles. Une de leur mission est la prise en charge des maladies chroniques, qui englobent certaines maladies rares. La drépanocytose rentre donc parfaitement dans le cahier des charges de ces MSP.

Cependant la réalisation de ces différentes études a permis de pointer du doigt le manque de formation et de connaissance pour les professionnels de santé extérieur au milieu hospitalier.

Il s'avère difficile d'envisager leur intégration dans les programmes d'ETP sans une remise à niveau sur la pathologie pour sa prise en charge spécifique.

En effet, le fait de ne pas ou de mal connaître la pathologie entraîne un défaut d'information lors de la délivrance des médicaments, et peut donc influencer sur le degré de confiance du patient à l'égard de son traitement. C'est donc l'un des axes d'amélioration à travailler pour le futur des encadrements de ses patients.

En conclusion, chaque pharmacien et chaque médecin traitant ayant un patient atteint de drépanocytose dans sa patientèle peut décider de se former à la prise en charge de cette maladie. Ils pourront ainsi apporter leur plus value dans le cercle pluriprofessionnel des ETP et devenir des acteurs de confiance facilement joignables pour le patient.

Bibliographie

1. Drépanocytose (internet). Inserm - La science pour la santé. cité le 27/02/2023 disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/drepanocytose/>
2. Qu'est ce que la drépanocytose? drépanocytose ils osent cité le 27/02/2023 <https://www.drepanocytose-ils-osent.fr/qu-est-ce-que-la-drepanocytose>
3. Bartolucci P., Galactéros F. Clinical management of adult sickle-cell disease. *Curr Opin Hematol* 2012 ; 19(3) : 149-55.
4. Falciformation-Définition médical de l'Académie de médecine version 2013
5. Girot, R. (2003). La drépanocytose. John Libbey Eurotext.
6. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte- Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare- HAS 2010
7. Dr Françoise Balédent, Pr Robert Girot. Génétique et biologie de la drépanocytose. Devsante.org 2016
8. Qu'est ce que la drépanocytose - Hôpital Universitaire Robert-Debré. (2019, 19 juin). Hôpital universitaire Robert-Debré.
9. Numération formule sanguine et drépanocytose- support patient- St jude children's research hospital 2009
10. Anémie falciforme (maladie de l'hémoglobine). Gouvernement du Québec.2020
11. Platt O., Thorington B., Brambilla D., Milner P., Rosse W., Vichinsky E. and Kinney T. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors, *New England Journal of Medicine* 1991 ; 325(1) : 11-6
12. Kassogué, A., Coulibaly, M., Ouattara, Z., Diarra, A., Tembely, A., El Fassi, M.J., Farih, M. H., & Ouattara, K. (2014). Aspects cliniques et thérapeutiques du priapisme au CHU Gabriel Touré: étude de 36 cas [Clinical and therapeutic aspects of priapism at CHU Gabriel Touré: study of 36 cases]. *The Pan African medical journal*, 17, 286.
13. Bopp, T., Stephan, C., Samii, K., Stirnemann, J. (2018), Syndrome thoracique aigu: une complication grave de la drépanocytose, *Rev Med Suisse*, 4, no. 623, 1844–1848.
14. Recommandations pour la prise en charge d'un accident vasculaire cérébral (AVC) chez le patient drépanocyttaire adulte. Centre de Référence labellisé

- Arishi, W.A.; Alhadrami, H.A.; Zourob, M. Techniques for the Detection of Sickle Cell Disease: A Review. *Micromachines* 2021, 12, 519. *Maladies rares*. 2007
15. Françoise Bernaudin, Suzanne Verlhac. Recommandations pour la prise en charge d'un accident vasculaire cérébral (AVC) chez le patient drépanocytaire adulte. *Académie nationale de médecine*. 2008
 16. Chibli, R., Omor, Y., Sebbouba, N. S., Hassani, M. R. E., Jiddane, M., & Fikri, M. (2017). Moya moya: étiologie rare d'accident vasculaire cérébral ischémique chez l'enfant: à propos d'un cas [Moya moya disease: a rare cause of ischemic stroke in children: about a case]. *The Pan African medical journal*, 28, 192.
 17. Fotso, V., Benhsain, T., Moutawakil, B. E., Rafai, M., & Otmani, H. E. (2019). Syndrome de Moya-Moya secondaire à une drépanocytose : à propos d'un cas. *Revue Neurologique*.
 18. Les complications de la drépanocytose et leur prévention - VIDAL 2021
 19. Mehdi Khellaf. Crise vaso-occlusive chez le drépanocytaire. *Congrès Urgences* 2015
 20. Khalid Serraj, Mustapha Mecili, Brahim Housni, Emmanuel Andrès. Complications aiguës de la drépanocytose de l'adulte : de la physiopathologie au traitement. *Médecine thérapeutique*. 2012;18(4):239-250.
 21. Antonio Morabito, Sylvain Le Jeune, Complications chroniques au cours de la drépanocytose chez l'adulte, *La Presse Médicale Formation*, Volume 2, Issue 4, 2021.
 22. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease. Expert Panel Report, 2014: Guide to Recommendations.
 23. Gauthier RAYNAL, Arnaud BRACQ, Xavier TILLOU, Ksenija LIMANI, Jacques PETIT. Les complications rénales de la drépanocytose. *Progrès en Urologie* (2007), 17, 794-795
 24. Ataga KI, Saraf SL, Derebail VK. The nephropathy of sickle cell trait and sickle cell disease. *Nat Rev Nephrol*. 2022 Jun;18(6):361-377
 25. SABORIO P., SCHEINMAN J.I. : Sickle cell nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999 ; 10 : 187-192.
 26. Gordeuk VR, Castro OL, Machado RF. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood*. 2016;127:820-8.

27. Cooper, T. E., Hambleton, I. R., Ballas, S. K., Johnston, B. A., & Wiffen, P. J. (2019). Pharmacological interventions for painful sickle cell vaso-occlusive crises in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2019
28. Laurent Savale, Bernard Maitre, Dora Bachir, Frédéric Galactéros, Gerald Simonneau, Florence Parent. Hypertension artérielle pulmonaire et drépanocytose, *La Presse Médicale*, Volume 42, Issue 3, 2013
29. Gordeuk, V. R., Castro, O. L., & Machado, R. F. (2016). Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood*, 127(7), 820–828.
30. Minniti CP, Kato GJ. Critical Reviews: How we treat sickle cell patients with leg ulcers. *Am J Hematol*. 2016 ;91:22-30.
31. Faure, Jacqueline, et Patricia Hanquet. « Souffrance et plainte chez le patient adulte drépanocytaire en crise douloureuse », *Recherche en soins infirmiers*, vol. 97, no. 2, 2009, pp. 104-115.
32. Abdalla Elsayed MEA, Mura M, Al Dhibi H, Schellini S, Malik R, Kozak I, Schatz P. Sickle cell retinopathy. A focused review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019
33. Binaghi, M., Papp-Pawlak, M., & Sayag, D. (2008). Œil et syndromes drépanocytaires. *EMC - Ophtalmologie*, 5(1), 1–12.
34. Naik, R. P., & Haywood, C., Jr (2015). Sickle cell trait diagnosis: clinical and social implications. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2015(1), 160–167.
35. Épidémiologie - Association Pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose disponible sur <https://apipd.fr/drepanocytose/epidemiologie/>
36. Ciavatti, G. (s. d.). Drépanocytose - évolution biologique. © Ciavatti 1999-2021.
37. Piccin, A, Murphy, C, Eakins, E, et al. Insight into the complex pathophysiology of sickle cell anemia and possible treatment. *Eur J Haematol*. 2019; 102: 319–330
38. Rakhi P. Naik ; Carlton Haywood Jr. Sickle cell trait diagnosis: clinical and social implications. *American Society of Hematology* 2015.
39. CNCDN - Drépanocytose. (s. d.). CNCDN - Centre National de Coordination de Dépistage Néonatal. <https://depistage-neonatal.fr/drepanocytose/>

40. Arishi, W.A.; Alhadrami, H.A.; Zourob, M. Techniques for the Detection of Sickle Cell Disease: A Review. *Micro Machines* 2021, 12, 519.
41. Valentine Brousse; Bichr Allaf, Malika Benkerrou. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France. *Médecine/sciences* 2021 ; 37 : 482-90
42. Françoise DRISS. Thérapeutique transfusionnelle dans la drépanocytose. *Horizons Hémato / Janvier / Février / Mars 2014* , Volume 04, Numéro 01
43. Boulat, C. (2013). La transfusion du drépanocytaire. *Transfusion Clinique et Biologique*, 20(2), 68–71.
44. Tatiana Baglo et al. Allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les polytransfusés au Centre National Hospitalier Universitaire de Cotonou: à propos de 51 cas. *Pan African Medical Journal*. 2021;38(304). 10.11604/pamj.2021.38.304.28202
45. F. Delbos, A. Cesbron. Caractérisation de l'allo-immunisation anti-HLA et impact clinique en transfusion et en transplantation d'organes. *Transfusion Clinique et Biologique*, Volume 24, Issue 3, 2017
46. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997 ; 89 : 739-61.
47. Sturrock, R. D. (2010). Human leukocyte antigen B27. *Clinical Medicine*, 10(2), 162–163.
48. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 5-11.
49. Harmatz P, Butensky E, Quirolo K, et al. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood* 2000 ; 96 : 76-9.
50. Hôpital Erasme. Guide du patient. Le traitement de la drépanocytose par l'échange transfusionnel : https://www.erasme.ulb.ac.be/sites/default/files/media/files/2017/echange_transfusionnel.pdf
51. Haute autorité de santé. Commission de transparence Siklos 1000 mg. 2011
52. Thériaque. Monographie siklos. 2022
53. Orah S. Platt, M.D. Hydroxyurea for the Treatment of Sickle Cell Anemia *N Engl J Med* 2008;358:1362-9

54. Charache S. et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 1995, 332:1317-22
55. Hernigou, P., Bernaudin, F., Reinert, P., Kuentz, M., & Vernant, J. P. (1997). Bone-Marrow transplantation in sickle-cell disease. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American Volume)*, 79(11), 1726–1730.
56. Dhedin, N., Paillard, C., Dalle, J.-H., Ouachée, M., Buchbinder, N., Brissot, E., Beguin, Y., Masouridi-Levrat, S., Yakoub-Agha, I., Bernit, E., & Pondarre, C. (2020). Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la drépanocytose de l'enfant et de l'adulte : Indications et modalités. *Bulletin du Cancer*, 107(9), 925–933.
57. Flavien Bizot. La thérapie génique: quel espoir pour les patients atteints de drépanocytose ?. *Sciences pharmaceutiques.* 2018.
58. Voxelotor : Un traitement oral qui empêche la polymérisation de l'hbs EHA 2019 - e-journal | edimark.fr. (s. d.). Edimark | Publications spécialisées en santé.
59. OXBRYTA (voxelotor) - Anémie hémolytique sévère. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3361556/fr/oxbryta-voxelotor-anemie-hemolytique-severe
60. Décision n°2022.0188/DC/SEM du 23 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation de la demande d'accès précoce de la spécialité OXBRYTA
61. Leibovitch, J. N., Tambe, A. V., Cimpeanu, E., Poplawska, M., Jafri, F., Dutta, D., & Lim, S. H. (2022). L-glutamine, crizanlizumab, voxelotor, and cell-based therapy for adult sickle cell disease : Hype or hope ? *Blood Reviews*, 53, 100925.
62. Blair, H.A. Crizanlizumab: First Approval. *Drugs* 80, 79–84 (2020)
63. Hudon, F. (2008). Évaluation de la douleur, 3e cours de PAL 6110, Université de Montréal.
64. Faure, J. & Hanquet, P. (2009). Souffrance et plainte chez le patient adulte drépanocytaire en crise douloureuse. *Recherche en soins infirmiers*, 97, 104-115.
65. Gbadoé, A. D., Atakouma, D. Y., Akoli, A., & Assimadi, J. K. (1999). Traitement à domicile de la crise vaso-occlusive par les drépanocytaires au Togo. *Archives de Pédiatrie*, 6(9), 958–961.

66. Shapiro, B. S., Cohen, D. E., & Howe, C. J. (1993). Patient-controlled analgesia for sickle-cell-related pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 8(1), 22–28.
67. A. Habibi, J.-B. Arlet, K. Stankovic, J. Gellen-Dautremer, J.-A. Ribeil, P. Bartolucci, F. Lionnet. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015, *La Revue de Médecine Interne*, Volume 36, Issue 5, Supplement 1, 2015.
68. Aich, Anupama; Jones, Michael K.b; Gupta, Kalpnab. Pain and sickle cell disease. *Current Opinion in Hematology* 26(3):p 131-138, May 2019.
69. Cooper, Tess E.; Hambleton, Ian R.; Ballas, Samir K.; and Wiffen, Philip J., "Pharmacological interventions for painful sickle cell vaso-occlusive crises in adults" (2016). *Cardeza Foundation for Hematologic Research. Paper 35*.
70. Marsousi, N., Ancrenaz, V., Daali, Y., Rudaz, S., Samer, C., & Desmeules, J. (2013). Influence des polymorphismes génétiques sur la variabilité de la réponse aux opioïdes. *Douleur et Analgésie*, 26(4), 203–208.
71. Bedhomme, S., Roche, B., Ramin, M., Tauveron, I., & Vennat, B. (2012). Place du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient diabétique. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 6(5), 435–440.
72. Prescription et vaccination en officine - c'est officiel ! Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine. 2023
<https://uspo.fr/prescription-et-vaccination-en-officine-cest-officiel/>

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire patient

Annexe 2 : Questionnaire pharmacien

Annexe 3 : Questionnaire médecin

Annexe 4 : Carte patient drépanocytaire

Annexe 5 : Fiche Pharmacien

Annexe 6 : Fiche Médecin

Annexe 1 : Questionnaire patient

NOM, Prénom :

J'ai un médecin traitant ?

Oui

Non

Si oui, quel est son nom ?

En général, je vais chez le médecin généraliste combien de fois par an ?

Je demande conseil à mon médecin lors de l'apparition d'une fièvre ?

Oui

Non

Je demanderai conseil à mon médecin lors de douleur?

Oui

Non

Je vais à la pharmacie tous les combien ?

J'ai une pharmacie habituelle ?

Oui

Non

Si oui, laquelle est-ce ?

Je demande conseil à mon pharmacien avant de prendre un médicament ?

Oui

Non

La drépanocytose est-elle une maladie génétique ?

Oui

Non

Je connais la forme de ma maladie (homozygote/SC/S-bêta thalassémie)?

Oui

Non

Quels sont les 3 symptômes majeurs de la drépanocytose ?

Anémie

Infection

Crise vaso occlusive

Hypertension artérielle pulmonaire

Oedème

Je sais ce qu'est une crise vaso occlusive ?

Oui

Non

Comment la repérer ?

Quels sont les facteurs pouvant déclencher une crise ?

Manque de sommeil

Stress

Variation de température

Infection

Manque d'hydratation

Je sais repérer les signes de gravité devant conduire à l'hôpital ?

Oui

Non

Si oui, lesquels :

Combien y a-t-il de paliers dans les médicaments antidouleur ?

1

2

3

Concernant la prise en charge des douleurs, quels sont les médicaments que vous avez à domicile ?

.....

.....

J'utilise d'autres moyens pour me soulager :

Sophrologie

Relaxation

Hypnose

Homéopathie

Phytothérapie

Autre :

Annexe 2 : Questionnaire pharmacien

NOM, Prénom :
Mail :
Fonction :
Lieu d'exercice :

Depuis combien de temps exercez-vous?

- Moins de 5 ans
- Entre 5 et 10 ans
- Plus de 10 ans

Avez-vous eu une formation sur la drépanocytose au cours de vos études ?

- Oui
- Non

Avez-vous eu une formation sur la drépanocytose une fois en poste ?

- Oui
- Non

Vous sentez vous à l'aise/ confiant lors de la prise en charge d'un patient drépanocytaire ?

- Oui
- Non

Combien de patients drépanocytaires avez-vous vu au cours de votre carrière?

- Aucun
- Entre 1 et 5
- > 5

Actuellement combien de patients drépanocytaire viennent dans votre officine ?

- Aucun
- Entre 1 et 5
- > 5

Ces patients viennent-ils régulièrement à l'officine ? Si oui à quelle fréquence?

- Plusieurs fois par semaine
- Une fois par semaine
- Une fois par mois

Moins d'une fois par mois

Savez-vous s'ils vont également dans d'autres pharmacies ?

Oui

Non

Les patients drépanocytaires viennent-ils à la pharmacie uniquement pour de la délivrance médicamenteuse ou également pour des conseils ?

Délivrance

Délivrance + conseils

Les patients se plaignent-ils régulièrement de la pénibilité de leur maladie et de ses conséquences auprès de vous?

Oui

Non

Lors des crises douloureuses, les patients vous demandent-ils votre avis sur la prise d'antidouleurs?

Oui

Non

Si oui, que leur conseillez-vous ?

Quels conseils leur donnez-vous pour leur vie quotidienne?

Les patients ayant des ulcères cutanés viennent-ils vous voir pour des conseils dermocosmétiques?

Oui

Non

Faites vous la promotion de la mise à jour de leur statut vaccinal ?

Oui

Non

Veillez vous à l'observance de leur traitement de fond type siklos ?

Oui

Non

Vérifiez vous le suivi biologique du patient sous SIKLOS ?

Oui

Non

Pour les femmes jeunes, sous hydroxyurée, faites vous la vérification et la promotion d'une contraception ?

Oui

Non

Souhaiteriez-vous une fiche récapitulative sur la pathologie et ses traitements contenant les recommandations nationales ?

Oui

Non

Annexe 3 : Questionnaire médecin

NOM, Prénom :
Mail :
Lieu d'exercice :

Quel est votre statut ?

- Interne
- Remplaçant
- Poste fixe

Depuis combien de temps exercez-vous ?

- Moins de 5 ans
- Entre 5 et 10 ans
- Plus de 10 ans

Combien de patients drépanocytaires suivez-vous dans votre lieu d'exercice ?

Les voyez-vous souvent en consultation ?

- Oui
- Non

Si oui à quelle fréquence ?

- Une fois par semaine
- Une fois par mois
- Quelques fois par an
- Moins d'une fois par an

Leur donnez-vous également des conseils par téléphone ?

- Oui
- Non

Viennent-ils en consultation pour?

- Suivi préventif de la maladie
- Autre motif que leur maladie
- Complication de leur maladie (douleur, fièvre)

Autre :

Vous sentez vous à l'aise/ confiant lors de la prise en charge d'un patient drépanocytaire ?

Oui

Non

Vers quels acteurs les redirez-vous si besoin?

Quel leur conseillez-vous et/ou prescrivez-vous contre la douleur ?

Envoyez-vous le patient aux urgences en cas de fièvre? Si oui à partir de quelle température ?

Un patient se présente avec des douleurs, des râles crépitants sans fièvre. L'envoyez-vous aux urgences?

Oui

Non

Connaissez-vous les différents référentiels ?

Site filière MCGRE

PNDS

Cartes de soin


Site de prise en charge : ligne téléphonique

Souhaiteriez-vous une fiche récapitulative sur la pathologie et ses traitements contenant les recommandations nationales ?

Oui

Non

Annexe 4 : Carte patient drépanocytaire

<p>Nom du médecin référent</p> <p>Forme de la maladie : <input type="radio"/> SS <input type="radio"/> SC <input type="radio"/> Sβ <input type="radio"/> AS</p> <p>Taux d'hémoglobine basal</p> <p>Mes traitements.....</p> <p>Les antalgiques efficaces sur mes douleurs :</p> <p>1)</p> <p>2)</p> <p>3)</p>	<p style="text-align: right;">CARTE PATIENT Drépanocytose</p> <p> INSTITUT UNIVERSITAIRE DU CANCER DE TOULOUSE Oncopole</p> <p>Nom</p> <p>Prénom</p> <p>Date de naissance</p>
---	---

PRISE EN CHARGE DE LA DRÉPANOCYTOSE

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente en France avec une incidence de plus en plus importante. Elle fait partie des affections longues durée. Les syndromes drépanocytaires majeurs regroupent plusieurs anomalies génétiques, principalement :

homozygoties S/S, hétérozygoties composées S/C et S/P° ou S/β+thalassémies.

La mutation du gène de la β globine induit la synthèse d'une hémoglobine anormale l'HbS, principalement responsable d'une hémolyse chronique et de multiples complications (crises vaso-occlusives douloureuses, nécrose splénique avec risque infectieux, AVC ...)

Conseils au comptoir

Des mesures simples d'hygiène de vie peuvent réduire la fréquence des crises vaso-occlusives et les conséquences de la drépanocytose sur la santé. Le pharmacien, par sa proximité avec le patient, a pour mission de rappeler et de vérifier la bonne compréhension des facteurs déclencheurs.

- Limiter l'hypoxie : ▲ plongée, alpinisme et apnée
- Maintenir une bonne hydratation : au moins 1,5 L d'eau par jour à adapter en fonction de la température et de l'activité physique
- Se protéger des variations de température (pas de sauna/hammam...)
- Ne pas pratiquer d'activités physiques trop intenses ou violentes
- Dormir suffisamment et veiller à réduire son niveau de stress
- Avoir une alimentation équilibrée et diversifiée
- Surveiller la couleur de la conjonctive : repérer un ictère
- Ne pas fumer et réduire sa consommation d'alcool → déshydratation
- Désinfection des plaies systématique → crème cicatrisante +++

Hydroxyurée (SIKLOS)

- **Traitement préventif des crises vaso-occlusives** (crises douloureuses au niveau des os et des articulations dues à des infarctus osseux suite à l'occlusion des capillaires sanguins par les globules rouges falciformes).
 - Pour améliorer l'observance, rappeler que ce traitement, même si non curatif, réduit les crises douloureuses et les hospitalisations.
 - **Médicament hématotoxique : vérifier la NFS avant chaque délivrance. Toxicité si neutropénie < 2 G/L, une thrombopénie < 80 G/L, anémie < 4,5g/dL ou réticulocytes < 80G/L.**
 - Rappeler les bonnes pratiques de prise de ce médicament cytotoxique:
 - Lavage des mains avant et après manipulation
 - Si le patient doit prendre un quart ou un demi-comprimé, il doit les casser au niveau des encoches (comprimé quadrisécable) à distance de la nourriture et sur un essuie-tout afin qu'il ne soit pas absorbé par d'autres personnes, éviter de toucher la surface de la cassure.
 - Traitement pris toujours à la même heure de préférence à jeun
 - Enfant : possible de désagréger dans une cuillère d'eau et mélanger à un peu de nourriture (compote, yaourt), boire ensuite un grand verre
 - Risque de réaction cutanée : ne pas croquer ni sucer le comprimé
- ▲ **Ce médicament n'est pas conseillé pendant la grossesse → contraception**

Autres traitements

- Antalgiques :
 - Paller I : **paracétamol, acupan, aspirine, (AINS)**
 - Paller II **tramadol, codéine +/- paracétamol** si besoin pour les crises douloureuses résistantes au paller I
 - ▲ normalement pas de paller III à domicile pour éviter les mésusages et les risques d'accoutumance.
 - Vitamine D : limiter les carences et les complications osseuses → 1 amp/3 mois
 - Acide folique : limiter le risque d'une augmentation de l'anémie et favoriser l'érythropoïèse → 5 mg/
 - Contraceptions pour femme en âge de procréer : pilules, stérilets, implants
 - Hydratation quotidienne de la peau +/- crème cicatrisante
- Traitements, CI :**
- Corticoïdes : peut déclencher des CVO
 - Diurétique : favorise une déshydratation
 - Fer : attention au risque d'hémochromatose post transfusionnel de ces patients
 - AINS en cas d'infection ou atteinte rénale

Vaccination :

- Antipneumococcique: Prevenir 13 puis Pneumovax 2 mois après pour la primo vaccination.
→ Rappel du Pneumovax tous les 3 à 5 ans.
- Antigrippale annuelle en période hivernale + COVID
- Vaccin méningococcique : ACYW135 surtout si voyage en zone endémique
- Vaccin Haemophilus influenzae B si non réalisé dans l'enfance

Aucun vaccin n'est contre indiqué et le schéma habituel doit être respecté afin de limiter les risques infectieux

⇒ Rôle de prévention et promotion du schéma vaccinal

Repérer les signes d'alertes de la maladie

- Fièvre > 38,5 °C : nécessité absolue d'avoir un thermomètre
- Douleurs résistantes aux antalgiques
- Vomissement
- Signes d'anémie sévère: pâleur, fatigue, altération de l'état général, augmentation du volume de l'abdomen
- Difficultés respiratoires, douleur dans la poitrine

PRISE EN CHARGE DE LA DRÉPANOCYTOSE

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente en France avec une incidence de plus en plus importante. Elle fait partie des affections longues durée (ALD 30 n°10). Les syndromes drépanocytaires majeurs regroupent plusieurs anomalies génétiques principales dont les principales sont : **homozygote S/S**, hétérozygotes composites S/C et S/P° ou **S/β-thalassémies**.

La mutation du gène de la β globine induit la synthèse d'une hémoglobine anormale l'HbS, principalement responsable de l'ensemble des manifestations cliniques et des multiples complications aiguës et chroniques.

Complications aiguës

Clinique Prise en charge **Signes de gravité** → SAU

Pâleur / Ictère

Probable aggravation de l'anémie
 ↘ de 2 g/dl ou plus par rapport aux valeurs de base → SAU

Crise vaso occlusive

Douleur d'intensité et durée variable souvent **osseuse ou articulaire**. Peut être déclenchée par : déshydratation, altitude, variation de température, stress, infections ...

Repos, réhydratation, arrêter le facteur déclenchant, antalgiques de palier I et II

▲ Pas de palier III en ambulatoire

Douleurs thoraciques, durée > 48 h, fièvre élevée, résistance aux antalgiques

Priapisme

En cas de **priapisme**, le patient doit connaître les bons réflexes afin de favoriser la déviation du sang vers les autres membres : squats, pompes

Au-delà de 1h → SAU

Prescription d'étiléfrine à injecter en intra carverneux en cas de crise, oxygénothérapie, hydratation per os et IV, antalgiques

Syndrome thoracique aiguë

Douleur thoracique avec ou sans dyspnée, recherche de râle crépitant

Palpations abdominales : recherche splénomégalie, hépatomégalie

→ patient à adresser au SAU

Risque infectieux

Toute **fièvre élevée (> 38,5°C)** doit faire suspecter une infection et être explorée.

Une antibioprophyxie par amoxicilline contre le pneumocoque doit être entamée.

Instabilité hémodynamique

Douleurs abdominales

Potentielle **séquestration splénique ou hépatique**

Palpation systématique du foie et de la rate, recherche d'ictère, de signes de déglobulisation, recherche de fièvre

Fièvre élevée, détérioration hémodynamique, gêne respiratoire

Complications chroniques

- Complications pulmonaires : troubles ventilatoires restrictifs, risque d'**hypertension artérielle pulmonaire**
- Complications rénales : **néphropathie** glomérulaire et/ou tubulaire, pouvant évoluer vers une **insuffisance rénale terminale** : traitement par IEC/ARA 2, éviction des néphrotoxiques, hydratation.
 - BU une fois par an à la recherche de protéinurie
- Complications cardiaques: ischémie myocardique, HTAP, HTA, cardiomyopathie hypertrophiques ou dilatés
- Complications cutanées: **Ulcères** des membres inférieurs par mauvaise cicatrisation :
- Complications osseuses: **Ostéonécrose aseptiques épiphysaires** (le plus souvent atteinte de la tête fémorale ou humérale). Survient chez 15 à 40% des adultes drepanocytaires, peut conduire à un remplacement prothétique au long cours.
- Complications hépatiques : hémochromatose post transfusionnelle : surveiller la ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine chez les patients polytransfusés.

Vaccination :

- Antipneumococcique: Prevenar 13 puis Pneumovax 2 mois après pour la primo vaccination.
 - Rappel du Pneumovax tous les 3 à 5 ans.
 - Antigrippale annuelle en période hivernale + COVID
 - Vaccin méningococcique : ACVYW135 surtout si voyage en zone endémique
 - Vaccin Haemophilus influenzae B si non réalisé dans l'enfance
- Aucun vaccin n'est contre indiqué et le schéma habituel doit être respecté

Traitements

- Hydroxyurée (SIKLOS) : traitement préventif des CVO. Son instauration se fait par le médecin spécialiste. Surveillance hématologique (toxicité si PNN < 2G/L, Hb < 4,5 g/dL Plaq < 80G/L, réticulocytes < 80G/L), rénale et hépatique toutes les 2 semaines les 2 premiers mois
 - Antalgiques de palier I et II : paracétamol, acupan, tramadol, codéine ... si besoin pour les crises douloureuses
 - Vitamine D : une ampoule/3 mois
 - Acide folique : 5 mg/j afin de limiter le risque de diminution de l'anémie
 - Contraceptions pour femme en âge de procréer
- Traitements CI : **corticoides, diurétique, fer**
AINS en cas d'infection ou atteinte rénale

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la

Faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans

Les préceptes de mon art et de leur

Témoigner ma reconnaissance en

Restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé

Publique, ma profession avec

Conscience et de respecter non

Seulement la législation en

Vigueur, mais aussi les règles de

L'honneur, de la probité et du

Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité

Et mes devoirs envers le malade

Et sa dignité humaine ; en aucun

Cas, je ne consentirai à utiliser

Mes connaissances et mon état pour

Corrompre les mœurs et favoriser

Des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur

Estime si je suis fidèle à mes

Promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et

Méprisé de mes confrères si j'y

Manque.

MASAROTTO Julia

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Faisabilité de l'intervention pharmaceutique dans un programme d'éducation thérapeutique à destination de patients drépanocytaires adultes

Résumé:

Une mutation génétique sur le gène de la bêta globine est responsable de la maladie génétique la plus répandue dans le monde, la drépanocytose.

Responsable d'une multitude de complications aiguës et chroniques, le quotidien des patients est difficile.

Une éducation thérapeutique doit leur permettre de mieux comprendre la pathologie et ainsi appréhender les difficultés par leurs connaissances.

Les professionnels de santé de proximité : pharmaciens d'officine et médecins généralistes ne se sentent pas au niveau pour une bonne prise en charge en raison d'un accompagnement principalement hospitalier.

Le lien ville-hôpital est essentiel pour garantir une bonne prise en charge globale. Cependant dans le cadre d'une maladie rare comme la drépanocytose, si le pharmacien souhaite intégrer les programmes d'aide aux patients, une remise à niveau doit être entreprise.

Feasibility of pharmaceutical intervention in a therapeutic education program for adult sickle cell patients:

A single mutation in the B globin gene is responsible for the most frequent disease in the world, sickle cell disease.

Responsible for a multitude of acute and chronic complications, the daily life of patients is hard.

Therapeutic education should enable them to better understand the pathology and thus apprehend the difficulties through their knowledge.

Local health professionals: community pharmacists and general practitioners do not feel at the level for good care. The reason is mainly hospital accompaniment.

The relationship between private sector medical practitioners and hospitals is essential to ensure good overall care.

However, in the context of a rare disease such as sickle cell disease, if the pharmacist wishes to integrate patient assistance programs, a big upgrade needs to be undertaken.

MOT-CLEFS

Drépanocytose, pharmacie, ETP, FMR, prise en charge, mésusage médicamenteux, antalgique, lien ville hôpital, parcours de soin.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE

Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III – Paul Sabatier Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de Santé 35, Chemin des Maraîchers 31400 TOULOUSE