

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1537

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Noémie GAUDRÉ

le 19 Juin 2015

ORGANISATION D'UNE FILIÈRE DE SOINS DRÉPANOCYTOSE
DANS UN CENTRE DE COMPÉTENCES

L'exemple du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Pierre COUGOUL
Co-directrice de thèse : Madame le Docteur Nathalie NASR

JURY

Monsieur le Professeur Daniel ADOUE	Président
Monsieur le Professeur Antoine BERRY	Assesseur
Monsieur le Professeur Bruno MARCHOU	Assesseur
Monsieur le Professeur Laurent SAILLER	Assesseur
Monsieur le Docteur Pierre COUGOUL	Suppléant
Madame le Docteur Nathalie NASR	Invité
Monsieur le Docteur Pablo BARTOLUCCI (Université Paris-Est Créteil)	Invité





SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFE
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHJZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTES
Professeur CONTE	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : JP. VINEL

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BROÛCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. BUREAU Ch	Hépatogastro-Entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CALVAS P.	Génétique
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVÉAU D.	Néphrologie	M. FOURNIE P.	Ophthalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT J-M	Neurologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LIBLAÛ R. (C.E)	Immunologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAUAUD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PERON J.M.	Hépatogastro-Entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RECHER Ch.	Hématologie		
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		
		P.U.	
		M. OUSTRIC S.	Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr. MESTHÉ P.

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. BUSCAIL L.	Hépat-Gastro-Entérologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. GOURDY P.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention	M. HUYGHE E.	Urologie
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. KAMAR N.	Néphrologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. LARRUE V.	Neurologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. LEVADE T.	Biochimie	Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. PLANTE P.	Urologie	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. RITZ P.	Nutrition	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULJE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.
Professeur Associé en O.R.L.
WOISARD V.

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL P. A.	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
Mme COURBON	Pharmacologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY J.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDÍ S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S.	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES S.	Réanimation
M. SOLER V.	Ophthalmologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
M. TREINER E.	Immunologie
Mme TREMOLLIÈRES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL F.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N.	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. DESPAS F.	Pharmacologie
M. EDOUARD T.	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. GASQ D.	Physiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET S.	Nutrition
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAIREZ O.	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE B.	Biostatistique
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme NASR N.	Neurologie
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie

M.C.U.

M. BISMUTH S.	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
Mme ESCOURROU B.	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOULY Y.
Dr CHICOULAA B.

Dr BISMUTH M
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

Dédicaces

Ce travail a été effectué dans un contexte particulier, aux côtés de patients, souvent dans la douleur, et de soignants, souvent dans la difficulté.

J'ose cependant espérer avoir pu, dans quelques situations, tisser des liens entre ces deux mondes qui ont bien du mal à se comprendre.

Puissent les sourires entrevus, d'un côté comme de l'autre, perdurer et se multiplier.

Je dédie en particulier ces pages à Angélique, à Bénédicte, à Djamel, à José, à Maria, à Samia, à Souleymane, à Ryshlin Yorcel et à leurs familles.

Les progrès obtenus ces dernières années dans la prise en charge de la drépanocytose ne nous feront jamais oublier les épreuves dramatiques vécues à vos côtés.

Un dernier mot enfin pour Stromae et M&Ms ;-)

Vos leçons et vos sons, vos couleurs et vos saveurs m'ont aidée à tenir le choc, ces derniers mois, ces dernières semaines, ces derniers jours...

Vous m'avez bien souvent fourni un prétexte pour faire une pause, avant de me donner l'énergie de rebondir. Je vous en suis infiniment reconnaissante !

Remerciements

À MON DIRECTEUR DE THÈSE, Monsieur le Docteur Pierre COUGOUL

Pierre,

Après avoir été l'une de tes premières internes, j'ai été ta première thésarde... et j'ai comme l'impression que ce n'était pas une sinécure !

Merci d'avoir accepté que l'on travaille ensemble sur ce projet et merci de m'avoir supportée dans mes multiples initiatives.

À MA CO-DIRECTRICE DE THÈSE, Madame le Docteur Nathalie NASR

Nathalie,

Tu m'as permis de découvrir le domaine du neurovasculaire.

Merci d'avoir apporté ta contribution à ce projet.

AU PRÉSIDENT DU JURY, Monsieur le Professeur Daniel ADOUE

Vous m'avez fait découvrir la médecine interne au tout début de mon internat et vous m'avez accordé votre confiance pour ce projet loufoque de « disponibilité validante » à Bamako. J'en suis revenue avec une passion... et un sujet de thèse !

Merci.

AUX MEMBRES ET AUX INVITÉS DU JURY

Monsieur le Professeur Antoine BERRY

Vous m'avez ouvert les portes du monde de la biologie hospitalière et de la recherche scientifique à travers un stage en Parasitologie-Mycologie et un Master 2 Recherche.

Merci pour votre soutien et vos conseils qui m'ont guidée pour achever sereinement ce travail.

Monsieur le Professeur Bruno MARCHOU

Vous avez accepté mon entrée dans le monde de l'infectiologie et vous m'avez fait partager votre expérience de la drépanocytose en Guinée.

Merci.

Monsieur le Professeur Laurent SAILLER

Vous m'avez accueillie pour mon dernier semestre au CHU de Toulouse et vous m'avez fait découvrir votre vision de la Médecine Interne.

Merci.

Monsieur le Docteur Pablo BARTOLUCCI

Vous m'avez fait l'honneur de m'accueillir pour quelques mois dans la belle équipe du Centre National de Référence des Maladies Constitutionnelles du Globule Rouge et de l'Érythroïèse du CHU Henri Mondor de Créteil.

Merci d'avoir accepté d'apporter votre regard de drépanocytologue sur ce travail.

À MA FAMILLE

- À mes parents : ma maman qui m'a donné le goût de l'hôpital et de l'engagement associatif et mon papa qui m'a donné celui de l'aventure et du voyage. C'est grâce à vous deux que je suis où j'en suis aujourd'hui... Même si le mélange vous a parfois fait vivre quelques frayeurs ;-)
- À ma sœur qui m'a toujours soutenue (ou pas ;-)) dans ces études de médecine, mais qui a toujours été à mes côtés dans mes projets.
- À mes grands-parents maternels, grâce auxquels la famille a découvert l'univers merveilleux des études et la réalité de la perspective d' « élargi[r] [ses] horizons » quand on est né en Mayenne, et à ma grand-mère, qui s'est doucement esquivée au moment des chocolats.
- À mes chers oncles et tantes, qui ont tous fait le déplacement pour cette belle aventure ;
- À mes chers cousins et cousines, et en particulier à Amandine l'acupuntrice laotienne, Maëlle l'homéopathe bolivienne, la joyeuse troupe de Riviers et ma marraine Sœur Bénédicte.

À ATHÉE « ON Y CROIT »

- À l'ensemble des membres de La Heurière, en remerciement de la chouette expérience de vie en copropriété qu'on partage depuis trois décennies.
- À l'énergie athéenne et à ses nombreux projets qui m'ont fait jouer, grandir et voyager.

D'ANGERS

- À la famille de la Maison du Bonheur, et en particulier à Anne-Lucie notre mama, et à Claire ma chère alter verso... Sans oublier bien sûr tous les pèlerins de passage !
- À CoMALI, pour toutes ces années de découvertes et de réflexions sur le monde. Benjamin, Lise & Sophie, Anne-Lucie, Élodie & Jean-Fabrice, Dannette & Thomas : des générations d'étudiants angevins successives qui ont créé une bien belle chaîne d'amitiés.
- Aux communautés camerounaise, érythréenne, gabonaise et bien sûr malienne d'Angers.

À BAMAKO

- Aux services de Médecine Interne du Professeur Hamar Alassane TRAORE, de Maladies Infectieuses du Professeur Daouda MINTA, d'Hématologie & Oncologie Médicale du Professeur Dapa DIALLO et au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose, pour l'exceptionnelle expérience et la richesse médicale et humaine des multiples stages que j'ai eu le plaisir d'effectuer chez vous.

- Et puis bien sûr à Santé Plus Commune VI et à nos projets communs passés (et futurs ;-), à Paapus et à toute la famille Camara, à mon cher Madani (RDV en 2017 pour faire le point sur la cancérologie malienne ;-), à toute la joyeuse troupe de Soul Train Band... Sans oublier mon amie la Flûte !

À L'ULTIMATE

- Ultimate way of life... Et parce que je n'oublierai jamais l'ordre de mes priorités : à Toulouse, j'ai commencé l'ultimate le 28 Octobre et la médecine le 2 Novembre 2009 !

- À l'ensemble des membres actuels, et passés, du TUC Ultimate bien sûr, et en particulier aux équipes BTRaiforts, BTRakrik, BTRaves, BTRfly, BTRfinger, BTRikrak, BTRixmes et BTRookies auxquelles j'ai participé, sans oublier les BTRex, que j'ai souvent encouragés ! Vous m'avez fait découvrir le monde merveilleux du frisbee, vous m'avez initiée à l'aéronautique, vous m'avez offert une vie sociale toulousaine et vous m'avez fait vivre des WE de folie... Merci !

- Et à tous les autres : à Brian de Winnipeg (CANADA) sans qui rien de tout cela ne serait arrivé, aux Youultima de Rodez avec qui j'ai vécu un semestre bien agréable, à l'équipe d'ATTbougou (MALI) qui m'a offert mon seul et unique titre officiel, aux équipes accueillantes de ma chère Popsy, qu'elle soit à Strasbourg ou à Paris, au trio de charmants hébergeurs du Sun de Créteil, aux Marsiens de Marseille et au charme de leur cité phocéenne, aux Monkeys de Grenoble et à leurs tournois de folie, aux Héraultimates de Montpellier et à leurs soirées mémorables, sans oublier à la Ligue Flying Disc Midi-Pyrénées, dont je n'aurai, avec regret, jamais porté le titre de présidente ;-), et à mes partenaires de hat et de parades nuptiales, d'ici ou d'ailleurs...

AUX POTES DE TOULOUSE

- À Juliette, Laura, Marijke, Marianne et Marie, mes chères colocs de la Rue Lejeune : Vous étiez (presque) toutes là dès les tous premiers jours de l'internat, on a partagé de beaux moments de vie commune et chacune a ensuite poursuivi sa petite route... Mais nous nous recroisons toujours avec plaisir, ici ou ailleurs !

- À la belle troupe des « Soirées Thèse » : +/- studieuses +/- gastronomiques, nos soirées du jeudi ont toujours été pour moi l'occasion d'avancer sur ce travail en sauvegardant de belles amitiés, alors un grand merci à Antoine, Bastien, Gaëlle, Juliette (si si ;-) et Sébastien !

- À Claire ma psychiatre préférée, à Gaëlle « ma sœur jumelle » (non mais vraiment, ils nous ont bien regardés ?), à Hélène last but not least covoitreuse de mon AX, et à Sanaa ma cops de biologie, en hommage à la multitude de thés et de gâteaux au chocolat dégustés à vos côtés en refaisant nos petits mondes respectifs.

À LA VIE DE L'HÔPITAL

- Aux équipes médicales et paramédicales du PUM, de l'UTO, du BIM, du SMIT, du Secteur B et de l'unité ambulatoire mutualisée du pavillon Sénac, en hommage à l'organisation des classeurs, au partage de chocolats sous toutes ses formes et à la chasse aux araignées, combats vitaux qu'on a menés ensemble ! Merci pour le soutien, les coups de main et les sourires, dont vous avez su, à tous moments et à tous les niveaux, agrémenter ma vie d'interne.

- À mes amis parasitologues des équipes d'Antoine et de Nicolas, qui m'ont accompagnée dans mes explorations du monde de la biologie hospitalière et du monde de la recherche à l'INSERM, et en particulier à Anna pour nos soirées de confidences, à Martin et Nacho pour ces bons moments de rigolade, à Sandie et Xavier pour ces chouettes pauses café, sans oublier bien sûr Monsieur le Professeur Alexis VALENTIN et ses Wednesday breaks !

- À l'ensemble de la troupe des internes du DES de Médecine Interne, menée tout au long de mon internat par ce cher Guillaume : « Tu es notre maître incontesté l'ami, ça va maintenant, tu peux le finir ton internat ;-) ». Je profite de ces pages pour te remercier du soutien et des conseils que tu m'as toujours apportés dans mes projets et dans mes quelques velléités de recherche et d'écriture.

SANS OUBLIER

- À la belle troupe de frangins que j'ai toujours su me trouver au gré de mes aventures :

« Les Grands »

- Benjamin, qui m'a fait rêver de médecine, avant même l'arrivée à la Faculté de d'Angers ;-)) et a sans nul doute orienté un certain nombre de mes choix personnels et professionnels ;
- Bogdan, qui a toujours su écouter avec passion mes aventures ;
- Ahiya et Cédric, mes copains de vol, en version transsaharienne ou transatlantique ;
- Mathieu et Matthieu mes journalistes préférés, pour la découverte de votre monde.

« Les Petits »

- Ba, Cheick et Paapus de ma chère famille malienne ;
- Félix et nos nuits de confidences ;
- Florent, sa vie et ses messages tumultueux ;
- Jean-Fabrice et ses conseils avisés ;
- Viktor, en l'honneur de ces bons moments autour d'un café ou d'un ciné.

- À mes deux fidèles relectrices et à ma chargée de communication. Vous avez su apporter le regard grammatical et médical, la touche créative et la psychothérapie de soutien dont j'avais besoin pour la finition de ce travail, sur le fond comme sur la forme. Mille mercis à vous !

- Et enfin à ma très chère Anne-Laure, qui ne rentre dans aucune catégorie :

« Tu étais là, tu es là et tu seras là, c'est aussi simple que ça. Merci ! »

Table des matières

Introduction	22
I. Généralités sur la drépanocytose et sa prise en charge en France.....	24
A. Quelques notions sur la drépanocytose	24
1. Description de la pathologie	24
2. D'une maladie aiguë de l'enfant à une pathologie chronique de l'adulte.....	27
3. Epidémiologie dans le monde et en France	29
B. Organisation de la prise en charge en France	31
1. Une priorité de santé publique en France.....	31
2. Prise en charge des maladies rares	31
3. Mise en place de recommandations nationales	33
4. Organisation pratique de la prise en charge	33
II. Description de la Filière de Soins Drépanocytose du CHU de Toulouse	35
A. Généralités sur la Filière de Soins Drépanocytose du CHU de Toulouse	36
1. Aspects historiques	36
2. Aspects épidémiologiques	38
B. Données d'activité médicale de la Filière de Soins Drépanocytose du CHU de Toulouse	42
1. Prise en charge des manifestations aiguës	42
2. Prise en charge des complications chroniques.....	48
3. Données de mortalité dans la Filière de Soins du CHU de Toulouse	49

C.	Réseau médical pluridisciplinaire.....	50
1.	Mise en place de spécialistes référents	50
2.	Description spécialité par spécialité.....	51
D.	Réseau paramédical de prise en charge globale	65
1.	Réunions d'information et formations	65
2.	Description, corps de métier par corps de métier.....	65
E.	Partenaires extérieurs.....	68
1.	Partenaires médicaux	68
2.	Partenaires associatifs	69
3.	Partenaires sociaux.....	69
4.	Partenaires éducatifs	69
III.	Outils spécifiques mis en place pour améliorer la prise en charge globale des patients et étude des Consultations Post-Hospitalisations	70
A.	Protocoles de prise en charge	71
1.	Protocole « Synthèse Drépanocytose ».....	71
2.	Protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique des Crises Vaso-Occlusives dans les Services d'Accueil d'Urgence du CHU de Toulouse	71
3.	Protocole de gestion d'une crise drépanocytaire du Comité de LUTte contre la Douleur.....	72
4.	Protocole de prise en charge des patients drépanocytaires dans le Service de Maladies Infectieuses et Tropicales	73
5.	Protocole de prise en charge des patients drépanocytaires à l'Institut Universitaire du Cancer.....	73

B.	Étude « Drép’ersonnalisation » et Consultations Post-Hospitalisations.....	74
1.	Présentation de l’étude « Drép’ersonnalisation »	74
2.	Contexte de création des Consultations Post-Hospitalisations	74
3.	Patients et méthodes.....	75
4.	Résultats.....	75
5.	Discussion.....	77
6.	Perspectives.....	79
C.	Organisation des Bilans Annuels.....	80
1.	Présentation des Bilans Annuels	80
2.	Nombre de Bilans Annuels réalisés	80
3.	Impact de la programmation d’une Consultation Post-Hospitalisation sur la réalisation du Bilan Annuel.....	81
4.	Evaluation des questionnaires.....	82
5.	Synthèse des bilans annuels	83
D.	Communications.....	84
	Discussion	85
	Conclusion.....	87
	Bibliographie.....	88
	Annexes.....	91
	Annexe 1 : Protocole de prise en charge des patients drépanocytaires dans le Service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Toulouse	91
	Annexe 2 : Protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique des Crises Vaso-Occlusives dans les Services d’Accueil d’Urgence du CHU de Toulouse	96

Annexe 3 : Triptyque spécifique pour l'admission d'un patient drépanocytaire dans les Services d'Accueil d'Urgence du CHU de Toulouse.....	99
Annexe 4 : Protocole de gestion de la crise drépanocytaire par le Comité de LUtte contre la Douleur du CHU de Toulouse.....	101
Annexe 5 : Protocole de l'étude « Neurodrep »	108
Annexe 6 : Réunions organisées dans le cadre de la Filière de Soins Drépanocytose.....	111
Annexe 7 : Formations assurées par les médecins du Centre de Compétences MCGRE ou réalisées par les membres de la Filière de Soins Drépanocytose	112
Annexe 8 : Fiche d'information à l'attention des médecins traitants des patients de la Filière de Soins Drépanocytose du CHU de Toulouse	114
Annexe 9 : Fiche de « Synthèse Drépanocytose » des patients suivis dans la Filière de Soins Drépanocytose du CHU de Toulouse.....	118
Annexe 10 : Protocole de prise en charge des patients drépanocytaires à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse	120
Annexe 11 : Protocole de l'étude « Drép'ersonnalisation ».....	125
Annexe 12 : Explorations réalisées au cours du Bilan Annuel des patients de la Filière de Soins Drépanocytose du CHU de Toulouse.....	137
Annexe 13 : Questionnaire Short Form 36 R Version 2.....	138
Annexe 14 : Questionnaire d'Education Thérapeutique du Patient réalisé au cours du Bilan Annuel des patients de la Filière de Soins Drépanocytaires du CHU de Toulouse	142
Annexe 15 : Missions d'un coordinateur de Filière de Soins Drépanocytose.....	144

Table des illustrations

A. Table des figures

Figure 1. Schéma simplifié des globules rouges normaux et drépanocytaires, de leurs génotypes et des résultats des hémogrammes correspondants.	25
Figure 2. Evolution dans le temps de l'âge médian de décès en France en fonction de la prise en charge	27
Figure 3. Représentation des principales complications aiguës (en rouge) et chroniques (en bleu) pouvant survenir chez un patient drépanocytaire.....	28
Figure 5. Evolution du nombre de nouveaux patients drépanocytaires au CHU de Toulouse.	39
Figure 6. Origine géographique des 57 nouveaux patients drépanocytaires adultes arrivés au CHU de Toulouse entre 2010 et 2014.....	40
Figure 7. Motif d'arrivée dans la région Midi-Pyrénées des 57 nouveaux patients drépanocytaires adultes arrivés au CHU de Toulouse entre 2010 et 2014.....	40
Figure 8. Répartition des patients de la cohorte adulte de la Filière de Soins Drépanocytose du CHU de Toulouse par tranche d'âge de 5 ans.	41
Figure 9. Nombre de séjours pour crise drépanocytaire dans les Services d'Accueil d'Urgence du CHU de Toulouse entre Janvier 2007 et Décembre 2014.....	43
Figure 10. Evolution trimestrielle du nombre de séjours pour crise drépanocytaire dans les Services d'Accueil d'Urgence du CHU de Toulouse entre 2007 et 2014.....	46
Figure 11. Répartition des services d'accueil des patients drépanocytaires, après admission dans les Services d'Accueil d'Urgence du CHU de Toulouse entre Janvier 2007 et Décembre 2014.....	46
Figure 12. Antériorité de Bilan Annuel chez les 28 patients ayant bénéficié de la programmation d'une Consultation Post-Hospitalisation.	81

Figure 13. Délai de réalisation du Bilan Annuel des patients drépanocytaires après la programmation de leur première Consultation Post-Hospitalisation. 81

B. Table des tableaux

Tableau I. Description des différentes activités réalisées par la Filière de Soins Drépanocytose du CHU de Toulouse. 37

Tableau II. Hospitalisations non programmées de patients drépanocytaires adultes de la FSD au CHU de Toulouse entre Janvier 2009 et Décembre 2013 47

Tableau III. Description du nombre d'avis donnés par le médecin référent au lit des patients entre Janvier 2012 et Décembre 2013. 47

Tableau IV. Consultations de patients drépanocytaires réalisées par le médecin référent du CC MCGRE entre Novembre 2009 et Décembre 2013..... 48

Tableau V. Activité d'Hospitalisation De Jour réalisée par le médecin référent du CC MCGRE entre Novembre 2009 et Décembre 2013..... 49

Tableau VI. Répartition des services selon le nombre de Consultations Post-Hospitalisations qu'ils ont programmé. 76

Table des abréviations

AMC	Accueil Médico-Chirurgical
AP-HP	Assistance Publique RHôpitaux de Paris
AP-HM	Assistance Publique RHôpitaux de Marseille
ARM	Angiographie par Résonance Magnétique
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BA	Bilan Annuel
CC	Centre de Compétences
CC MCGRE	CC des Maladies Constitutionnelles du Globule Rouge et de l'Érythropoïèse
CECOS	Centre d'Étude et de Conservation des Œufs et du Sperme
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIM-10	10 ^{ème} version de la Classification Internationale des Maladies
CLUD	Comité de LUtte contre la Douleur
CNR	Centre National de Référence
CPH	Consultation Post-Hospitalisation
CVO	Crise Vaso-Occlusive
DES	Diplôme d'Études Spécialisées
DU	Diplôme Universitaire
EFS	Établissement Français du Sang
EFR	Épreuves Fonctionnelles Respiratoires
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
ETT	Échocardiographie Trans-Thoracique
EDTC	Écho-Doppler Trans-Crânien
FSD	Filière de Soins Drépanocytose

GREDA	Groupe de Recherche et d'Étude de la Drépanocytose de l'Adulte
HDJ	Hospitalisation De Jour
HI	Hospitalisations Itératives
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
IDE	Infirmière Diplômée d'État
IUCT-O	Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopôle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MCGRE	Maladies Constitutionnelles du Globule Rouge et de l'Érythropoïèse
MCU-PH	Maître de Conférences Universitaire - Praticien Hospitalier
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
ORUMIP	Observatoire Régional des Urgences de Midi-Pyrénées
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
SAU	Service d'Accueil d'Urgence
SDM	Syndrome Drépanocytaire Majeur
SMIT	Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
SNFMI	Société Nationale Française de Médecine Interne
STA	Syndrome Thoracique Aigu
UDA	Unité Douleur Aiguë

Introduction

La drépanocytose est une maladie complexe sur les plans historique et médical, au niveau collectif comme au niveau individuel. En effet, jusqu'à la fin du XX^{ème} siècle, elle entraînait une mortalité infantile foudroyante quasi-constante.

Le dépistage et la mise en place de mesures simples et standardisées ont bouleversé l'histoire naturelle de cette maladie génétique en prolongeant l'espérance de vie des patients. Cela a eu pour conséquence l'augmentation de la prévalence de la maladie et la découverte d'une pathologie sévère pouvant menacer le pronostic vital par les médecins prenant en charge ces patients drépanocytaires devenus adultes.

Lors d'un stage dans un service prenant en charge des patients drépanocytaires, j'ai découvert les aspects médicaux de cette pathologie et les difficultés culturelles, ethnologiques, psychologiques et sociales que pouvaient présenter ces patients. Plus tard, lors d'un stage d'interne dans le centre spécialisé de prise en charge de cette pathologie au Mali, j'ai observé l'importante place accordée à la prise en charge globale et le bénéfice qu'en tiraient patients et soignants.

Dans le contexte de cette maladie émergente, j'ai alors voulu étudier l'organisation de la prise en charge des patients drépanocytaires en France ainsi que celle de la Filière de Soins Drépanocytose (FSD) du Centre de Compétences (CC) des Maladies Constitutionnelles du Globule Rouge et de l'Érythropoïèse (MCGRE) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse.

L'objectif de ce travail était de structurer la prise en charge des patients adultes drépanocytaires dans le cadre d'un CC MCGRE et d'évaluer l'apport d'une Consultation Post-Hospitalisation (CPH) dans la prise en charge de ces patients au CHU de Toulouse.

Dans la première partie de ce travail consacrée aux généralités, nous ferons quelques rappels sur la drépanocytose, son histoire naturelle et ses spécificités épidémiologiques au niveau mondial, et nous décrirons l'organisation actuelle de la prise en charge de cette pathologie au niveau national.

La deuxième partie abordera l'organisation de la FSD au niveau du CHU de Toulouse en présentant les aspects historiques, épidémiologiques et les données d'activité médicale du CC MCGRE. Nous préciserons l'ensemble des prises en charge spécifiques et des spécialistes référents identifiés, ainsi que le réseau paramédical.

Dans la troisième partie nous présenterons les outils spécifiques mis en place au cours de ce travail dans le but d'améliorer la prise en charge globale des patients :

- Les protocoles rédigés ;
- Les Consultations Post-Hospitalisations (CPH) initiées ;
- L'actualisation et la structuration des Bilans Annuels (BA) ;
- Les communications réalisées sur différents aspects de cette filière.

Nous concluons en analysant les bénéfices apportés et les difficultés rencontrées au cours de ce travail ainsi que les perspectives de développement de la FSD du CHU de Toulouse.

I. Généralités sur la drépanocytose et sa prise en charge en France

A. Quelques notions sur la drépanocytose

1. Description de la pathologie

Les syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) regroupent un ensemble d'hémoglobinopathies constitutionnelles caractérisées par la mutation des deux allèles du gène de la chaîne β -globine situé sur le chromosome 11. La transmission génétique de cette maladie est autosomique récessive (1).

La mutation ponctuelle β 6 glu \rightarrow val est responsable d'une anomalie qualitative de l'hémoglobine avec synthèse d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S, qui est pathognomonique de la drépanocytose :

- A l'état hétérozygote, cette mutation ne s'accompagne pas de manifestations cliniques et le bilan biologique standard est normal ;
- À l'état homozygote, la présence d'une quantité majoritaire d'hémoglobine S entraîne la polymérisation de l'hémoglobine et la déformation en faucille des globules rouges en cas d'hypoxie (2), avec pour conséquence des mécanismes de vaso-occlusion et d'hémolyse.

Dans le cadre des SDM, cette mutation peut être présente sur les 2 gènes, c'est la drépanocytose homozygote, ou associée à une autre mutation quantitative (thalassémie) ou qualitative (hémoglobinose), c'est la drépanocytose hétérozygote composite (Figure 1).

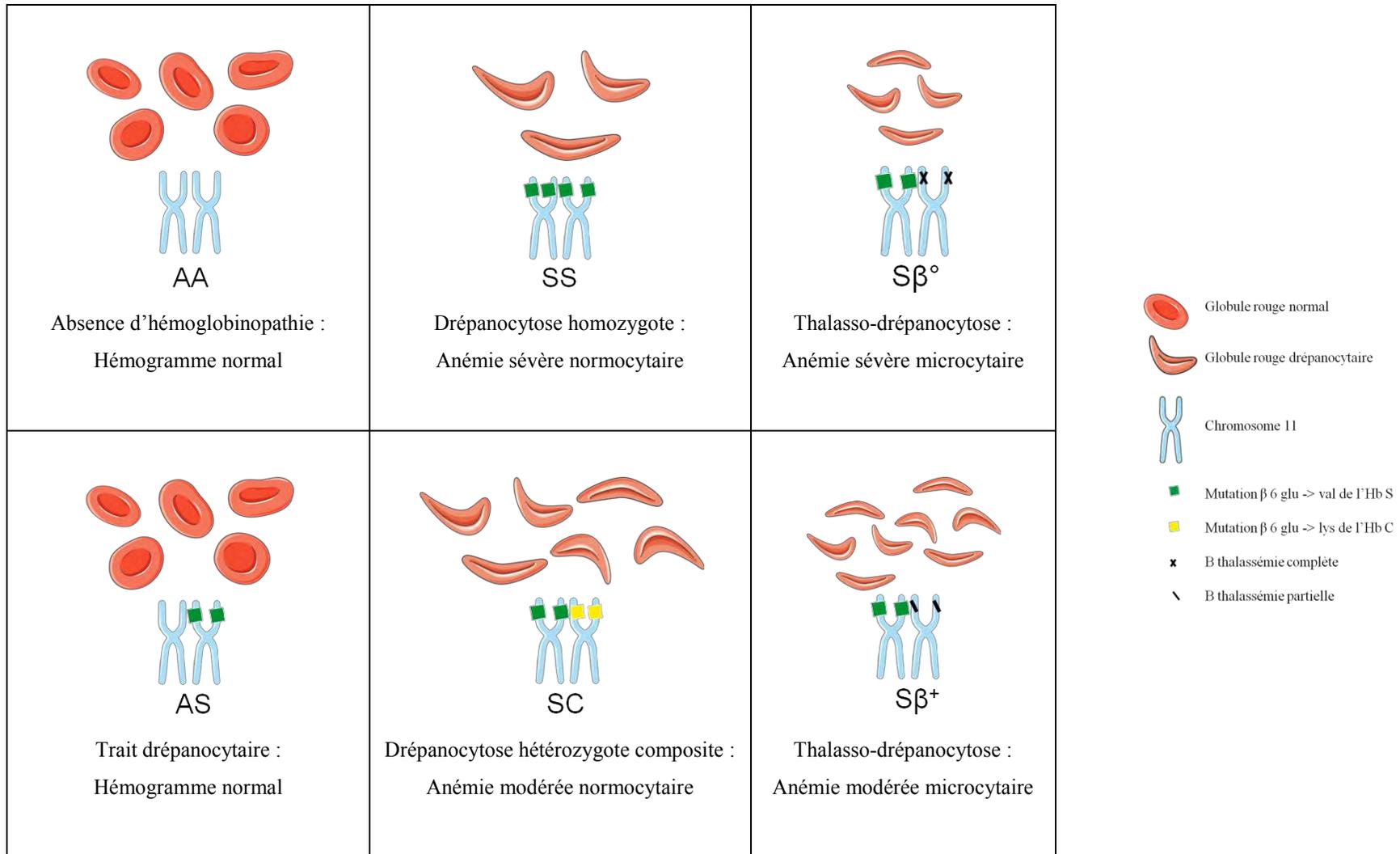


Figure 1. Schéma simplifié des globules rouges normaux et drépanocytaires, de leurs génotypes et des résultats des hémogrammes correspondants.

La drépanocytose, qu'elle soit homozygote ou hétérozygote composite, associe cinq composantes :

- une anémie hémolytique chronique, susceptible de devenir aiguë, voire fatale ;
- un risque infectieux majoré, dont un risque de sepsis sévère ;
- un fond permanent de vaso-occlusion ;
- une vasculopathie artérielle ;
- une grande variété de complications secondaires (3).

Cependant, de multiples facteurs peuvent moduler son expression clinique :

- Les paramètres génotypiques sont primordiaux, car les manifestations aiguës et les complications chroniques sont variables en fonction du génotype. Des mutations quantitatives, comme les α -thalassémies et les β -thalassémies, ou qualitatives, comme les hémoglobinoses C (mutation β 6 glu \rightarrow lys) et D (mutation β 121 glu \rightarrow gln), associées à l'hémoglobine S, peuvent ainsi moduler l'expression du génotype. Les variations haplotypiques, comme la Persistance Héritaire de l'Hémoglobine Fœtale (PHHF), ont également une influence ;
- Des paramètres phénotypiques ont été décrits chez les patients homozygotes SS, avec des patients de type hémolytique et des patients de type vaso-occlusif (4) ;
- Les paramètres environnementaux ne sont pas négligeables, car ils sont reconnus comme des facteurs pouvant déclencher les manifestations aiguës. C'est le cas de la température ou de l'état d'hydratation ;
- Les facteurs émotionnels enfin ont une réelle importance : le stress est un facteur déclenchant de crise reconnu et les périodes de fragilité psychologique, sur le plan familial, scolaire et/ou professionnel, peuvent bouleverser l'évolution de la pathologie (5).

2. D'une maladie aiguë de l'enfant à une pathologie chronique de l'adulte

L'histoire naturelle de la drépanocytose est complexe. La drépanocytose est une maladie systémique qui peut atteindre tous les organes. Au cours du dernier siècle, les connaissances sur cette pathologie, empreinte de représentations culturelles, se sont cantonnées aux manifestations aiguës survenant en pédiatrie d'évolution souvent fatale. Ainsi, dans les années 1960, Sir John Dacie écrivait : « C'est essentiellement une maladie de l'enfance. En effet, relativement peu de patients atteignent l'âge adulte, malgré les soins médicaux. » (6). Cette situation est encore d'actualité en Afrique où 50 à 80% des 400 000 enfants qui naissent chaque année avec la drépanocytose décèderaient avant l'âge de 5 ans (7).

Avec l'avènement de l'antibioprophylaxie anti-pneumococcique (8) et de la vaccination, puis de la prévention de l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) (9), la mortalité des enfants drépanocytaires est devenue marginale dans les pays développés et les services de médecine adulte ont découvert ces patients (Figure 2).

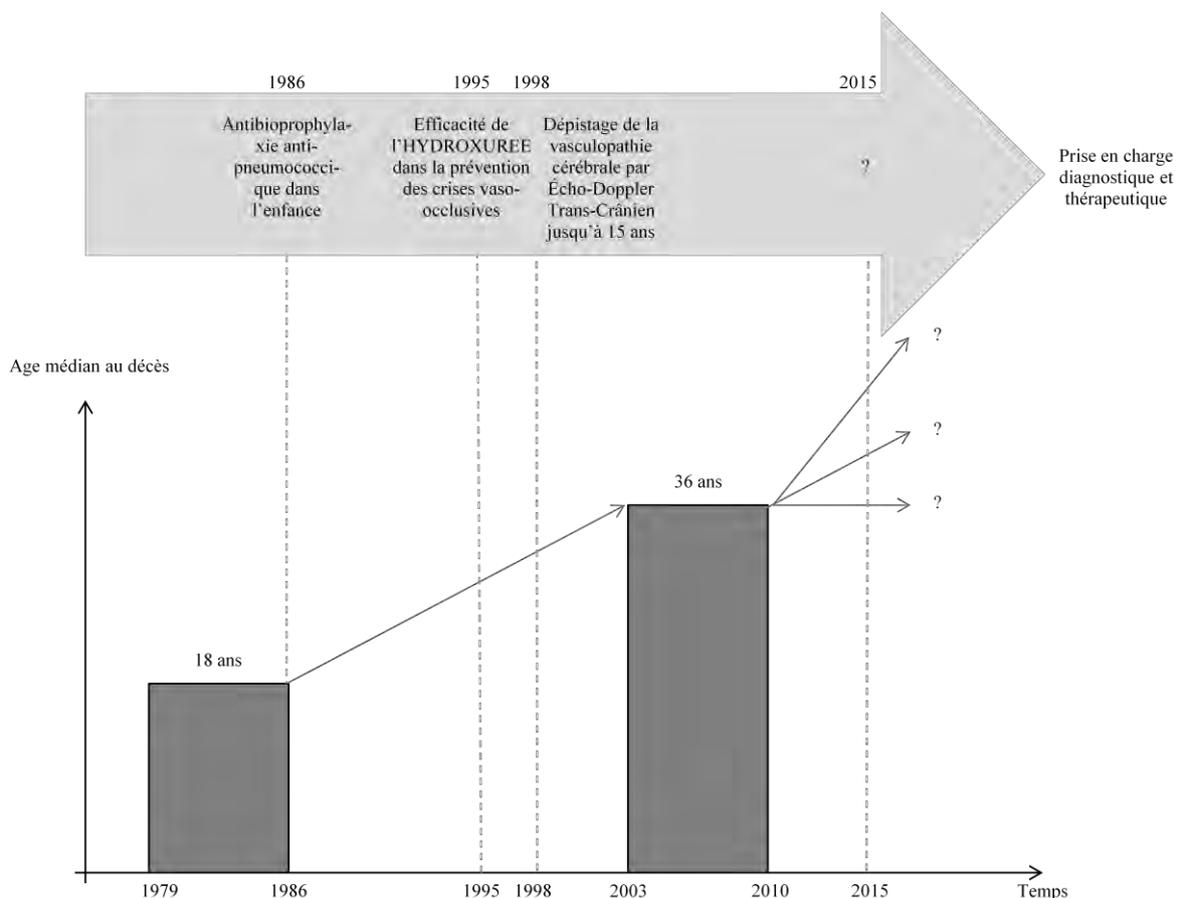


Figure 2. Evolution dans le temps de l'âge médian de décès en France en fonction de la prise en charge (7-11).

L'expression clinique de la drépanocytose est insidieuse et variable dans le temps. Elle se manifeste à la fois par des manifestations aiguës bruyantes et par des complications chroniques silencieuses (Figure 3).

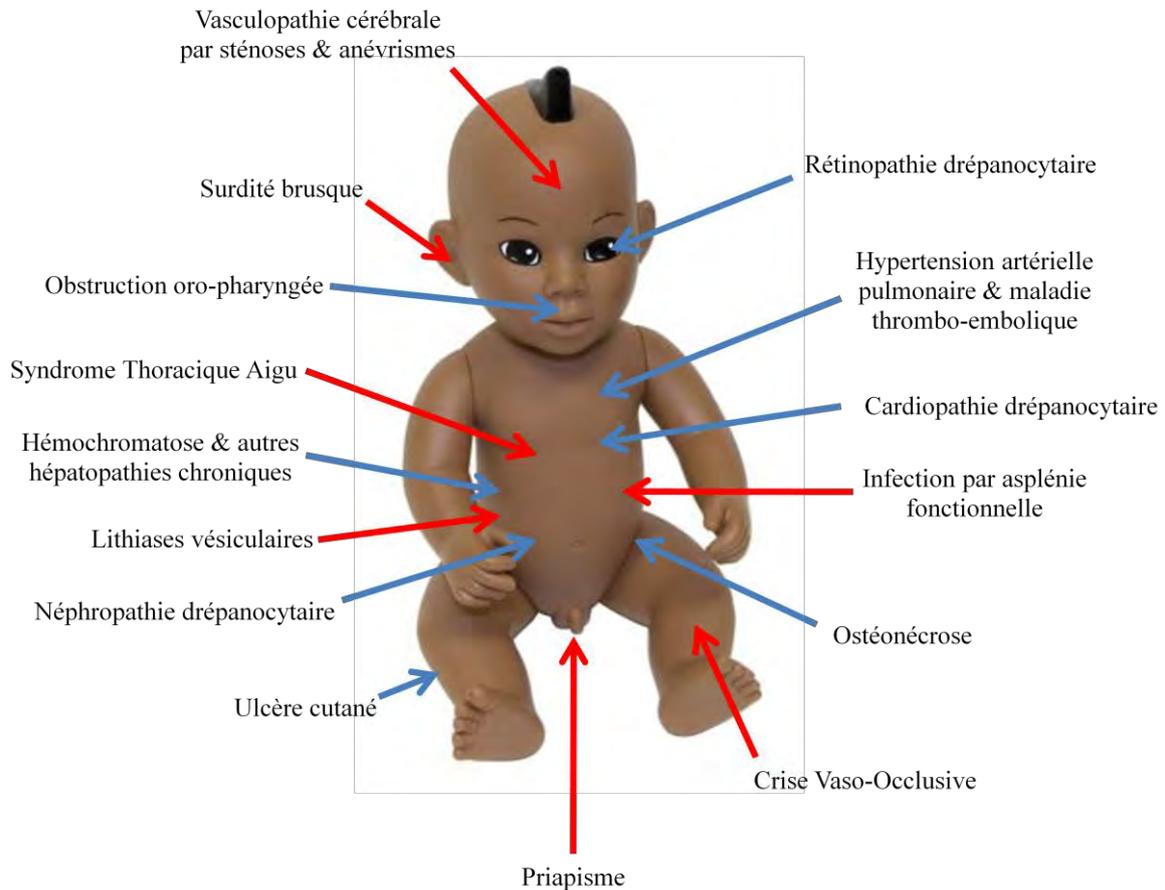


Figure 3. Représentation des principales complications aiguës (en rouge) et chroniques (en bleu) pouvant survenir chez un patient drépanocytaire.

Les manifestations aiguës sont essentiellement constituées des Crises Vaso-Occlusives (CVO) et des Syndromes Thoraciques Aigus (STA). Elles comprennent également des complications spécifiques comme le priapisme ou l'AVC par vasculopathie cérébrale.

Les complications chroniques correspondent à des atteintes organiques pouvant évoluer jusqu'à la défaillance complète et pouvant nécessiter une transplantation d'organe. Elles s'installent le plus souvent de façon insidieuse et ne s'expriment cliniquement que tardivement, à un stade où le risque de séquelles est important. Elles doivent être dépistées de façon systématique pour être prévenues et traitées précocement (13).

3. Epidémiologie dans le monde et en France

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 5% de la population mondiale serait porteuse saine d'un gène drépanocytaire ou thalassémique. Ce pourcentage atteindrait 25% dans certaines régions (3). L'augmentation majeure de la survie des enfants drépanocytaires par les récentes améliorations de la prise en charge explique que les hémoglobinopathies constitutionnelles représentent un problème de santé émergent (14).

La drépanocytose se trouve essentiellement dans les populations d'ascendance africaine, mais aussi indienne, méditerranéenne ou du Moyen-Orient. Un mécanisme de sélection naturelle a en effet entraîné une moindre susceptibilité aux formes graves du paludisme chez les sujets hétérozygotes AS, non atteints de SDM mais porteurs du trait drépanocytaire, ayant entraîné une survie préférentielle de ces sujets (15,16). De ces régions, la maladie s'est progressivement dispersée du fait des mouvements de population, comme le commerce triangulaire vers les Amériques, et les migrations économiques au XX^{ème} siècle. Ainsi les immigrés originaires d'Afrique subsaharienne n'étaient que 20 000 en France lors du recensement de 1962, contre plus de 500 000 dans les années 2000 (17).

En France, la population totale des patients drépanocytaires avait été estimée à près de 9 000 à partir de la déclaration en Affection de Longue Durée (ALD) 10 en 2009 (3). Les dernières données du Centre National de Référence (CNR) évalueraient cette population à 16 000 patients en 2014 (données non publiées). Dans une étude Orphanet réalisée à partir de données bibliographiques, la prévalence serait de 15/100 000 (18).

En ce qui concerne l'incidence, 441 enfants drépanocytaires ont vu le jour en France en 2013, soit un enfant atteint pour 1 881 naissances. Cela en fait la maladie génétique la plus fréquente (19). Cela montre également que la drépanocytose n'est plus une maladie rare à la naissance puisque le seuil de maladie rare adopté par l'Union Européenne est déterminé à 1/2 000.

D'après les dernières données de mortalité publiées dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH) en Mars 2015, près de 1 000 décès de patients drépanocytaires ont été enregistrés en France entre 1980 et 2010. Au cours de cette période, le nombre de décès est passé de 10 à 50 par an et l'âge médian des décès lié à la drépanocytose est passé de 18 à 36 ans (12).

Ainsi, au cours de l'Histoire de cette pathologie, comme au cours de leur histoire personnelle, les drépanocytaires souffrent de multiples maux :

- une maladie sévère menaçant le pronostic vital et entraînant une mortalité infantile quasi systématique jusqu'à récemment ;
- des manifestations aiguës s'exprimant par des douleurs insoutenables pouvant survenir à tout moment et nécessitant une prise en charge par antalgiques morphiniques ;
- des complications chroniques insidieuses pouvant atteindre tous les organes ;
- une stigmatisation raciale d'une maladie qui n'affecte que les populations d'ascendance africaine ;
- une représentation de toxicomane qui peut être exprimée par les soignants les prenant en charge lors des CVO.

La prise en charge de cette pathologie s'est progressivement organisée pour répondre à ces difficultés.

B. Organisation de la prise en charge en France

1. Une priorité de santé publique en France

La drépanocytose a été reconnue par le Ministère de la Santé comme l'une des 100 priorités de la loi de santé publique de 2004, avec deux objectifs : la réduction de la mortalité et l'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie des personnes atteintes. Les indicateurs retenus pour évaluer ces objectifs étaient le taux de mortalité, le nombre de jours d'hospitalisation par malade et par an et le nombre d'unités de sang transfusées (20).

En Octobre 2008, l'Académie Nationale de Médecine synthétisait la problématique de la prise en charge de cette maladie au cours d'une séance thématique consacrée à la drépanocytose et intitulée : « La drépanocytose en France en 2008 : les acquis et les nécessités du futur » (21) :

Les progrès technologiques et thérapeutiques ont modifié profondément le soin et le pronostic de la drépanocytose. La prise en charge du malade drépanocytaire est globale, mais différente en période aiguë ou crise et en période chronique ou état intercritique dit basal. Elle est complexe, devant assurer à la fois la surveillance régulière et la maîtrise des situations aiguës. Le recours à de multiples disciplines médicales, compétentes dans la gestion de cette maladie, justifie pleinement la mise en œuvre de centres spécialisés pour la prise en charge de la drépanocytose. Ces centres doivent permettre de faire progresser le dépistage précoce des complications et de rationaliser les conduites thérapeutiques tant pour la crise que pour les complications.

2. Prise en charge des maladies rares

a) Premier Plan National Maladies Rares

Le Premier Plan National Maladies Rares 2005-2008 a permis d'organiser la prise en charge particulière de ces maladies, présentée dans les Cahiers d'Orphanet de Juin 2009 (22) :

Le Plan Maladies Rares a permis de structurer l'organisation de l'offre de soins pour les maladies rares et d'améliorer sa lisibilité pour les patients, les différents acteurs et les structures impliqués dans cette prise en charge. Pour parvenir à cet objectif, le plan a prévu la reconnaissance de structures d'excellence scientifique et clinique pour les maladies rares, à travers une démarche de labellisation de centres de référence [...].

Les centres de référence ont 6 missions :

- *faciliter le diagnostic et définir une stratégie de prise en charge thérapeutique, psychologique et d'accompagnement social ;*
- *définir et diffuser des protocoles de prise en charge, en lien avec la Haute Autorité de la Santé et l'union nationale des caisses d'assurance maladie ;*
- *coordonner les travaux de recherche et participer à la surveillance épidémiologique, en lien avec l'Institut National de Veille Sanitaire ;*
- *participer à des actions de formation et d'information pour les professionnels de santé, les malades et leurs familles, en lien avec l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé ;*
- *animer et coordonner les réseaux de correspondants sanitaires et médico-sociaux ;*
- *être des interlocuteurs privilégiés pour les tutelles et les associations de malades.*

Deux Centres Nationaux de Référence (CNR) des SDM ont ainsi été créés en 2005 : l'un en Région Parisienne, regroupant 8 sites d'expertise de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), et l'autre aux Antilles / Guyane, regroupant 5 sites.

Le dispositif des centres de référence a été complété en 2008 par celui des Centres de Compétences. Ils ont été identifiés par les centres de références et désignés par les Agences Régionales de l'Hospitalisation (ARH) [...] Ces centres de Compétences ont vocation à assurer la prise en charge et le suivi des patients, à proximité de leur domicile, et à participer à l'ensemble des missions des centres de référence. Ils travaillent dans le cadre d'un travail en réseau, permettant ainsi de compléter le maillage territorial.

Concernant la drépanocytose, 14 Centres de Compétences des Maladies Constitutionnelles du Globule Rouge et de l'Érythropoïèse (CC MCGRE) ont été labellisés en 2009 (22).

b) Second Plan National Maladies Rares

Le Second Plan National Maladies Rares 2011-2016 a prévu de compléter ces dispositifs par la constitution de filières de santé maladies rares. La filière de santé MCGRE a ainsi été identifiée en 2014, avec à sa tête le Professeur Frédéric GALACTEROS du CHU Henri Mondor de Créteil (23).

3. Mise en place de recommandations nationales

Le Groupe de Recommandations et d'Étude de la Drépanocytose de l'Adulte (GREDA), constitué des Docteurs Jean-Benoît ARLET, Pablo BARTOLUCCI, Anoosha HABIBI, François LIONNET, Jean-Antoine RIBEIL et Katia STANKOVIC, a été créé en 2006 sous l'égide du CNR des SDM.

Son objectif était décrit dans le numéro spécial de la Revue de Médecine Interne de la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) de Décembre 2009 : « L'objectif [était] de mettre à disposition des fiches synthétiques et pratiques accessibles à tout médecin accueillant un patient drépanocytaire, afin d'améliorer et d'harmoniser la prise en charge de cette pathologie. Le contenu de ces fiches [était] basé sur une recherche bibliographique minutieuse, mais [reposait] en grande partie sur un consensus d'experts, tant les études à fort niveau de preuve chez l'adulte [étaient] rares. » (5).

La version actualisée de ces recommandations devrait être publiée en Mai 2015 dans cette même revue.

4. Organisation pratique de la prise en charge

a) Prise en charge ponctuelle

De nombreux patients adultes, en particulier ceux en situation de migration récente, ne consultent que lors des manifestations aiguës de CVO. Le caractère pauci-symptomatique en dehors des crises rend en effet difficile l'adhésion au suivi.

b) Suivi au long cours

La prise en charge des patients drépanocytaires a longtemps été déterminée par des paramètres hospitaliers locaux. Selon les parcours et les volontés des professionnels de santé, les patients pouvaient ainsi être suivis dans des services différents en fonction du CHU :

- en Hématologie : la drépanocytose est en effet une hémopathie non maligne. C'est toujours le cas au CHU d'Angers ;
- en Médecine Interne, comme au CNR des SDM du CHU Henri Mondor de Créteil, en raison du caractère complexe de cette affection ;

- en Médecine Tropicale : les infectiologues ont souvent voyagé, en particulier en Afrique, et y ont acquis des compétences de prise en charge de cette pathologie « tropicale ». On retrouve toujours cette situation au CHU de Bordeaux ;
- en Pédiatrie : jusqu'à un passé proche, la drépanocytose était une pathologie essentiellement pédiatrique, mal connue de la médecine adulte. Les patients, comme les pédiatres, étaient donc réticents à l'idée d'une éventuelle transition. C'était le cas jusqu'à récemment à l'Assistance Publique RHôpitaux de Marseille (AP-HM).

II. Description de la Filière de Soins Drépanocytose du CHU de Toulouse

Dans cette deuxième partie, consacrée à la description de la FSD du CC MCGRE du CHU de Toulouse, nous commencerons par aborder les aspects historiques de la création de cette filière. Nous poursuivrons avec une analyse des données épidémiologiques disponibles sur le CHU de Toulouse.

Nous nous intéresserons ensuite aux données d'activité médicale, que ce soit pour la prise en charge des manifestations aiguës ou des complications chroniques. Nous détaillerons également les données de mortalité.

Nous nous attacherons enfin à la présentation du réseau des spécialistes référents dans les différentes disciplines médicales et chirurgicales et du réseau des professions paramédicales.

A. Généralités sur la Filière de Soins Drépanocytose du CHU de Toulouse

1. Aspects historiques

a) La situation avant 2009

La prise en charge des patients drépanocytaires adultes dans le cadre d'une filière de soins ne s'est organisée que récemment au CHU de Toulouse. Jusqu'en 2009, les patients étaient suivis dans différents services. La répartition se faisait au gré des avis demandés par leurs médecins traitants ou des hospitalisations après admission aux urgences dans :

- le service d'Hématologie du Professeur Michel ATTAL ;
- le Service de Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) du Professeur Bruno MARCHOU ;
- le service de Médecine Interne du Professeur Laurent ALRIC ;
- le service de Médecine Interne du Professeur Philippe ARLET ;
- le service de Médecine Interne & Immunopathologie Clinique du Professeur Daniel ADOUE.

b) La mise en place de médecins référents

En 2009, le Docteur Alain ROBERT, hémato-pédiatre, a sollicité et obtenu la labellisation de CC MCGRE dans le cadre du Premier Plan National Maladies Rares (24).

En parallèle avec la mise en place du CC porté par la pédiatrie, une filière s'est organisée pour la prise en charge des patients à l'âge adulte, filière initiée par le Professeur Daniel ADOUE et poursuivie ensuite par le Docteur Pierre COUGOUL, lorsqu'il est devenu assistant puis Praticien Hospitalier, avec pour projet hospitalier la responsabilité de la prise en charge des patients et de la coordination de cette filière. Les patients qui souhaitaient poursuivre leur prise en charge avec d'autres médecins et/ou dans d'autres services pouvaient bien entendu le faire, mais leurs Bilans Annuels (BA) étaient de préférence organisés dans le cadre de la FSD, afin d'uniformiser la prise en charge spécifique des complications chroniques de la pathologie.

A partir de 2012, des contacts et des protocoles ont été mis en place avec de multiples collaborateurs, et la trame de ce travail a été ébauchée.

De Janvier à Mai 2014, j'ai pu participer à cette activité ce qui a permis d'augmenter le temps médical consacré à ces patients. Nous avons donc pu multiplier les initiatives pour continuer de structurer une filière interdisciplinaire (Tableau I).

Dans le cadre de la réorganisation du CHU, le service de Médecine Interne & Immunopathologie Clinique du Professeur Daniel ADOUE a intégré le site de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse R Oncopôle (IUCT-O), ce qui a modifié à partir de Mai 2014 la localisation géographique de la prise en charge mais ne modifiait pas les principes de l'organisation globale de la prise en charge.

<i>Manifestations aiguës</i>	<ul style="list-style-type: none">- Admission 24h/24 aux urgences, au déchochage, en surveillance continue et/ou en réanimation ;- Transfert pour hospitalisation traditionnelle en salle dans les services de Médecine Interne ou de Maladies Infectieuses ;- Transfert pour hospitalisation traditionnelle dans les services de spécialités ;- Consultations Post-Hospitalisations ;- Prise en charge des grossesses de patientes drépanocytaires à la maternité Paule De Viguier.
<i>Complications chroniques</i>	<hr/> <ul style="list-style-type: none">- Consultations de suivi ;- Consultations et prises en charge spécialisées ;- Bilans Annuels ;- Programmes de saignées et échanges transfusionnels ;- Cryoconservation de sperme ;- Séances d'Éducation Thérapeutique du Patient ;- Conseil génétique. <hr/>

Tableau I. Description des différentes activités réalisées par la Filière de Soins Drépanocytose du CHU de Toulouse.

2. Aspects épidémiologiques

a) *Matériels et méthodes*

L'analyse épidémiologique de la FSD a été réalisée à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations (PMSI) au 31 Décembre 2014, comprenant tous les patients drépanocytaires, d'âge supérieur à 16 ans, ayant été vus en consultation au moins une fois au CHU de Toulouse depuis 1997.

L'année 1997 a été choisie comme année de référence, car elle correspondait à la première année pour laquelle le logiciel ORBIS[®], actuellement utilisé pour les dossiers informatisés des patients, avait une trace informatique des admissions au CHU de Toulouse.

Le recueil des informations n'a pas permis de déterminer à quel moment les patients passaient de la cohorte pédiatrique à la cohorte adulte. En effet, il était réalisé sur la base du premier enregistrement informatique de chaque patient au CHU.

b) *Evolution du nombre de patients dans la Filière de Soins Drépanocytose*

L'évolution annuelle du nombre de patients dans la cohorte adulte suivait une croissance régulière depuis 1997 (Figure 4).

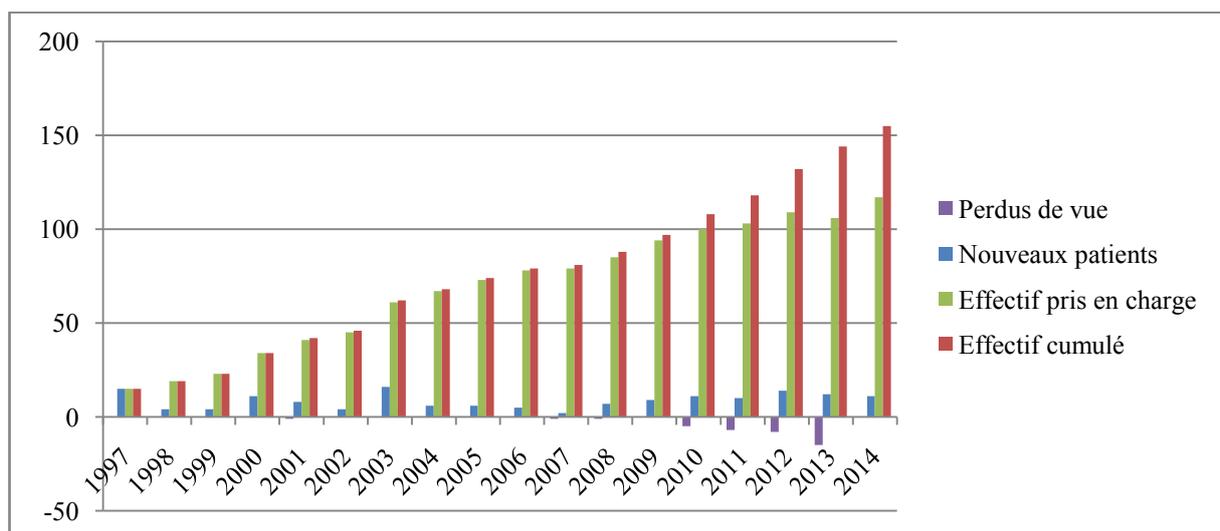


Figure 4. Évolution annuelle du nombre de perdus de vue, du nombre de nouveaux patients, de l'effectif effectivement pris en charge et de l'effectif cumulé de patients drépanocytaires connus dans la Filière de Soins Drépanocytose du CHU de Toulouse.

Au total, l'effectif de la cohorte de patients drépanocytaires enfants et adultes est passé de 15 en 1997 à plus de 250 en 2015, soit une croissance de 1600% en moins de 20 ans.

c) Caractéristiques des nouveaux patients intégrant la filière

Nous avons voulu analyser les raisons de cette augmentation constante d'effectif. Le nombre annuel médian de nouveaux patients était de 8 avec un intervalle inter-quartile [5; 11] et des extrêmes de 1 à 16 patients (Figure 5). L'année de référence 1997 n'a pas été prise en compte dans l'analyse statistique.

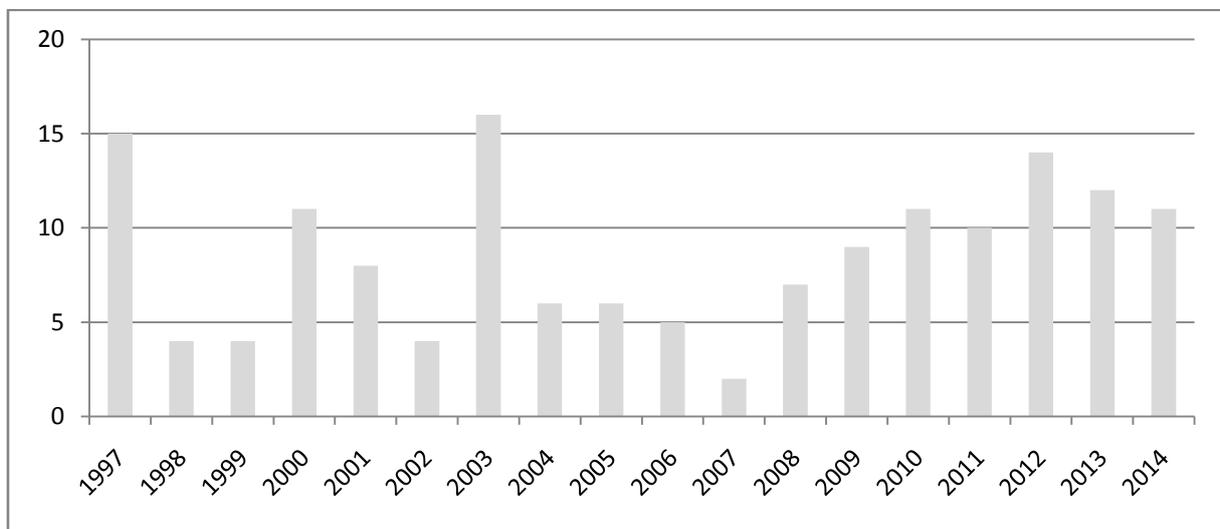


Figure 5. Evolution du nombre de nouveaux patients drépanocytaires au CHU de Toulouse.

Le nombre de patients provenant de la cohorte pédiatrique était estimé entre 1 et 2 par an, d'après les deux référents en pédiatrie et en médecine adulte, mais n'a pas été évalué dans ce travail. Ce chiffre devrait fortement augmenter dans les années à venir. En effet, la cohorte pédiatrique est constituée d'une centaine d'enfants, soit une moyenne de 5 enfants par tranche d'âge d'un an. Par ailleurs, depuis les années 1980, la mortalité infantile est devenue inférieure à 1% (13).

Concernant l'arrivée directe dans la cohorte adulte, 57 nouveaux patients drépanocytaires ont été enregistrés entre 2010 et 2014. Les origines géographiques de ces patients (Figure 6) et leurs motifs d'arrivée (Figure 7) ont été recensés à partir du premier courrier médical enregistré dans leur dossier ORBIS®.

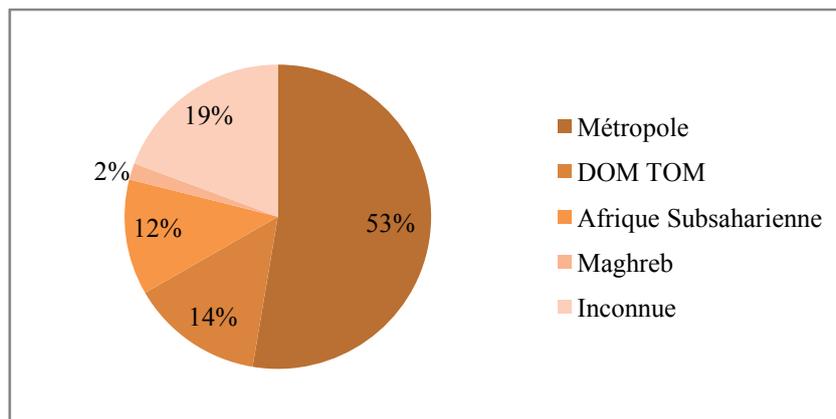


Figure 6. Origine géographique des 57 nouveaux patients drépanocytaires adultes arrivés au CHU de Toulouse entre 2010 et 2014.

Considérant les 46 patients pour lesquels l'origine géographique était connue, une grande majorité (n=30 soit 65,2%) des nouveaux patients suivis au CHU de Toulouse arrivaient de France métropolitaine dans le cadre d'un déménagement. L'immigration ne représentait que 17,4% des patients (n=7), essentiellement en provenance d'Afrique subsaharienne.

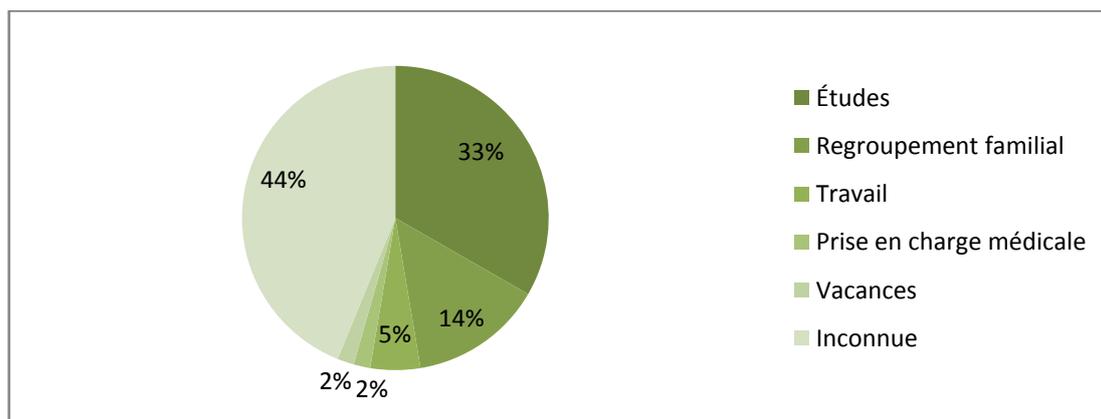


Figure 7. Motif d'arrivée dans la région Midi-Pyrénées des 57 nouveaux patients drépanocytaires adultes arrivés au CHU de Toulouse entre 2010 et 2014.

Près de la moitié des dossiers (43,9%) ne précisait pas le motif d'arrivée dans la région Midi-Pyrénées. Il serait intéressant d'améliorer le recueil de cette donnée afin de pouvoir adapter au mieux la prise en charge sociale.

Considérant les 32 patients pour lesquels le motif d'arrivée était connu, 59,4% des patients venaient pour faire des études (n=19) et 25,0% pour un regroupement familial (n=8). Un motif médical d'arrivée n'avait été retrouvé que dans une seule situation, chez une patiente drépanocytaire centrafricaine ayant fait 4 fausses couches successives.

d) Caractéristiques des patients de la Filière de Soins Drépanocytose

Au 31 Décembre 2014, 155 patients atteints de SDM étaient donc connus dans la FSD : 70 hommes (45,2%) et 85 femmes (54,8%), soit un sex ratio de 0,82. La médiane d'âge était de 29,7 ans, avec un intervalle inter-quartile [24,5 ; 36,6]. L'âge minimum était de 16,6 ans et l'âge maximum était de 61,4 ans. La répartition a été réalisée par tranche d'âge de 5 ans (Figure 8).

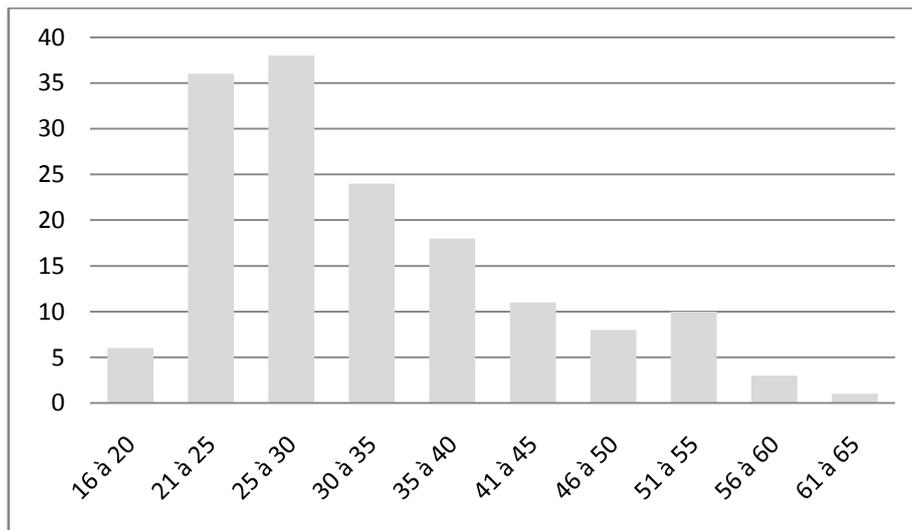


Figure 8. Répartition des patients de la cohorte adulte de la Filière de Soins Drépanocytose du CHU de Toulouse par tranche d'âge de 5 ans.

Le nombre peu élevé de patients de la classe d'âge 16 à 20 ans pouvait s'expliquer par une transition tardive de la cohorte pédiatrique à la cohorte adulte.

La moitié des patients (47,8%) avaient un âge compris entre 21 et 30 ans, ce qui correspondait à la première génération à avoir bénéficié dans l'enfance de l'antibioprophylaxie anti-pneumococcique, recommandée à partir de l'année 1986 (8).

A partir de ces données, il était difficile de prédire l'évolution ultérieure de l'effectif de la cohorte. L'évolution de l'espérance de vie des patients au-delà de l'âge de 30 ans était en effet non déterminée.

B. Données d'activité médicale de la Filière de Soins Drépanocytose du CHU de Toulouse

1. Prise en charge des manifestations aiguës

Nous avons extrait les données sur les manifestations aiguës à partir de deux sources différentes et complémentaires :

- Les données d'admissions dans les Services d'Accueil d'Urgence (SAU), fournies par le Docteur Olivier AZEMA de l'Observatoire Régional des Urgences Midi-Pyrénées (ORUMIP), grâce au PMSI ;
- Les données d'hospitalisations non programmées des patients suivis dans la FSD, recueillies par le Docteur Pierre COUGOUL.

a) Dans les Services d'Accueil des Urgences

Tous les séjours dans les SAU du CHU de Toulouse survenus entre le 1^{er} Janvier 2007 et le 31 Décembre 2014, codés dans le PMSI avec un diagnostic principal ou associé correspondant à un syndrome drépanocytaire ont été recensés.

Les codes de la Classification Internationale des Maladies version 10 (CIM-10) utilisés pour l'extraction des diagnostics principaux ou associés ont été :

- D57.0 : « Anémie à hématies falciformes [anémie drépanocytaire] avec crises » ;
- D57.1 : « Anémie à hématies falciformes [anémie drépanocytaire] sans crise » ;
- D57.2 : « Affection à hématies falciformes [drépanocytaires] hétérozygote double » ;
- D57.8 : « Autres affections à hématies falciformes [drépanocytaires] ».

Le nombre total d'admissions s'élevait à 1018. Après élimination de 27 doublons, dus à la réadmission au SAU pour aggravation secondaire en cours d'hospitalisation ou mise en place d'une voie d'abord veineux, 991 séjours ont été comptabilisés.

La grande majorité des patients étaient admis dans le SAU du CHU Purpan, qui totalisait 939 admissions (94,8%) contre 52 (5,2%) pour le CHU Rangueil.

Avec 986 diagnostics, le code D57.0 représentait la quasi-totalité des admissions (99,5%). Les 5 autres admissions étaient codées D57.1 (n=3) ou D57.8 (n=2). Une étude complémentaire sur la validation des codes CIM-10 dans cette pathologie était en cours de réalisation.

L'évolution annuelle montrait une augmentation régulière du nombre d'admissions dans les SAU entre les années 2007 et 2014 (Figure 9).

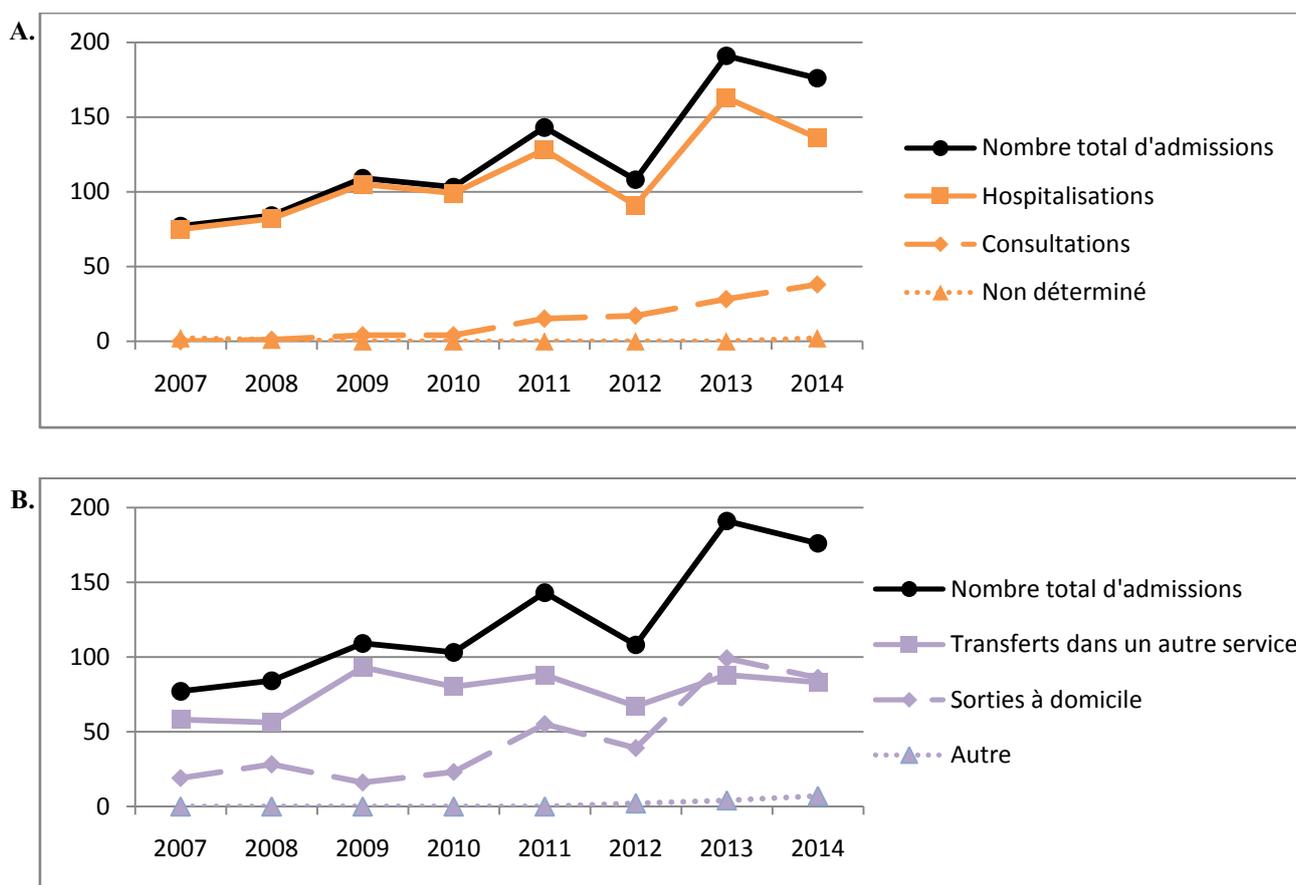


Figure 9. Nombre de séjours pour crise drépanocytaire dans les Services d'Accueil d'Urgence du CHU de Toulouse entre Janvier 2007 et Décembre 2014.

A. Statut PMSI selon la Circulaire Frontière.

B. Devenir à l'issue du séjour dans les Services d'Accueil d'Urgence.

Les « consultations » et les « hospitalisations » étaient définies d'après la Circulaire Frontière du 15 Juin 2010, en fonction de la durée de la prise en charge.

Les nombres moyen et médian d'admissions annuelles étaient respectivement de 124 et de 108, avec des extrêmes de 77 admissions en 2007 à 191 admissions en 2013.

Au cours de cette période d'étude, on notait l'apparition de consultations de patients drépanocytaires dans les SAU, qui passaient de 0,0 à 22,0% entre 2007 et 2014. Concernant le nombre de transferts dans un autre service pour hospitalisation, il passait de 75,3% en 2007 à 47,2% en 2014.

Plusieurs hypothèses pouvaient expliquer ces deux phénomènes :

- La protocolisation dans les SAU permet l'amélioration de la prise en charge, une antalgie obtenue de façon rapide et une sortie précoce du patient ;
- L'amélioration de la prise en charge au long cours entraîne la survenue de CVO moins sévères ;
- L'augmentation du nombre de patients aux urgences nécessite de faire des sorties rapides au risque d'entraîner des réadmissions précoces.

Pour conclure à une amélioration de la prise en charge, il fallait démontrer que l'apparition des consultations dans les SAU et l'augmentation des sorties directes à domicile ne s'accompagnaient pas de réadmissions précoces.

Nous nous sommes donc intéressés aux 106 consultations (10,7% des séjours). Les patients avaient été réadmis au SAU dans la semaine suivante dans 28 cas (26,4%). Les séjours de très courte durée semblaient donc peu adaptés aux crises drépanocytaires.

Nous nous sommes également penchés sur les 365 séjours qui s'ensuivaient d'une sortie à domicile (36,8% des séjours). Les patients avaient été réadmis au SAU dans la semaine suivante dans 92 cas (25,2%). Les sorties à domicile au décours des crises drépanocytaires ne semblaient donc pas adaptées pour les patients drépanocytaires.

Au total, 151 patients différents ont été admis dans les SAU du CHU de Toulouse au cours de ces 8 années. Si l'on rapportait le nombre d'admissions au nombre de patients effectivement pris en charge, on retrouvait une moyenne de 1,26 admission par patient par an, avec des extrêmes de 0,97 admission par patient par an en 2007 à 1,86 admission par patient par an en 2013.

Il était remarquable que seulement 107 de ces patients (69,0%) étaient connus dans le cadre de la FSD, c'est-à-dire qu'ils avaient bénéficié d'au moins une consultation ou une hospitalisation dans le service du Dr Pierre COUGOUL, médecin référent du CC MCGRE.

On enregistrait 931 séjours (93,9%) pour ces patients de la FSD et 60 séjours pour les 44 patients qui n'étaient pas connus dans la filière.

Parmi les 107 patients de la FSD, 39 patients (36,5%) avaient présenté au moins 3 admissions dans les SAU du CHU de Toulouse au cours d'une année sur les 8 années de l'étude. Cela correspondait à un critère d'Hospitalisations Itératives (HI) et à l'indication de traitement de fond par HYDROXYURÉE.

Aucun patient non connu de la FSD ne remplissait ce critère d'HI, c'est-à-dire qu'ils avaient tous été admis dans les SAU moins de 3 fois par an.

Nous avons cherché à comprendre les raisons de ce nombre non négligeable de patients non connus dans la FSD. Plusieurs situations ont été retrouvées :

- des patients « de passage » atteints de SDM et suivis dans un autre centre : 2 en région parisienne et 2 dans l'inter-région (Bordeaux et Limoges) ;
- des patients atteints de SDM suivis dans un autre service du CHU de Toulouse : 2 au SMIT, en raison d'une infection VIH, et 1 en hématologie ;
- des patients atteints d'un syndrome drépanocytaire mineur, d'une autre hémoglobinopathie ou d'une enzymopathie du globule rouge : 3 patients avaient des traits (2 traits drépanocytaires AS et 1 trait AC) et 1 patient était porteur d'un déficit en G6PD ;
- une erreur de codage : c'était vraisemblablement le cas pour une patiente de 95 ans admise au SAU pour décompensation cardiaque sur anémie macrocytaire.

Le statut des 31 autres patients n'a pas pu être déterminé par défaut d'information.

Des doutes sur l'organicité des troubles présentés, avec suspicion de mésusage des antalgiques, en particulier des morphiniques, dans un contexte de nomadisme médical ont été rapportés chez 3 de ces patients.

Nous avons également voulu déterminer une éventuelle rythmicité trimestrielle du nombre de séjours dans les SAU au cours des 8 années de l'étude (Figure 10). Une discrète tendance avec des pics de fréquentation dans les SAU pendant les trimestres d'hiver de Janvier à Mars semblait se dessiner.

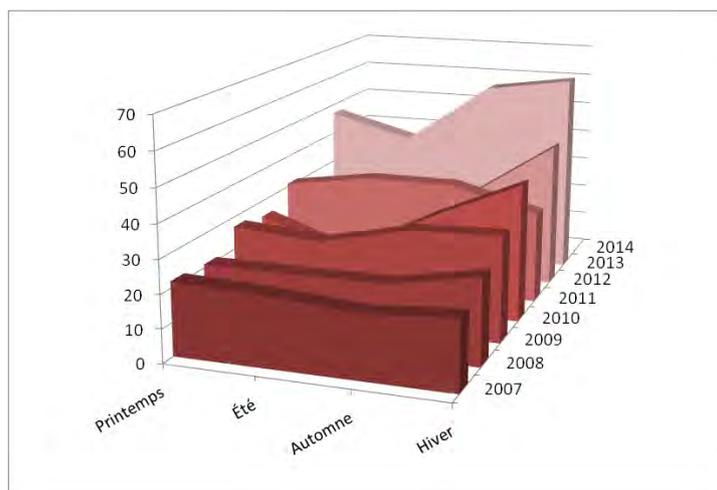


Figure 10. Evolution trimestrielle du nombre de séjours pour crise drépanocytaire dans les Services d'Accueil d'Urgence du CHU de Toulouse entre 2007 et 2014.

b) En hospitalisation traditionnelle

Les hospitalisations concernaient 626 séjours (63,2%). Les patients nécessitant une hospitalisation étaient transférés dans différents services, essentiellement de Médecine Interne et de Maladies Infectieuses (Figure 11).

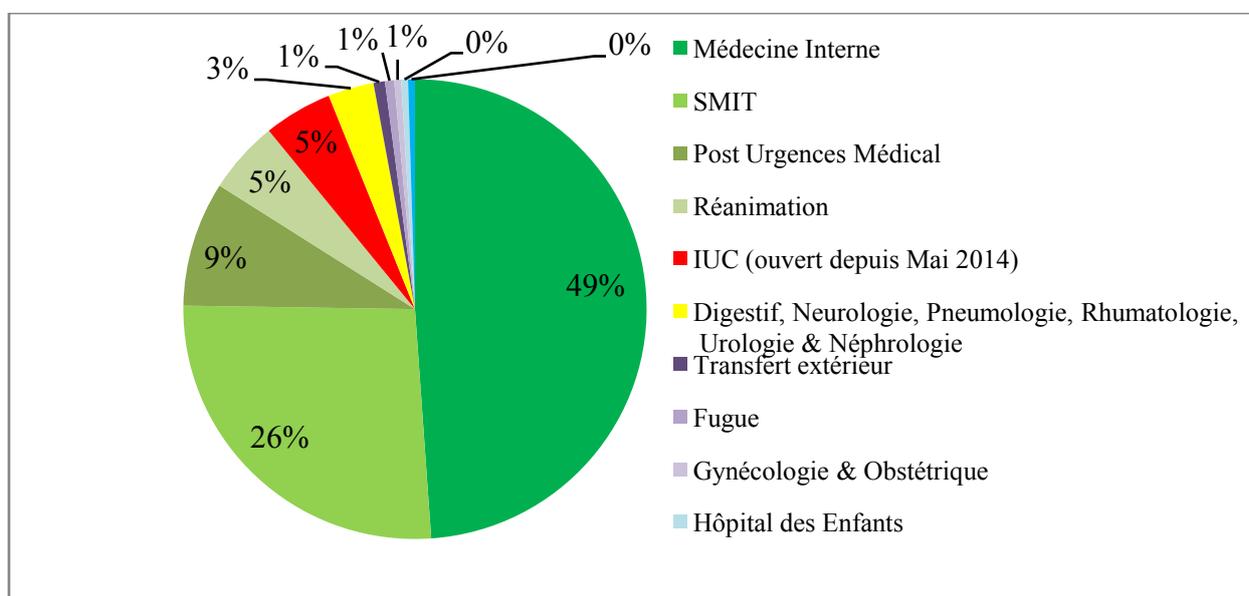


Figure 11. Répartition des services d'accueil des patients drépanocytaires, après admission dans les Services d'Accueil d'Urgence du CHU de Toulouse entre Janvier 2007 et Décembre 2014. (IUCT-O = Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – Oncopôle ; SMIT = Service de Maladies Infectieuses et Tropicales).

Les manifestations aiguës ont également été évaluées à partir des données d'hospitalisations non programmées recueillies par le médecin référent du CC MCGRE (Tableau II).

<i>Années</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>	<i>2013</i>
<i>Nombre de séjours</i>	49	67	62	52	75
<i>Nombre de patients</i>	29	30	28	25	38
<i>Durée totale des séjours en jours</i>	ND	419	513	386	591
<i>Durée moyenne des séjours en jours</i>	ND	ND	ND	7,42	7,88

Tableau II. Hospitalisations non programmées de patients drépanocytaires adultes de la FSD au CHU de Toulouse entre Janvier 2009 et Décembre 2013
(ND = Non disponible).

En 2012 et 2013, la durée moyenne des hospitalisations non programmées était stable autour d'une semaine.

c) Activité d'avis spécialisé au lit du patient

Dans le cadre des hospitalisations non programmées et à la demande des médecins prenant en charge les patients, le médecin référent de la FSD a initié une activité mobile d'avis spécialisé au lit des patients (Tableau III).

<i>Années</i>	<i>2012</i>	<i>2013</i>
<i>Avis au lit des patients</i>	26	67

Tableau III. Description du nombre d'avis donnés par le médecin référent au lit des patients entre Janvier 2012 et Décembre 2013.

Cette activité semblait correspondre à un véritable besoin et devrait être amenée à se développer, dans le but d'améliorer et d'homogénéiser la prise en charge des patients. Elle contribuait également à la formation pratique des internes et des médecins prenant en charge les patients drépanocytaires.

2. Prise en charge des complications chroniques

a) En consultation

Concernant la prise en charge médicale au long cours, nous avons évalué les nombres de consultations et d'Hospitalisations De Jour (HDJ) réalisées dans le cadre du CC MCGRE, avant l'initiation de ce travail, soit jusqu'en Décembre 2013 (Tableau IV).

Le nombre recommandé de consultations a été calculé en multipliant par 2 le nombre de patients suivis. En effet, les règles de bonne pratique clinique préconisaient la réalisation d'au moins une consultation de suivi tous les 6 mois chez ces patients.

<i>Années</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>	<i>2013</i>
<i>Nombre de 1^{ère} consultation</i>	ND	17	28	18	21
<i>Nombre de consultations de suivi</i>	49	41	76	98	141
<i>Nombre recommandé de consultations</i>	194	216	236	264	282
<i>Pourcentage réalisé du nombre recommandé de consultations</i>	25,3%	26,9%	44,1%	43,4%	57,5%

Tableau IV. Consultations de patients drépanocytaires réalisées par le médecin référent du CC MCGRE entre Novembre 2009 et Décembre 2013 (ND = Non Disponible).

Le nombre annuel moyen de nouveaux patients était de 21. Ce chiffre, plus élevé que les chiffres évalués à partir de la base de données informatiques du CHU de Toulouse, s'expliquait par la différence entre les patients qui étaient suivis par le médecin référent du CC MCGRE et les patients qui n'étaient pas suivis dans ce cadre.

Le nombre total de consultations suivait une croissance linéaire entre les années 2009 et 2013. Ces consultations effectives ne représentaient cependant que 25,3 à 57,5% du nombre recommandé de consultations. Ces données étaient cependant à pondérer car des consultations de suivi avaient pu être réalisées par d'autres médecins que le médecin référent du CC MCGRE.

b) En Hospitalisation De Jour

Concernant les HDJ, le nombre moyen de 28 BA était relativement stable, malgré l'augmentation du nombre total de patients (Tableau V).

<i>Années</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>	<i>2013</i>
<i>Bilans Annuels</i>	29	20	32	25	36
<i>Séances</i>	16	60	70	82	45

Tableau V. Activité d'Hospitalisation De Jour réalisée par le médecin référent du CC MCGRE entre Novembre 2009 et Décembre 2013.

Les séances correspondaient à un support transfusionnel globulaire, une saignée ou un échange transfusionnel.

Les BA programmés mais non réalisés, en raison d'une hospitalisation ou d'une mauvaise compliance, n'avaient pas été recensés.

3. Données de mortalité dans la Filière de Soins du CHU de Toulouse

L'analyse de la mortalité survenue chez les patients drépanocytaires adultes recensés dans la FSD retrouvait 6 décès entre 2009 et 2014. Tous les décès étaient survenus en cours d'hospitalisation au CHU de Toulouse. L'âge médian au décès était de 30,5 ans, avec des extrêmes de 21,0 à 54,0 ans. Les causes de décès étaient hépatiques (n=3), neurologiques (n=2) et inconnue (n=1). Quatre des 5 décès (80,0%) par défaillance aiguë d'organe étaient survenus dans un contexte de complication chronique connue de cet organe, en cours d'exploration ou de prise en charge.

C. Réseau médical pluridisciplinaire

1. Mise en place de spécialistes référents

a) *Rationnel*

La drépanocytose est une maladie systémique qui peut se compliquer d'une atteinte de tous les organes du corps humain. Les atteintes organiques sont à la fois spécifiques et d'installation insidieuse : elles nécessitent d'être gérées par des praticiens ayant une expertise particulière dans ce domaine. Il est donc apparu rapidement l'importance d'avoir un spécialiste référent dans de nombreuses spécialités médicales et chirurgicales.

b) *Modalités de choix des spécialistes référents*

La mise en place des spécialistes référents s'est faite de façon progressive et s'est adaptée en fonction des spécialités et des habitudes de prise en charge :

- Dans certaines spécialités, comme la néphrologie, la neurologie ou la pneumologie, des médecins s'étaient intéressés depuis de nombreuses années à la prise en charge de patients drépanocytaires : ils ont endossé le rôle de spécialistes référents de façon naturelle.
- Dans d'autres spécialités, comme l'hépto-gastro-entérologie ou la rhumatologie, le rôle de médecin référent a été proposé à un praticien volontaire, après accord du chef de service.

Dans un certain nombre de spécialités, aucun référent n'a été déterminé. La prise en charge s'organise en fonction des disponibilités des médecins.

Pour chaque spécialité médicale, chirurgicale et biologique, nous détaillerons les principales indications pour lesquelles un recours à un spécialiste est nécessaire, le médecin ou le chirurgien spécialiste considéré référent et les éventuels protocoles mis en place sur le plan local.

2. Description spécialité par spécialité

a) Médecine Interne

La drépanocytose est une maladie systémique pour laquelle la vision globale des internistes permet d'assurer un suivi optimal. Par ailleurs, les services de Médecine Interne étaient particulièrement sollicités en cas de nécessité d'hospitalisation pour CVO.

Cette prise en charge s'est effectuée préférentiellement dans le service de Médecine Interne & Immunopathologie Clinique des Professeurs Daniel ADOUE & Odile BEYNE-RAUZY, mais aussi dans les services de Médecine Interne des Professeurs Laurent ALRIC et Laurent SAILLER et Philippe ARLET.

Les BA des patients drépanocytaires étaient réalisés dans l'unité mutualisée d'HDJ du pavillon Sénac. A compter de Mai 2015, ils sont réalisés sur le site de l'IUCT-O.

b) Maladies Infectieuses et Tropicales

Historiquement, le SMIT du CHU de Toulouse a été une unité d'hospitalisation de patients présentant des CVO et le service assurant le suivi de quelques patients drépanocytaires ce d'autant que les infections sont l'une des composantes majeures de la drépanocytose. Elles font partie des causes de CVO, mais aussi des complications de l'asplénie fonctionnelle. Celle-ci peut apparaître dès le jeune âge chez les enfants drépanocytaires, en particulier dans les suites de séquestrations spléniques aiguës. Un protocole de prise en charge dans le service de maladies infectieuses et tropicales a été rédigé par Noémie GAUDRÉ sous la responsabilité du Docteur Pierre COUGOUL et validé en réunion de service (Annexe 1 : Protocole de prise en charge des patients drépanocytaires dans le Service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Toulouse).

Par ailleurs, le Centre de Vaccinations Internationales (CVI) a été sollicité de façon ponctuelle pour la vaccination de patients drépanocytaires partant dans des zones d'endémie de paludisme ou de fièvre jaune. Dans le cadre du Diplôme Universitaire (DU) « Pathologies Exotiques et des Voyages », Stella ROUSSET, interne en Diplôme d'Études Spécialisées (DES) de Médecine Interne, a soutenu en Mai 2015 son mémoire intitulé « Conseils au voyageur drépanocytaire ». Son travail devait être prolongé par la réalisation de deux documents pratiques, l'un à l'usage des patients et l'autre à l'usage des médecins.

c) Urgences

Les admissions de patients drépanocytaires dans les SAU sont fréquentes, en raison de la survenue de manifestations aiguës, en particulier de CVO.

Après plusieurs échanges avec les médecins des urgences et la responsable de l'unité Accueil Médico-Chirurgical (AMC) du SAU du CHU Purpan, le Docteur Sophie FERNANDEZ, un protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique a été rédigé (Annexe 2 : Protocole Diagnostique et Thérapeutique de la drépanocytose dans les Services d'Accueil d'Urgence du CHU de Toulouse) , validé et mis à disposition de tous les médecins faisant des gardes dans les SAU du CHU Purpan à partir de Janvier 2014 sur le logiciel URQUAL[®] (cf. paragraphe III.B.2). Une formation complémentaire a été réalisée par le Docteur Pierre COUGOUL pour les urgentistes le 12 Février 2013.

De plus, un triptyque spécifique pour les patients drépanocytaires a également été mis en place (Annexe 3 : Triptyque spécifique pour l'admission d'un patient drépanocytaire dans les Services d'Accueil d'Urgence du CHU de Toulouse) et utilisé de Février 2013 à Avril 2014. Son objectif était de permettre aux urgentistes de collecter toutes les informations spécifiquement nécessaires à la prise en charge d'une CVO. Cet outil n'a pas pu être intégré au moment de l'informatisation de l'observation médicale.

Les retours ponctuels en ont été très positifs. Au cours d'entretiens informels, les urgentistes comme les patients notaient une réelle amélioration de la prise en charge aux urgences depuis la mise en place de ce protocole. Une comparaison entre la prise en charge proposée dans le protocole et la prise en charge effective, de type Évaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) pourrait être envisagée dans les années à venir.

d) Réanimation

La prise en charge en réanimation peut être nécessaire à plusieurs moments au cours d'une hospitalisation pour CVO :

- Dès l'admission : en cas de critères de gravité, de difficultés de prise en charge antalgique ou d'accès veineux difficile ;
- En cours d'hospitalisation : en cas d'apparition de complications, en particulier de Syndrome Thoracique Aigu (STA).

A partir de Mai 2014, en cas de nécessité de prise en charge dans une structure réanimatoire, les patients étaient pris en charge de façon préférentielle dans le service de Soins Continus de l'IUCT-O.

Les Docteurs Béatrice RIU-POULENC et Élodie BRUNEL, PH d'Anesthésie-Réanimation, se sont particulièrement intéressées à la problématique de la prise en charge antalgique des patients drépanocytaires. Elles ont respectivement participé à la réflexion du Comité de LUTte contre la Douleur (CLUD) du CHU Purpan sur la mise en place d'un protocole (Annexe 4 : Protocole de gestion de la crise drépanocytaire par le Comité de LUTte contre la Douleur du CHU de Toulouse) en 2013 et à la réunion du CLUD de l'IUCT-O en Novembre 2014.

e) Anesthésie

La prise en charge péri-opératoire des patients drépanocytaires nécessite des précautions particulières, en raison du risque de déclenchement d'une CVO ou d'un STA au cours ou au décours de la prise en charge chirurgicale.

Depuis les années 2000, suite à plusieurs cas de complications péri-opératoires à l'issue dramatique, toute l'équipe d'anesthésie du CHU de Toulouse s'est progressivement formée aux règles de précautions chez ces patients à risque. L'organisation d'érythraphèses pré-opératoires s'est ainsi généralisée en coopération avec les équipes d'anesthésie, le Docteur Daniel BLOOM de l'Etablissement Français du Sang (EFS) et le Docteur Pierre COUGOUL. Les objectifs de taux d'hémoglobine, d'hémoglobine A et d'hémoglobine S étaient fixés en fonction du génotype du patient et du risque de chaque chirurgie.

f) Neurologie

La prise en charge neurologique de la drépanocytose s'intéresse essentiellement à la prévention et à la prise en charge des AVC ischémiques par sténose des artères du polygone de Willis ou hémorragiques par rupture de Moya-Moya ou d'anévrisme.

Au 31 Décembre 2014, 10 patients de la FSD (6,5%) étaient ainsi connus pour un antécédent d'AVC : 6 patients étaient suivis de façon aléatoire par divers neurologues du CHU, 2 patients

étaient perdus de vue pour cause de déménagement et les 2 derniers patients étaient décédés d'AVC hémorragiques.

Le Docteur Nathalie NASR, MCU-PH (Maître de Conférence Universitaire R Praticien Hospitalier) de Neurovasculaire, a progressivement assuré la coordination de la prise en charge sur le plan neurologique, en particulier chez les patients présentant une vasculopathie cérébrale. Plusieurs travaux de recherche clinique étaient en cours sur ce sujet :

- La recherche d'une association entre Echo-Doppler Trans-Crânien (EDTC) pathologique et AVC chez le patient drépanocytaire adulte ;
- La recherche d'une association entre EDTC pathologique et vasculopathie cérébrale à l'Angiographie par Résonance Magnétique (ARM) dans cette même population ;
- L'évaluation de la fréquence des anévrismes intracrâniens asymptomatiques sur les ARM des patients drépanocytaires adultes. Leur prévalence semblait en effet plus importante que chez les adultes non drépanocytaires mais n'était pas connue.

Un descriptif de ces travaux avait été rédigé et transmis au Comité d'Éthique de la Recherche du CHU de Toulouse pour avis (Annexe 5 : Protocole de l'étude « Neurodrep »).

Les patients présentant des neuropathies, en l'occurrence une patiente ayant présenté une forme neurologique de sarcoïdose et un patient ayant présenté un syndrome de Guillain Barré, étaient quant à eux suivis par le Docteur Pascal CINTAS.

g) Neuroradiologie

Au cours de ce travail, la réalisation systématique d'une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et d'une ARM cérébrale a commencé à être mise en place pour tous les patients, dans l'objectif de dépister les patients atteints de vasculopathie cérébrale. L'analyse de l'intérêt de cet examen dans cette indication était en cours.

h) Pneumologie

Dans le cadre de la drépanocytose, la prise en charge pneumologique est essentiellement basée sur la prise en charge de l'HyperTension Artérielle Pulmonaire (HTAP). Un tableau de poumon chronique drépanocytaire avait également été décrit dans la littérature (25).

En cas de symptomatologie respiratoire ou en cas de CVO ou de priapisme à déclenchement nocturne, une oxymétrie nocturne à domicile et des Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR) étaient proposées. Les patients atteints d'HTAP étaient orientés vers les Docteurs Laurent TETU et Grégoire PRÉVOT au CHU Larrey pour la suite de la prise en charge.

i) Cardiologie

La cardiopathie drépanocytaire est une pathologie relativement mal définie. Elle serait caractérisée par une dilatation des 4 cavités, et chez certains patients par une perfusion de réserve anormale, une dysfonction diastolique et une surcharge martiale cardiaque (26).

Avant ce travail, une Échocardiographie Trans-Thoracique (ETT) était réalisée tous les ans, essentiellement dans le cadre du dépistage de l'HTAP. Au cours de l'année 2014, un nouveau protocole a été proposé, en collaboration avec l'équipe de Cardiologie du CHU Rangueil :

- La poursuite de la réalisation d'une ETT de référence par le Docteur Nathalie SOULETIE, médecin référent régional de l'exploration échographique de l'HTAP ;
- Un dosage du BNP annuel.

En cas d'apparition ou d'aggravation de la symptomatologie fonctionnelle, d'élévation du BNP ou d'anomalie échocardiographique, les patients étaient orientés en consultation avec les Docteurs Mathieu BERRY, CCA de Cardiologie, ou Olivier LAIREZ, MCU-PH de Cardiologie. En cas de suspicion d'HTAP, un cathétérisme cardiaque droit était réalisé.

À partir du début de l'année 2015, le Docteur Olivier LAIREZ a complété ce protocole par la mesure du strain lors de chaque ETT. Cette mesure évalue la déformation du myocarde, ce qui pourrait permettre de dépister les patients à risque d'évolution vers des complications cardiaques. À la date d'écriture de ce travail, ces données étaient en cours de recueil.

La réalisation d'un test de marche de 6 minutes systématique au cours du BA, validé comme indicateur d'HTAP et de fonction cardio-pulmonaire (27), était en cours de réflexion.

j) Hépto-Gastro-Entérologie

Les complications digestives de la drépanocytose sont fréquentes, en particulier au niveau hépatique, avec :

- une possible infection post-transfusionnelle par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), l'hépatite B et/ou l'hépatite C ;
- un risque d'hémochromatose secondaire aux transfusions sanguines itératives ou à l'hémolyse chronique ;
- la survenue de maladies auto-immunes ;
- un tableau d'hépatopathie chronique spécifique sans étiologie retrouvée.

Les patients étaient adressés dans le service de Médecine Interne du Professeur Laurent ALRIC en cas d'anomalies du bilan hépatique, en particulier dans les situations de cytolysse et/ou de cholestase persistantes à distance d'une CVO. Ils étaient pris en charge par lui-même ou par le Docteur Mathieu GUIVARCH, CCA dans le service. Une biopsie hépatique par voie trans-jugulaire pouvait être réalisée dans le cadre du bilan étiologique.

k) Chirurgie digestive

La drépanocytose s'accompagne fréquemment d'une pathologie lithiasique vésiculaire, en raison des lithiases pigmentaires secondaires à l'hémolyse chronique. La cholécystectomie peut être proposée en traitement curatif ou en traitement prophylactique.

Une splénectomie pouvait s'avérer nécessaire dans certaines situations, en particulier chez les patients atteints d'un SDM de génotype $S\beta^0$ ou $S\beta^+$.

Chez les patients non cholécystectomisés, l'échographie abdominale était réalisée de façon systématique lors du BA. En cas de visualisation de lithiasse vésiculaire, qu'elle soit associée à des signes de complications ou non, le patient était adressé au Docteur Maël CHALRET du RIEU dans le service de Chirurgie Digestive pour information et organisation d'une cholécystectomie prophylactique. Cette prise en charge pouvait être différée pour les patients présentant d'autres problématiques organiques ou refusant toute prise en charge chirurgicale.

En cas de nécessité d'intervention splénique, les patients étaient également adressés en consultation avec le Docteur Maël CHALRET du RIEU.

l) Néphrologie

Parmi les complications chroniques de la drépanocytose, la néphropathie est probablement la plus insidieuse. Elle s'installe en effet en plusieurs étapes :

- Une hyperfiltration glomérulaire tout d'abord, avec augmentation anormale de la clairance de la créatinine ;
- Une protéinurie ensuite, avec l'apparition successive d'une microalbuminurie, puis d'une macroalbuminurie ;
- Une réelle altération de la fonction rénale enfin, avec diminution de la clairance de la créatinine, pouvant évoluer, à terme, jusqu'à l'insuffisance rénale terminale.

La prise en charge néphrologique et l'éducation spécifique à la néphroprotection était réalisée depuis plusieurs années par le Docteur Antoine HUART.

m) Urologie

Les complications urologiques de la drépanocytose sont principalement liées à la survenue de priapismes prolongés ou répétés.

Lors des consultations et des BA, les drépanocytaires de sexe masculin étaient systématiquement interrogés sur la survenue de priapismes.

Un traitement de l'épisode, à base d'ÉTILÉFRINE, pouvait leur être proposé. En cas de priapisme prolongé, c'est-à-dire d'une durée supérieure à une heure, il leur était conseillé de consulter directement aux urgences du CHU Rangueil afin de bénéficier d'une prise en charge urologique spécifique.

Cette modalité de recours à un urologue dans des conditions d'urgence n'avait pas permis d'identifier un spécialiste référent.

n) Rhumatologie

Sur le plan rhumatologique, la drépanocytose n'est pas uniquement associée à des manifestations aiguës comme les CVO. Elle peut également entraîner des complications rhumatologiques chroniques, en particulier l'ostéonécrose aseptique.

Par ailleurs, certains patients drépanocytaires peuvent présenter des pathologies rhumatologiques non formellement associées à la drépanocytose comme la goutte, la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux systémique.

Un avis spécialisé pouvait s'avérer nécessaire à la prise en charge. Le Docteur Yannick DEGBOE, CCA de Rhumatologie au CHU Purpan, avait accepté d'endosser le rôle de rhumatologue référent.

o) Chirurgie orthopédique

Les CVO peuvent se compliquer d'ostéonécrose aseptique, en particulier au niveau de la tête fémorale et de la tête humérale. Le principal facteur de risque d'ostéonécrose aseptique est l'hyperviscosité, situation fréquemment retrouvée chez les patients avec un génotype SC ou S β ⁺.

En cas de plaintes fonctionnelles à type de douleur articulaire chronique, les patients bénéficiaient d'une évaluation radiologique, puis étaient orientés en consultation avec l'un des chirurgiens de l'équipe du Professeur Paul BONNEVIALLE, pour évaluation et discussion des indications de prise en charge chirurgicale.

p) Hématologie biologique

Le diagnostic biologique du SDM est un préalable indispensable à la prise en charge des patients atteints de SDM. Les recommandations françaises de 2009 préconisaient l'étude génotypique de l'hémoglobine pour caractérisation des gènes α et β dans le bilan initial de tous les patients (5). Le Plan National de Dépistage et de Soins (PNDS) de 2010 soulignait la nécessité d'une étude moléculaire des gènes de globine, dès qu'une ambiguïté diagnostique apparaissait, malgré les données de l'étude de l'hémoglobine des parents (1).

Avant ce travail, aucun patient suivi au CHU de Toulouse n'avait bénéficié de cette analyse génétique. Après discussion entre biologistes et cliniciens et avec prise en compte de considération médico-économique, nous avons opté pour réaliser cette analyse du gène de l'hémoglobine dans des circonstances de doute diagnostique, en particulier en cas de splénomégalie et/ou de microcytose évoquant une thalassémie associée à l'hémoglobine S.

Le CHU de Toulouse avait le privilège de pouvoir compter sur les compétences du Docteur Frédérique DUBOIS, PH d'Hématologie Biologique de l'Institut Fédératif de Biologie (IFB) et titulaire du DU SDM de l'Université Paris-Est Créteil depuis l'année 2014. Elle réalisait l'interprétation des électrophorèses de l'hémoglobine et des recherches d'enzymopathies du globule rouge.

q) Etablissement Français du Sang

Certains patients nécessitent des échanges transfusionnels dans un contexte de complication aiguë (AVC, STA, CVO d'une durée supérieure à 8 jours...) ou de complication chronique (vasculopathie cérébrale drépanocytaire).

Les échanges transfusionnels pouvaient être réalisés de façon manuelle, au lit du patient par une séquence saignée / transfusion, ou de façon automatisée à l'EFS.

Le Docteur Daniel BLOOM était le référent « Érythraphérèse » au niveau de l'EFS de Toulouse. Il réalisait les érythraphérèses tous les vendredis sur le site de l'EFS Purpan, avec un créneau le matin et un créneau l'après-midi.

Il assurait également les conseils transfusionnels dans des situations aiguës, comme l'allo-immunisation post-transfusionnelle, ou pour l'organisation de la prise en charge si besoin d'érythraphérèse pré-opératoire.

Avant la mise en place de cette FSD, 2 drépanocytaires adultes bénéficiaient d'érythraphérèses régulières, c'est-à-dire toutes les 6 semaines, dans des contextes de vasculopathie cérébrale. Deux patientes supplémentaires se sont jointes à ce programme, l'une en 2014 et l'autre en 2015, en raison de la découverte d'une sténose vasculaire cérébrale au décours du dépistage de la vasculopathie cérébrale par EDTC et IRM / ARM cérébrale.

r) Génétique

La drépanocytose est une pathologie dont la transmission se fait de façon autosomique récessive. 99% de la population pédiatrique atteignant désormais l'âge adulte, les problématiques de procréation et de risque de transmission deviennent donc des questions primordiales pour les patients.

La consultation de conseil génétique devrait avoir lieu, dans l'idéal, en pré-conceptionnel. En cas de grossesse à risque, c'est-à-dire lorsque les deux conjoints sont atteints d'un SDM, d'un trait drépanocytaire et ou d'une thalassémie, les propositions qui peuvent être faites sont :

- la sélection embryonnaire ;
- le diagnostic anténatal ;
- l'Interruption Médicale de Grossesse (IMG) en cas de fœtus atteint de SDM.

Au CHU de Toulouse, le conseil génétique était assuré de façon ponctuelle par différents professionnels de santé :

- Docteur Marie-Pierre CASTEX, hémato-pédiatre, pour les parents d'enfants drépanocytaires et les parents d'enfants diagnostiqués porteurs du trait drépanocytaire lors du dépistage néonatal ;
- Docteur Pierre COUGOUL, pour les adultes drépanocytaires ;
- Mme Laetitia MONTEIL, conseillère en génétique (cf. paragraphe II.D.2.b) pour les femmes enceintes dépistées porteuses saines du trait drépanocytaire.

Concernant les patients suivis pour SDM, il était discuté de le proposer de façon systématique lors du BA.

s) Centre d'Étude et de Conservation des Ovocytes et des Spermatozoïdes

La prise en charge des patients drépanocytaires peut nécessiter l'introduction d'un traitement de fond par HYDROXYURÉE, chimiothérapie à risque d'infertilité masculine et de malformations fœtales.

Une rencontre a eu lieu à l'automne 2014 entre le Docteur Nathalie MOINARD, PH de Biologie au Centre d'Étude et de Conservation des Ovocytes et des Spermatozoïdes (CECOS) et Noémie GAUDRÉ.

Il était notable qu'aucune des paillettes cryoconservées depuis 1995, date de la recommandation de l'utilisation d'HYDROXYURÉE dans la drépanocytose, n'avaient été utilisées pour une démarche de Procréation Médicalement Assistée (PMA). Une situation d'infertilité masculine était déjà survenue, chez un patient traité par HYDROXYURÉE depuis plusieurs années, qui avait finalement choisi une procédure d'adoption. Un second patient, traité depuis l'adolescence, n'avait pas bénéficié de la procédure de cryoconservation. Il a été réorienté vers le CECOS.

Il a été acté que le Docteur Nathalie MOINARD évaluerait systématiquement les patients masculins avant introduction d'un traitement par HYDROXYURÉE. Un prélèvement de sperme serait réalisé pour analyse et cryoconservation. En pratique, 2 à 4 séances de recueil étaient nécessaires selon la quantité et la qualité du sperme et des spermatozoïdes.

t) Gynécologie-Obstétrique

La prise en charge gynéco-obstétricale sur le CHU de Toulouse concernait essentiellement le suivi des grossesses chez les patientes drépanocytaires.

Un protocole de prise en charge spécifique avait été réalisé. Tous les dossiers étaient discutés dans le cadre d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) mensuelle « Médecine Interne & Grossesse ». A partir d'un certain terme, les consultations étaient réalisées en alternance par le Docteur Pierre COUGOUL et par l'équipe du Professeur Olivier PARANT, obstétricien référent.

u) Andrologie

Chez les drépanocytaires de sexe masculin, des épisodes de priapismes itératifs peuvent survenir, dont la principale complication est l'apparition d'une impuissance définitive.

En cas de plainte de dysfonction érectile, chez un patient présentant un priapisme ou non, une consultation d'andrologie dans le service de Médecine de la Reproduction du Professeur Louis BUJAN était proposée.

v) Pédiatrie

En France métropolitaine, depuis l'année 2000, les bébés nés d'un ou de deux parents évalués à risque de transmission de la drépanocytose par les professionnels de santé de la maternité sont dépistés dans les 3 premiers jours de vie. En cas de diagnostic de SDM, ils sont pris en charge dès les premiers mois.

A Toulouse, l'association régionale de dépistage présidée par le Professeur Jean-Pierre OLIVES, dépendante de l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfants (AFDPHE) a réalisé 52 215 dépistages de drépanocytose à la naissance entre le 1^{er} Janvier 2010 et le 1^{er} Décembre 2014.

1605 électrophorèses anormales (3,1%) ont été retrouvées :

- 38 SDM (2,4%), dont 28 SS ou S β -thalassémies et 10 SC ;
- 2 β -thalassémies (0,1%) ;
- 228 suspicions de SDM (14,2%) ;
- 3 autres homozygotes ou hétérozygotes composites (0,2%) ;
- 1 334 hétérozygotes (83,1%).

Le CC MCGRE a été défini dans le service d'Hémo-Pédiatrie du Docteur Alain ROBERT. Le Docteur Marie-Pierre CASTEX assure le suivi des enfants drépanocytaires jusqu'à la consultation de transition, aux alentours de 18 ans. Cette consultation, associant le pédiatre référent et le drépanocytologue adulte référent a pour vocation de faciliter l'éprouvant passage à la médecine adulte.

w) Oto-Rhino-Laryngologie

Dans les recommandations nationales de la prise en charge de la drépanocytose, une consultation dans le service d'Oto-Rhino-Laryngologie (ORL) est préconisée dans différentes situations : acouphènes, surdité brusque, priapisme ou vertiges.

Malgré notre sollicitation, l'organisation de la prise en charge par un chirurgien référent n'a pas pu être mise en place. Les consultations d'ORL se faisaient donc majoritairement par les internes du service.

x) Ophthalmologie

La consultation ophtalmologique doit être réalisée de façon systématique et annuelle pour le dépistage, le diagnostic et le traitement de la rétinopathie drépanocytaire.

En raison de difficultés de communication et de longs délais d'obtention de rendez-vous auprès du Centre de la Rétine du service d'Ophtalmologie, il a été décidé que, dans le cadre du dépistage, la prise en charge ophtalmologique pouvait être réalisée en ville par l'ophtalmologue du patient. La nécessité du fond d'œil était précisée sur l'ordonnance.

Lorsque les patients avaient un génotype SC, ce qui représente un risque accru de complications ophtalmologiques avec une prévalence de 50% de rétinopathie drépanocytaire (28), ou qu'ils présentaient une rétinopathie avérée, ils étaient adressés de façon préférentielle au Centre de la Rétine du CHU Purpan, pour organisation d'une angiographie à la fluorescéine et discussion d'un traitement par laser.

y) Addictologie

Les patients drépanocytaires ont une image de toxicomanes. Cela semblait être une évidence pour les médecins ou les Infirmières Diplômées d'État (IDE) travaillant dans les services d'urgences et d'hospitalisation d'aval avec lesquels on abordait la question des patients drépanocytaires.

En partant du même constat, une étude avait été réalisée en 1997 aux Etats-Unis sur la conception des médecins : 53% des urgentistes et 23% des hématologues pensaient que plus de 20% des patients drépanocytaires étaient toxicomanes. Les conséquences de ces représentations étaient la prise en charge par des doses insuffisantes d'opioïdes, qui entraînaient des demandes supplémentaires et renforçaient les conceptions de mésusage (23).

Jusqu'à récemment, l'équipe d'addictologie du Centre Dide n'avait que peu été sollicitée dans le contexte de la drépanocytose :

- En 2011, le Docteur Marie CREQUY était intervenue pour un patient qui avait un comportement faisant craindre un mésusage des opiacés qui lui étaient administrés.
- Une addiction au TRAMADOL avait été mise en évidence chez une autre patiente.

La difficulté de cette prise en charge, dans les quelques situations où l'addiction a effectivement été mise en évidence, résidait dans la nécessité d'une démarche volontaire du patient. L'hospitalisation pour CVO ne semblait pas un moment propice pour aborder ce sujet.

Suite à la réunion réalisée à l'IUCT-O en Novembre 2014, le Docteur Nicolas FRANCHITTO, chef du service d'Addictologie Clinique a proposé de rencontrer des patients. Il avait été envisagé de réaliser ces rencontres dans le cadre des BA. Cela n'avait pas encore pu être mis en place en Avril 2015.

z) *Psychiatrie*

La pathologie psychiatrique a été peu étudiée dans la drépanocytose.

Des comportements limites ou déviants ont pu être mis en évidence chez certains patients en cours d'hospitalisation. Suite à la réunion du CLUD de l'IUCT-O en Novembre 2015 (cf. III.A.1.d), le Docteur Julie RIEU, psychiatre de l'équipe de Psychiatrie de l'IUCT-O, s'était proposée pour évaluer les patients en cas de besoin.

D. Réseau paramédical de prise en charge globale

1. Réunions d'information et formations

De nombreuses réunions du CC MCGRE ont été organisées avec les professionnels paramédicaux (Annexe 6 : Réunions organisées dans le cadre de la Filière de Soins Drépanocytose). En effet, ceux-ci avaient besoin d'informations plus approfondies sur cette pathologie qu'ils n'avaient, pour la plupart, jamais rencontrée dans le cadre professionnel. Certains ont également pu bénéficier de formations spécifiques à la problématique de la drépanocytose (Annexe 7 : Formations assurées par les médecins référents du Centre de Compétences MCGRE ou réalisées par des membres de la Filière de Soins Drépanocytose).

2. Description, corps de métier par corps de métier

a) Prise en charge sociale

Une réunion a été organisée avec la cadre du service social du CHU Purpan et les assistantes sociales des services de Maladies Infectieuses, de Médecine Interne et de Rhumatologie du CHU Purpan. Au cours de cette réunion, les difficultés spécifiques de cette pathologie sur le plan social ont été présentées, en particulier concernant les problématiques de parent célibataire, de prise en charge par la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) ou d'accès à une régularisation administrative, à un logement décent et/ou à une couverture sociale. La nécessité d'organiser la prise en charge sociale au niveau du CHU a également été prise en compte, en raison notamment de la difficulté d'évaluation des patients par des acteurs sociaux extérieurs ne connaissant pas les aspects de fluctuation de cette pathologie au cours du temps. Le temps nécessaire a été évalué par la cadre du service social à un mi-temps.

Les assistantes sociales ne sont donc intervenues que de façon ponctuelle, à deux reprises lors de l'hospitalisation d'une mère de famille isolée, pour laquelle les enfants ont dû être placés en urgence par les services départementaux de Protection de l'Enfance, et lors de la prise en charge d'une jeune patiente en situation irrégulière et sans domicile, qui avait présenté une CVO après une nuit passée à la gare.

b) Conseil génétique

Le conseil génétique des patients a été délégué par l'équipe du service de Génétique à Mme Laetitia MONTEIL, conseillère en génétique.

A partir de Janvier 2014, les consultations de conseil génétique réalisées dans le cadre des hémoglobinopathies ont été faites en duo, avec Mme Laetitia MONTEIL pour les aspects génétiques et Noémie GAUDRÉ pour l'abord clinique, autant que cela pouvait se faire en fonction de leurs plannings respectifs. Cette complémentarité était fort appréciée, autant par les deux professionnelles de santé concernées, que par les patients.

c) Éducation Thérapeutique du Patient

Mme Patricia PANNIER, IDE diplômée d'ETP travaillant dans l'unité mutualisée d'HDJ des Médecines où se réalisait les BA a souhaité initier une démarche d'ETP (cf. paragraphe III.D.4). Elle a pu bénéficier d'un aménagement de son planning sur l'unité par sa cadre de santé Mme Sandra FAURÉ : elle a donc été positionnée de façon préférentielle le jour de réalisation des BA.

d) Prise en charge de la douleur

L'Unité Douleur Aigüe (UDA) du CLUD faisait, depuis quelques années, partie du panorama des professionnels de santé intervenant auprès des patients drépanocytaires hospitalisés. Ces 5 infirmières représentaient des points de repère pour les patients drépanocytaires qui pouvaient à chaque admission être hospitalisés dans des services différents.

Sur un plan organisationnel, un protocole CLUD « Protocole de gestion d'une crise drépanocytaire » a été mis en place après de multiples réunions entre l'équipe de la FSD et l'UDA (Annexe 4 : Protocole de gestion de la crise drépanocytaire par le Comité de Lutte contre la Douleur du CHU de Toulouse).

e) Prise en charge psychologique

La nécessité de soutien psychologique dans un contexte de pathologie chronique et complexe comme la drépanocytose semble évidente. Fort de ce constat, les demandes d'intervention de psychologues étaient fréquentes par les médecins et les équipes prenant en charge les patients drépanocytaires hospitalisés pour CVO.

Cependant, après quelques expériences peu concluantes d'intervention en cours d'hospitalisation, il a vite été perçu que les circonstances du premier contact avec la psychologue étaient primordiales pour mettre en place une relation de confiance et envisager un suivi à court, moyen ou long terme.

C'est dans ce contexte que Mme Nathalie ANDRÉ, psychologue attachée du SMIT, exerçant dans l'unité mutualisée d'HDJ du pavillon Sénac, s'est intéressée à cette problématique. Avec l'accord du Professeur Bruno MARCHOU, elle a pu bénéficier d'une vacation hebdomadaire pour assister et/ou participer aux CPH et à l'entretien médical réalisé au cours du BA. Il s'est avéré que la réalisation de ces consultations en duo était bénéfique pour les patients mais également pour les professionnelles de santé.

Au cours de l'année 2014, une seule patiente drépanocytaire a bénéficié d'un suivi, qu'elle a ensuite suspendu devant l'amélioration de son état médical et psychologique, et qu'elle a repris quelques mois plus tard. Entre Janvier et Avril 2015, une seconde patiente a bénéficié d'un entretien, avant d'être réadressée vers une structure de soutien psychologique à proximité de son domicile dans un département limitrophe. Deux autres jeunes patients en situations sociale et psychologique précaires ont également sollicité un entretien avec la psychologue, dont ils avaient entendu parler au cours de leurs BA respectifs.

Par ailleurs, Mme Joëlle FOUROUX, psychologue attachée au SAU du CHU Purpan a également été informée sur la FSD. Quelques interventions ont permis de mettre en évidence que la prise en charge psychologique au SAU s'orientait d'avantage vers le soutien d'équipes soignantes en difficulté.

A l'IUCT-O, Mme Houaria BENGROUBA psychologue de l'équipe de Soins de Support a également pu rencontrer quelques patients en cours d'hospitalisation.

E. Partenaires extérieurs

La mise en place de cette FSD a fait appel à de multiples collaborations avec des partenaires extérieurs au CHU de Toulouse.

1. Partenaires médicaux

Le CNR des SDM du CHU Henri Mondor de Créteil a participé sous de multiples aspects à ce travail de mise en place d'une FSD :

- L'information et la formation des professionnels de santé du CHU à travers le DU SDM, le Certificat Universitaire SDM et la journée du réseau des psychologues ;
- Une expertise dans les situations cliniques difficiles ;
- La réalisation du génotypage des gènes α et β globine en cas de doute sur le diagnostic génétique ou de thalassémie associée.

Les médecins des Centres Hospitaliers (CH) périphériques de la Région Midi-Pyrénées, voire des départements limitrophes, ont été de précieux relais de proximité. En effet, les patients drépanocytaires adultes pouvaient être hospitalisés à proximité de leur domicile en cas de CVO simple. En cas de complication, un avis téléphonique était souvent demandé et un transfert du patient au CHU de Toulouse pouvait être organisé. L'organisation d'une journée d'information sur la FSD du CHU de Toulouse, à l'intention des médecins exerçant dans les services d'Hématologie, de Maladies Infectieuses, de Médecine Interne, de Médecine Polyvalente et/ou ou d'Urgences des CH périphériques était prévue pour le 2nd semestre de l'année 2015. Cette rencontre a pour objectif d'améliorer la communication et le partage d'informations sur cette pathologie et les spécificités de sa prise en charge.

Les médecins traitants ont également été des partenaires majeurs de la prise en charge globale des patients. Cependant, la communication n'était pas optimale, de la FSD vers les médecins traitants, comme des médecins traitants vers la FSD. Afin d'améliorer cette collaboration, un document d'information a été réalisé au début de l'année 2015 par le Docteur Pierre COUGOUL (Annexe 8 : Fiche d'informations à l'attention des médecins traitants de patients drépanocytaires suivis dans la Filière de Soins Drépanocytose) et était en attente de diffusion.

2. Partenaires associatifs

Drépa 31, l'association des patients drépanocytaires de la Haute-Garonne, et de façon plus générale de Midi-Pyrénées, a été présente aux différentes réunions du CC MCGRE. Le CC MCGRE l'a soutenue dans ses actions. Il a en particulier diffusé l'information concernant les journées organisées de façon annuelle le 19 Juin, pour honorer la journée mondiale contre la drépanocytose. Il a également informé les patients de la mise en place de groupes de parole trimestriels, dont la première séance s'est tenue le 27 Mars 2014 à l'Hôpital Pierre Paul Riquet (PPR) sur le thème « La drépanocytose et moi ».

L'association a par ailleurs souhaité être associée à ce travail par la tenue d'un stand d'information le 19 Juin 2015, jour de la soutenance de cette thèse d'exercice à la Faculté de Médecine de Purpan.

3. Partenaires sociaux

La MDPH a participé à la journée d'information sur la drépanocytose du 19 Juin 2012. Cette rencontre a été organisée en partenariat entre Drépa 31 et le CC MCGRE. Les bénéfices de cette collaboration ont été bilatéraux :

- Du côté des patients, cette journée a permis de les informer sur les aides sociales et professionnelles auxquelles ils pouvaient prétendre, comme l'Allocation Adulte Handicapé (AAH), la Reconnaissance de Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH) et le tiers-temps pour les scolaires et les étudiants ;
- Du côté de la MDPH, la formation spécifique des interlocuteurs a permis une prise en compte des spécificités des incapacités fluctuantes dans le temps de la drépanocytose et a facilité le traitement personnalisé des dossiers en Haute-Garonne.

4. Partenaires éducatifs

Les structures éducatives prenant en charge de jeunes patients drépanocytaires pouvaient devenir des partenaires majeurs de leur prise en charge. La collaboration avec les éducateurs spécialisés a été d'une importance capitale dans la situation d'un jeune mineur étranger isolé et d'une jeune immigrée sans domicile fixe.

III. Outils spécifiques mis en place pour améliorer la prise en charge globale des patients et étude des Consultations Post-Hospitalisations

Cette troisième partie a pour objectif de présenter les outils mis en place au cours de ce travail dans le cadre du CC MCGRE, afin d'améliorer la prise en charge globale des patients drépanocytaires suivis dans la FSD du CHU de Toulouse.

Nous nous intéresserons aux protocoles rédigés sur différentes thématiques afin d'homogénéiser la prise en charge des patients.

Nous présenterons les CPH mises en place dans le cadre de l'étude « Drép'ersonnalisation ».

Nous décrirons également l'organisation des BA dans le cadre de la FSD.

Nous citerons enfin les communications réalisées à partir de cette FSD et publiées ou présentées dans des congrès.

A. Protocoles de prise en charge

De multiples protocoles de prise en charge diagnostique, thérapeutique ou organisationnelle ont été mis en place au cours de ce travail, en collaboration avec les services impliqués.

1. Protocole « Synthèse Drépanocytose »

Des fiches de synthèse clinique avaient été réalisées depuis 2009 par le Docteur Pierre COUGOUL pour des patients présentant de nombreuses complications.

Une nouvelle fiche a été formalisée en Novembre 2014 par Noémie GAUDRÉ et validée en Décembre 2014 par le Docteur Pierre COUGOUL (Annexe 9 : Fiche de « Synthèse Drépanocytose » des patients suivis dans la Filière de Soins Drépanocytose du CHU de Toulouse). Elle était remplie à partir de Janvier 2015 pour l'ensemble des patients drépanocytaires réalisant leur BA de drépanocytose dans l'unité mutualisé d'HDJ du pavillon Sénac du CHU Purpan. Elle pouvait ensuite être mise à jour à chaque consultation ou à chaque hospitalisation ultérieure du patient.

Cette fiche individualisée « Synthèse Drépanocytose » était destinée à l'ensemble des professionnels de santé prenant en charge un patient drépanocytaire sur le CHU de Toulouse. Elle était mise à leur disposition dans le dossier informatisé du patient dans le logiciel ORBIS[®], sous l'onglet « Synthèse Drépanocytose ».

À la demande du patient, cette fiche personnalisée pouvait lui être remise pour faciliter des démarches administratives ou médicales. Elle avait également pour vocation de lui servir de dossier médical à l'occasion de vacances ou d'un déménagement.

2. Protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique des Crises Vaso-Occlusives dans les Services d'Accueil d'Urgence du CHU de Toulouse

Un protocole concernant la prise en charge antalgique au cours des CVO avait été rédigé en 2007 par le Docteur Marie TUBÉRY.

Le protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique des CVO dans les SAU du CHU de Toulouse a été mis en place à la demande du Docteur Sophie FERNANDEZ, responsable de l'unité d'AMC du SAU du CHU Purpan (Annexe 2 : Protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique des Crises Vaso-Occlusives dans les Services d'Accueil d'Urgence du CHU de Toulouse).

Il a été rédigé par Noémie GAUDRÉ, a été validé par les Docteurs Pierre COUGOUL et Sophie FERNANDEZ et a été utilisé à partir de Janvier 2014 dans tous les SAU du CHU de Toulouse.

En complément de ce protocole, les urgentistes étaient invités à compléter le « Triptyque Drépanocytose », une observation médicale spécifique pour les patients drépanocytaires (Annexe 3 : Triptyque spécifique pour l'admission d'un patient drépanocytaire dans les Services d'Accueil d'Urgence du CHU de Toulouse). Celui-ci a été utilisé de Février 2013 à Avril 2014. Malheureusement il n'a pas pu être intégré au moment de l'informatisation de l'observation médicale en Avril 2014.

3. Protocole de gestion d'une crise drépanocytaire du Comité de LUTte contre la Douleur

Ce protocole a été initié en début d'année 2013 à la demande de l'équipe de l'UDA, devant les difficultés de prise en charge antalgique des patients drépanocytaires au cours des CVO et les disparités de prise en charge entre les services (Annexe 4 : Protocole de gestion de la crise drépanocytaire par le Comité de LUTte contre la Douleur du CHU de Toulouse). Sa rédaction a eu lieu entre l'été 2013 et l'été 2014 et a nécessité de nombreuses réunions entre les membres de l'UDA et les membres du CC MCGRE. Il a été validé par le CLUD à l'automne 2014 et est devenu accessible sur le site intranet du CHU de Toulouse en Décembre 2014.

De façon complémentaire, ce protocole était destiné à être décliné en tant que protocole de prescription sur ORBIS ME, accessible par le code « PR CLUD Drépanocytose ». Au 30 Avril 2015, cette prescription informatisée standardisée était en cours de mise en place par le Docteur Bérengère BACHELET, pharmacienne.

4. Protocole de prise en charge des patients drépanocytaires dans le Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

Ce protocole a été rédigé à la demande du SMIT à l'occasion de la mise à jour 2013 de leurs protocoles de prise en charge (Annexe 1 : Protocole de prise en charge des patients drépanocytaires dans le Service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Toulouse). Il a été rédigé par Noémie GAUDRÉ et a été présenté et validé en réunion de service au SMIT. Il a été intégré au cahier de protocoles des internes de garde au SMIT.

5. Protocole de prise en charge des patients drépanocytaires à l'Institut Universitaire du Cancer

Un protocole a été réalisé par le Docteur Pierre COUGOUL pour la prise en charge à l'IUCT-O en cas de CVO (Annexe 10 : Protocole de prise en charge des patients drépanocytaires à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse).

B. Étude « Drép'ersonnalisation » et Consultations Post-Hospitalisations

1. Présentation de l'étude « Drép'ersonnalisation »

L'étude « Drép'ersonnalisation » a été construite sur le principe d'une cohorte prospective dynamique. La population source était la file active de patients atteints de SDM suivis dans le cadre du CC MCGRE. La population cible de cette étude était constituée des patients drépanocytaires présentant des HI. Le caractère itératif des hospitalisations était défini par la survenue de plus de 3 hospitalisations de plus de 24 heures pour CVO par an. Ce seuil a été choisi car il est considéré comme critère de gravité de la pathologie avec indication d'initiation d'un traitement de fond (11).

L'objectif de cette étude était d'analyser l'efficacité des CPH sur la diminution du nombre d'hospitalisations non programmées chez les patients avec HI (Annexe 11 : Protocole de l'étude Drép'ersonnalisation).

2. Contexte de création des Consultations Post-Hospitalisations

Ce type de CPH existe au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD) du CHU de Bamako au MALI. Dans cette structure ambulatoire qui suit plus de 4 000 patients drépanocytaires de la capitale malienne et de ses environs, des consultations intitulées « post hospit » sont proposées de façon systématique aux patients pris en charge pour CVO dans l'unité d'HDJ. Ces consultations sont fixées 7 jours après la sortie définitive du patient pour permettre une réévaluation précoce.

Dans le contexte du CC MCGRE, la justification de ces CPH s'appuyait sur le constat de la faible adhésion des patients drépanocytaires aux consultations de suivi, qu'elles soient trimestrielles ou semestrielles, et aux BA. L'impression des drépanocytologues était que cette inobservance était particulièrement importante pour les patients avec HI.

Nous souhaitons donc évaluer si la proposition d'une consultation à brève échéance après chaque admission aux urgences, suivie ou non d'une hospitalisation, permettait de renouer avec le suivi au long cours de cette pathologie chronique aux complications insidieuses.

3. Patients et méthodes

Sur le plan pratique, ces consultations ont été réalisées par Noémie GAUDRÉ, sous la responsabilité du Docteur Pierre COUGOUL, sur le plateau des consultations mutualisées du pavillon Sénac. Une vacation hebdomadaire de 3 consultations, d'une durée de 1 heure chacune, a été dédiée à cette activité.

Le nombre de consultations attendues correspondait au nombre annuel moyen d'admissions pour CVO dans les SAU du CHU de Toulouse de 2007 à 2014, soit 124 (cf. paragraphe II.B.1.a).

Les deux principaux services de prise en charge des CVO, qu'étaient l'AMC du SAU du CHU Purpan et le service de Médecine Interne & Immunopathologie Clinique, ont été informés de ce travail via leurs responsables, le Docteur Sophie FERNANDEZ et le Docteur Pierre COUGOUL. Les autres services accueillant les patients au cours des CVO, comme le SMIT, les services de Médecine Interne du Professeur Laurent ALRIC et du Professeur Laurent SAILLER en ont été informés lorsqu'ils signalaient que des patients drépanocytaires étaient hospitalisés dans leurs unités.

4. Résultats

a) Description des programmations

Entre le 1^{er} Janvier et le 31 Décembre 2014, 42 vacations d'une demi-journée ont été ouvertes, soit un total de 126 créneaux. Sur ces créneaux, 63 consultations ont été programmées, soit un taux de remplissage de 50,0%. Cela représentait 50,8% des consultations attendues sur cette période.

Parmi ces consultations programmées, 55 consultations (87,3%) concernaient 32 patients atteints de SDM, et 8 consultations (12,7%) concernaient 7 patients atteints d'une autre hémoglobinopathie : un trait drépanocytaire AS (n=6) ou une hémoglobinose E (n=1).

Dans la suite de cette analyse, nous ne nous sommes intéressés qu'aux 55 consultations programmées chez des patients atteints de SDM.

Nous avons tout d'abord voulu vérifier si ces programmations correspondaient effectivement à des CPH. Pour cela, nous avons éliminé les consultations qui n'avaient pas été programmées après une hospitalisation non programmée et celles qui avaient un délai depuis la dernière hospitalisation non programmée supérieur à 2 mois, ce qui était le cas pour 11 consultations (20%).

Au total, 44 CPH (80%) ont donc bien été programmées après une hospitalisation pour CVO d'un patient atteint de SDM. Les hospitalisations pour crise drépanocytaire justifiant ces CPH avaient eu lieu dans différents services (Tableau VI) :

- 61,4% des patients étaient adressés par les services de Médecine Interne et Maladies Infectieuses ;
- 34,1% des patients étaient adressés par les SAU ;
- 4,5% étaient adressés par d'autres services de spécialités.

<i>Service d'hospitalisation non programmée</i>		<i>Effectif : n (%)</i>
Services de Médecine Interne et Maladies Infectieuses	Médecine Interne du Pr ADOUE	18 (40,9%)
	Médecine Interne du Pr ALRIC	6 (13,6%)
	Médecine Interne du Pr SAILLER	2 (4,5%)
	Maladies Infectieuses et Tropicales	1 (2,3%)
	Urgences	15 (34,1%)
	Cardiologie	1 (2,3%)
	Chirurgie digestive	1 (2,3%)

Tableau VI. Répartition des services selon le nombre de Consultations Post-Hospitalisations qu'ils ont programmé.

Le délai médian entre la sortie d'hospitalisation et la programmation de la CPH était de 11,5 jours, avec un intervalle inter-quartile [6 ; 14] et des extrêmes de 1 à 53 jours.

b) Description des consultations post-hospitalisations réalisées

Parmi les 44 CPH programmées, 20 consultations n'ont pas été honorées. Seulement 24 CPH ont donc été réalisées, soit un taux de compliance de 54,5%. Les motifs de non réalisation des CPH programmées étaient :

- 11 annulations pour cause inconnue (55,0%) ;
- 6 annulations pour réhospitalisations (30,0%) ;
- 3 annulations pour erreur ou oubli du rendez-vous (15,0%), qui ont été refixés et réalisés une semaine plus tard.

Il n'y avait pas de différence statistique entre les délais de rendez-vous des CPH réalisées et ceux des CPH non réalisées ($p=0,758$).

c) Description des patients

28 patients ont bénéficié d'au moins une programmation de CPH. Le nombre médian de CPH par patient était de 1, avec un intervalle inter-quartile [1 ; 2] et des extrêmes de 1 à 6.

Parmi ces patients, 11 (39,3%) étaient considérés comme présentant des HI à partir des admissions au SAU comptabilisées entre 2009 et 2013.

Tous les patients (100,0%) réhospitalisés au moment de la CPH faisaient partie de ce groupe de patients drépanocytaires avec HI.

5. Discussion

L'analyse des résultats des CPH permet de mieux comprendre le fonctionnement de la FSD et d'envisager les axes de travail prioritaires.

Alors que 156 admissions dans les SAU du CHU de Toulouse ont été comptabilisées lors de l'année 2014, seulement 44 (28,2%) ont été ensuite suivies de la programmation d'une CPH.

Le taux de remplissage des créneaux de consultations était de 50,0%. Plusieurs explications ont été avancées pour expliquer ce faible taux :

- La perte d'information au moment de l'informatisation de l'observation médicale dans les SAU. En effet, le triptyque spécifique qui avait été mis en place n'a pas pu être intégré à la nouvelle observation médicale ;
- La communication insuffisante avec les prescripteurs. L'information avait été transmise uniquement via le médecin du service référent pour cette pathologie au niveau du SAU du CHU Purpan et du service de Médecine Interne & Immunopathologie Clinique. Ceux-ci avaient pour mission de la diffuser à l'ensemble des prescripteurs. Il semblait probable que cette information n'ait pas été suffisamment répétée et répercutée, à la phase initiale de l'étude, comme à chaque changement de semestre lorsque de nouveaux internes intégraient les services ;
- Le déménagement du service de Médecine Interne & Immunopathologie Clinique à la même période a modifié les lieux de prise en charge des complications aiguës et du suivi chronique ;
- Les patients qui sortaient des urgences la nuit et le weekend se voyaient remettre le numéro de téléphone de la consultation pouvaient ne pas prendre de rendez-vous.

Le taux de compliance brut aux CPH était de 54,5%. Ce taux passait à 63,2% si l'on ne considérait pas les CPH annulées pour réhospitalisation du patient. Concernant ces réhospitalisations, elles représentaient 30,0% des CPH qui n'avaient pas été honorées. Dans la littérature, les taux de réadmissions pour CVO ont été évalués à 16,0% à 1 semaine et à 50,0% à 1 mois (30).

Tous les patients qui ont été réhospitalisés de façon précoce étaient des patients connus pour présenter des HI dans les années précédentes. Le seuil de 3 hospitalisations annuelles permet donc bien de déterminer un groupe de patients à risque de réhospitalisations précoces dans les suites d'une admission dans les SAU.

L'hypothèse initiale de diminution des hospitalisations non programmées grâce aux CPH, chez ces patients avec HI, n'a pas pu être vérifiée. En effet, il semblerait que les patients avec HI aient également été moins compliants que les patients sans HI à ce suivi.

En revanche, l'hypothèse selon laquelle les patients les plus souvent hospitalisés seraient les plus réfractaires à un suivi chronique régulier, que ce soit par des consultations de suivi, ou par des CPH, semblait se confirmer dans ce travail. L'absence de participation de ces patients avec HI, au suivi régulier et aux CPH en particulier, rendait donc difficile la mise en place des

mesures de prévention des crises, que ce soit via des programmes d'ETP ou via un traitement de fond.

Ces CPH ont cependant, à de nombreuses reprises, été l'occasion d'initier la question de l'introduction d'un traitement de fond avec le patient. Le nombre de traitements de fond directement initiés grâce à ces consultations n'a pas pu être déterminé car l'acceptation de ce traitement pouvait nécessiter plusieurs consultations ultérieures de suivi et un bilan pré-thérapeutique pouvait s'avérer nécessaire.

6. Perspectives

Afin d'améliorer le suivi des patients drépanocytaires, ces résultats nous ont permis d'envisager plusieurs actions.

a) Du côté des patients

Le dépistage annuel des patients avec HI, via le PMSI, pourrait être un moyen d'attirer l'attention sur ces patients à risque élevé de réhospitalisations après une CVO et de leur prescrire sans délai un traitement de fond, comme prévu dans les recommandations (5,11).

La mise en place d'un programme d'ETP pourrait également permettre d'améliorer l'adhésion des patients au suivi et de développer leurs compétences sur leur propre prise en charge.

b) Du côté des soignants

L'organisation de sessions semestrielles d'information directe des prescripteurs sur l'existence et l'objectif des CPH pourrait permettre d'en augmenter le nombre. La mise à jour du triptyque et son intégration dans l'observation médicale informatisée des SAU pourrait également permettre de focaliser l'attention des urgentistes sur les spécificités des CVO.

C. Organisation des Bilans Annuels

1. Présentation des Bilans Annuels

Les explorations effectuées au cours du BA des patients drépanocytaires suivaient les recommandations nationales de 2009 (5). Une fiche spécifique avait déjà été créée par le Docteur Pierre COUGOUL et a été actualisée en fonction de ces recommandations (Annexe 12 : Explorations réalisées au cours du Bilan Annuel pour les patients de la Filière de Soins Drépanocytose).

Des explorations complémentaires ont été réalisées de façon spécifique :

- Depuis 2006, le service de neurosonologie du CHU de Toulouse réalisait des EDTC non seulement aux enfants comme les recommandations internationales le préconisent (8), mais aussi aux adultes drépanocytaires. Des travaux complémentaires de recherche clinique étaient en cours pour analyser les résultats de ces explorations neurovasculaires.
- A partir de Janvier 2014, nous avons également ajouté un auto-questionnaire généraliste de qualité de vie : « The Short Form 36 Heath Survey R Version 2 » (SF-36 v2) (Annexe 13 : Short Form 36 R Version 2), qui avait déjà été étudié dans cette population en Arabie Saoudite (31), au Brésil (32) et en Jamaïque (33).
- Au cours de l'année 2014, une IDE formée en ETP a rencontré un échantillon de 20 patients venant à l'HDJ pour réaliser leur BA et leur a proposé un questionnaire afin d'évaluer les éventuels besoins dans ce domaine.

2. Nombre de Bilans Annuels réalisés

Au cours de l'année 2014, seulement 53 BA ont été réalisés chez les 117 patients drépanocytaires (45,3%) ayant consulté ou ayant été hospitalisés au CHU de Toulouse.

Plusieurs éléments que nous avons déjà analysés dans ce travail peuvent apporter une part d'explication à ce faible résultat :

- la faible adhésion des patients drépanocytaires au suivi au long cours ;
- l'absence de temps médical dédié à cette activité chronophage.

3. Impact de la programmation d'une Consultation Post-Hospitalisation sur la réalisation du Bilan Annuel

Nous avons analysé l'impact de la programmation d'une CPH sur la réalisation du BA, que les patients soient venus ou non à cette CPH. Le jour de la CPH, 12 des 28 patients qui avaient bénéficié de la programmation d'une CPH (42,9%) n'avaient encore jamais réalisé de BA de drépanocytose dans le cadre de la FSD (Figure 12).

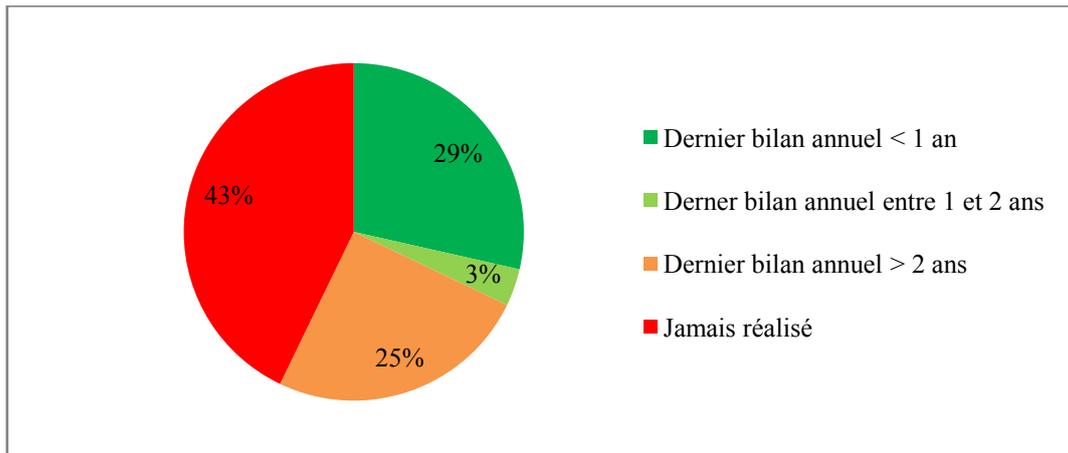


Figure 12. Antériorité de Bilan Annuel chez les 28 patients ayant bénéficié de la programmation d'une Consultation Post-Hospitalisation.

Dans l'année qui a suivi la première CPH programmée, 21 patients (75,0%) ont bénéficié d'un BA (Figure 13).

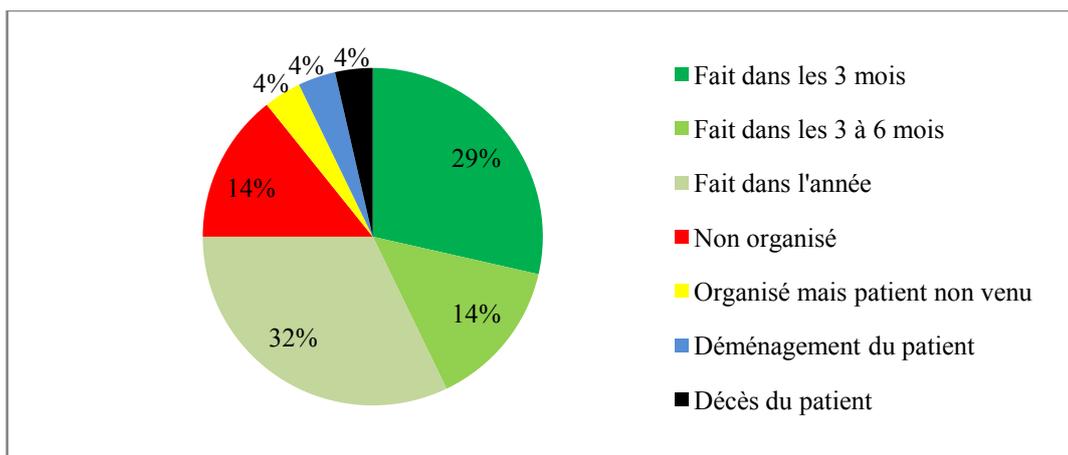


Figure 13. Délai de réalisation du Bilan Annuel des patients drépanocytaires après la programmation de leur première Consultation Post-Hospitalisation.

Parmi les 7 patients (25,0%) qui n'ont pas bénéficié de BA dans l'année qui suivait la première CPH réalisée, 1 patiente ne s'était pas présentée à l'HDJ qui avait été organisée, 1 patient nous avait signalé qu'il allait déménager dans la région parisienne et 1 patiente est décédée avant la réalisation du BA qui avait été programmé.

Nous avons comparé ces données à celles des 88 patients de la FSD qui avaient été admis au CHU de Toulouse mais qui n'avaient pas bénéficié de programmation de CPH sur cette même période du 1^{er} Janvier au 31 Décembre 2014. Seulement 32 (36,4%) avaient bénéficié d'un BA. La différence était significative ($p < 0,001$).

En synthèse, la programmation d'une CPH était associée de façon significative à la réalisation du BA et donc à un meilleur suivi des patients. Cette consultation semblait bien le lieu et le moment idéal pour faire le point sur la maladie, vérifier la date du dernier BA et programmer le suivant. Ces consultations mériteraient donc d'être pérennisées avec un créneau de consultation dédié.

4. Evaluation des questionnaires

a) Evaluation de la qualité de vie

Le questionnaire de qualité de vie SF-36 v2 a été proposé à tous les patients atteints de SDM venant à l'HDJ des Médecines pour leur BA. Quarante patients y ont répondu sur les 53 patients ayant bénéficié d'un BA en 2014 (75,5%).

Les questionnaires ont été confiés à l'équipe de Mme Florence SORDES, co-responsable du Master 2 Professionnel Psychologie de la Santé du Département Psychopathologie clinique / Psychologie de la Santé / Neurosciences de la Faculté de Psychologie du Mirail pour analyse des résultats, dans le cadre du partenariat réalisé pour l'étude Drép'ersonnalisation.

Les données ont été analysées par 2 étudiantes. Les résultats n'étaient pas disponibles à la date d'écriture de ce travail.

b) Evaluation des besoins en Education Thérapeutique du Patient

Mme Patricia PANNIER, IDE de l'unité mutualisée d'HDJ du pavillon Sénac, titulaire du DU ETP a également pu mettre à profit l'HDJ pour BA pour réaliser un questionnaire préliminaire, afin d'évaluer les besoins des patients en terme d'ETP (Annexe 14 : Questionnaire d'Éducation Thérapeutique du Patient réalisé au cours du Bilan Annuel des patients drépanocytaires).

Parmi les lignes directrices de ce travail, nous avons cherché à comprendre les raisons qui expliquaient la faible adhésion au suivi au long cours de ces patients. Une synthèse préliminaire a été réalisée après le recueil de données chez 20 patients. L'un des principaux résultats était l'absence de connaissance des complications de la drépanocytose chez 90,0% des sujets interrogés, alors même qu'ils étaient considérés comme compliants, puisqu'ils s'étaient présentés à leur BA. La méconnaissance des complications de la drépanocytose, autres que la survenue de CVO, par les patients drépanocytaires était un frein certain à la compliance et à l'adhésion au suivi entre les crises. Il y a donc une nette marge de progression dans ce domaine avant la réalisation des BA de façon exhaustive comme recommandé par le GREDA (5).

La mise en place d'un réel programme d'ETP pour améliorer les connaissances des patients sur l'évolution de la maladie à l'âge adulte et les objectifs du suivi au long cours s'avère indispensable pour les patients drépanocytaires.

5. Synthèse des bilans annuels

L'analyse des données recueillies à partir des BA montrait que seulement 45,7% des patients drépanocytaires suivis au CHU étaient à jour de leur suivi, que la programmation de CPH améliorerait le taux de réalisation de ces BA et que la mise en place d'un programme d'ETP était indispensable à la prise de conscience des patients sur la nécessité d'être suivi au long cours.

D. Communications

Plusieurs communications affichées ont été réalisées par les acteurs du CC MCGRE et présentées lors des congrès de la SNFMI :

- « Anémie chez une drépanocytaire, un cas rare : la séquestration splénique aiguë » en Décembre 2010.
- « Drépanocytose et grossesse : l'expérience du CHU de Toulouse » en Juin 2012.

Dans le cadre des sessions de l'AJI (Association des Jeunes Internistes), une communication orale a été réalisée par Noémie GAUDRÉ, en séance plénière du 69^{ème} congrès de la SNFMI, qui a eu lieu à Bastia du 18 au 20 Juin 2014. Cette communication a été faite avec l'appui du Docteur Emmanuelle BERNIT du CNR des Thalassémies de l'AP-HM. Elle s'intitulait « Prise en charge du patient drépanocytaire, de l'enfant à l'adulte » et rentrait dans le cadre de la thématique « Anémie et Médecine Interne ».

Une seconde communication orale a été faite par Noémie GAUDRÉ au 71^{ème} congrès de la SNFMI, qui a eu lieu à Besançon du 10 au 12 Juin 2015. Cette communication s'intitulait « Tous les patients se présentant aux urgences pour crise vaso-occlusive sont-ils drépanocytaires ? Étude rétrospective au CHU de Toulouse ». Un article reprenant les données de cette dernière était en cours d'écriture.

Discussion

Les patients drépanocytaires sont atteints d'une affection grave, avec des manifestations aiguës bruyantes pouvant mettre en jeu le pronostic vital à chaque hospitalisation non programmée. Mais les expériences récentes nous ont rappelé que la mortalité de cette pathologie chez l'adulte était essentiellement due aux complications chroniques qui peuvent à la fois être prévenues, dépistées et prises en charge.

Les internistes ont, dans cette prise en charge au long cours, un rôle important à jouer de par l'essence même de leur spécialité, qui est la vision globale d'un patient atteint d'une pathologie complexe. Le rôle du CC MCGRE est donc majeur dans l'organisation de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces patients.

Cependant cette prise en charge ne peut s'imaginer qu'en collaboration avec les spécialistes d'organes, en raison des multiples atteintes d'organes spécifiques de cette maladie, et avec l'ensemble des professions paramédicales, en raison des multiples implications de cette maladie dans les domaines culturels, éducatifs, génétiques, psychologiques et sociaux.

L'homogénéisation de la prise en charge spécifique des patients drépanocytaires engendrée par ces projets a toutefois eu des effets inattendus. Le regain d'intérêt des spécialistes d'organes et des professions paramédicales pour cette pathologie, son histoire naturelle, sa physiopathologie, ses conséquences et/ou sa prise en charge thérapeutique a entraîné de facto pour les patients un surcroît de consultations et d'explorations complémentaires. Le rôle du médecin référent dépasse alors celui du soin direct et prend toute sa place de coordination pour accompagner le patient dans cette démarche de prise en charge au long cours et l'aider à hiérarchiser les soins apportés et les prises en charge diagnostique et/ou thérapeutique proposées.

Pour assurer la pérennisation de ce travail et afin de répondre aux difficultés de la prise en charge globale de ces patients, nous proposons une fiche de synthèse des missions d'un coordinateur de FSD (Annexe 15 : Missions d'un coordinateur de Filière de Soins Drépanocytose).

Le principe actuel de financement par tarification à l'acte rend cependant peu lisible les activités de synthèse et d'organisation. De plus, la diminution des manifestations aiguës, et donc des hospitalisations non programmées, grâce à l'amélioration de l'adhésion thérapeutique et de la prise en charge au long cours, apporte un bénéfice évident pour les patients mais entraîne une diminution d'activité sur le plan économique. Les prévisions qui peuvent être faites sur l'évolution des cohortes de patients drépanocytaires dans les années à venir permettent cependant d'imaginer que cette diminution d'activité par patient pourrait être compensée par la majoration de l'effectif.

Ce travail a été réalisé dans des circonstances de contraintes budgétaires, avec la nécessité de fonctionnement à moyens constants pour chaque service. Le manque de temps et de personnel disponible pour la réalisation de nouveaux projets est à prendre en considération.

Toutes les actions initiées ont ainsi été réalisées grâce à la motivation des personnels et des équipes du CHU de Toulouse impliqués. De nombreux projets sont encore en cours. L'amélioration du service médical rendu, reconnue à la fois par les patients, l'association de patients et les professionnels de santé, a permis de valoriser le travail effectué par chacun.

L'organisation de cette filière de prise en charge globale et interdisciplinaire a nécessité un investissement considérable en temps et en énergie. Lors des multiples échanges téléphoniques et rencontres nécessaires à la mise en place de ce projet, un réel intérêt a été montré par l'ensemble des professionnels de santé contactés. Cet engouement pour une pathologie complexe, grave et difficile à prendre en charge a permis la mise en place de cette filière. Malgré les difficultés, la grande majorité des professionnels du CHU de Toulouse n'a pas hésité à s'intéresser, à s'informer et à se former sur cette problématique, chacun dans son champ de compétence, pour ensemble essayer d'améliorer les choses pour le bien des patients drépanocytaires.

La structuration de la prise en charge permet également d'envisager à terme le développement d'une dimension universitaire de recherche et d'enseignement dans le cadre de cette pathologie et des missions du CHU.

Conclusion

L'objectif de ce travail était de structurer la prise en charge des patients adultes drépanocytaires dans le cadre d'un CC MCGRE, avec les ressources d'un CHU de province.

Quelques notions générales sur la drépanocytose nous ont permis de comprendre comment cette pathologie génétique est passée d'une simple maladie monogénique du globule rouge à une pathologie systémique chronique complexe. Nous avons découvert les caractéristiques épidémiologiques et les progrès thérapeutiques récents qui font de cette pathologie une maladie émergente, reconnue comme priorité de santé publique et enjeu majeur pour l'avenir.

Nous nous sommes ensuite spécifiquement intéressés à la FSD du CHU de Toulouse, reconnu comme CC MCGRE depuis 2009. La même année, la publication de recommandations nationales et la désignation locale d'un médecin référent avaient posé les bases de cette filière. L'initiation de ce travail dans le contexte de la réorganisation du CHU de Toulouse a nécessité des adaptations successives de la FSD. Les implications médicales, génétiques et psycho-sociales de la maladie ont progressivement pu être prises en compte grâce à la mise en place de spécialistes référents et d'une équipe paramédicale spécifique.

La présentation des différents outils mis en place dans le cadre de ce CC MCGRE a permis d'analyser leurs effets bénéfiques sur la prise en charge globale et au long cours de la drépanocytose au CHU de Toulouse et d'imaginer des projets complémentaires.

Le challenge à relever dans le domaine des hémoglobinopathies est immense. Ce travail s'inscrit dans un contexte dans lequel « il est [...] particulièrement important de poursuivre la structuration du réseau de drépanocytose en France » (34) dans l'optique du développement des connaissances physiopathologiques et des pistes thérapeutiques. Avec la dynamique engendrée par ce travail, le CHU de Toulouse pourrait avoir un rôle à jouer sur la réflexion nationale en cours sur l'organisation des CC MCGRE.

Bibliographie

1. HAS. Syndrome drépanocytaires majeurs de l'adulte. Programme national de dépistage et de soins pour une maladie rare. 2010. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf
2. OMS. Drépanocytose et autres hémoglobinopathies. Aide mémoire n°308. 2011. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs308/fr/>
3. InVS. La drépanocytose en France : des données épidémiologiques pour améliorer la prise en charge - Numéro thématique BEH. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire; 2012. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-27-28-2012>
4. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev.* 2007 Jan;21(1):37-47.
5. Lionnet F, Arlet J-B, Bartolucci P, Habibi A, Ribeil J-A, Stankovic K, et al. [Guidelines for management of adult sickle cell disease]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* 2009 Sep;30 Suppl 3:S162-223.
6. Dacie J. The haemolytic anaemias: congenital and acquired. New York: Grune and Stratton; 1960.
7. Weatherall D. Inherited disorders of hemoglobin. *Disease Control Priorities in Developing Countries.* New York: Oxford University Press and the World Bank; 2006. p. 663-80.
8. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with Oral Penicillin in Children with Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med.* 1986 Jun 19;314(25):1593-9.
9. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, 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 Jul 2;339(1):5-11.
10. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality In Sickle Cell Disease - Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. *N Engl J Med.* 1994;330(23):1639-44.
11. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the

Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med.* 1995 May 18;332(20):1317-22.

12. Gomes E, Castetbon K, Goulet V. Mortalité liée à la drépanocytose en France : âge de décès et causes associées (1979-2010). *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*; 2015. Available from: http://www.invs.sante.fr/beh/2015/8/2015_8_2.html

13. Binet J-L, Ardaillou R. Séance thématique sur la drépanocytose. *Académie Nationale de Médecine*; 2008. Available from: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/03/2008.7.pdf>

14. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood.* 2010 Jun 3;115(22):4331-6.

15. Aidoo M, Terlouw DJ, Kolczak MS, McElroy PD, ter Kuile FO, Kariuki S, et al. Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *The Lancet.* 2002 Apr;359(9314):1311-2.

16. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Williams TN, et al. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. *Nat Commun.* 2010 Nov 2;1:104.

17. Lessault D, Beauchemin C. Les migrations d'Afrique subsaharienne en Europe: un essor encore limité. Available from: https://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/19120/452.fr.pdf

18. Ministère de la Santé. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. 2014. Available from: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf

19. AFDPHE. Bilan d'activité 2013. 2014. Available from: http://www.afdphe.org/sites/default/files/bilan_activite_2013.pdf

20. Ministère de la Santé. Rapport d'objectifs de santé publique. JO; 2004. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078>

21. Bégué Pierre. La drépanocytose en France en 2008. Les acquis et les nécessités du futur. 2008;192(7):1339-47.

22. Ministère de la Santé. Centres de référence labellisés et centres de compétences désignés pour la prise en charge d'une maladie rare ou d'un groupe de maladies rares. 2010. Available from: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Liste_des_centres_de_reference_labellises_region.pdf

23. DGOS. Les filières de santé maladies rares. 2014. Available from:

<http://www.sante.gouv.fr/les-filieres-de-sante-maladies-rares.html>

24. Ministère de la Santé. Centres de référence labellisés et centres de compétences désignés pour la prise en charge d'une maladie rare ou d'un groupe de maladies rares. 2009. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Liste_des_centres_de_competences_et_de_references_par_groupe.pdf
25. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, Niland JC, Johnson C. Sick cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine (Baltimore)*. 1988 Jan;67(1):66-76.
26. Desai AA, Patel AR, Ahmad H, Groth JV, Thiruvoipati T, Turner K, et al. Mechanistic insights and characterization of sickle cell disease-associated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 May;7(3):430-7.
27. Anthi A, Machado RF, Jison ML, Taveira-DaSilva AM, Rubin LJ, Hunter L, et al. Hemodynamic and Functional Assessment of Patients with Sickle Cell Disease and Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jun 15;175(12):1272-9.
28. Firth PG, Head CA. Sickle cell disease and anesthesia. *Anesthesiology*. 2004 Sep;101(3):766-85.
29. Shapiro BS, Benjamin LJ, Payne R, Heidrich G. Sickle cell-related pain: perceptions of medical practitioners. *J Pain Symptom Manage*. 1997 Sep;14(3):168-74.
30. Ballas SK, Lusardi M. Hospital readmission for adult acute sickle cell painful episodes: frequency, etiology, and prognostic significance. *Am J Hematol*. 2005 May;79(1):17-25.
31. Amr MA-M, Amin TT, Al-Omair OA. Health related quality of life among adolescents with sickle cell disease in Saudi Arabia. *Pan Afr Med J*. 2011;8:10.
32. Vilela RQB, Cavalcante JC, Cavalcante BF, Araújo DL, Lôbo M de M, Nunes FAT. Quality of life of individuals with sickle cell disease followed at referral centers in Alagoas, Brazil. *Rev Bras Hematol E Hemoter*. 2012;34(6):442-6.
33. Asnani MR, Reid ME, Ali SB, Lipps G, Williams-Green P. Quality of life in patients with sickle cell disease in Jamaica: rural-urban differences. *Rural Remote Health*. 2008 Jun;8(2):890.
34. Renaudier P. Physiopathologie de la drépanocytose. *Transfus Clin Biol*. 2014 Nov;21(4-5):178-81.

Annexes

Annexe 1 : Protocole de prise en charge des patients drépanocytaires dans le Service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Toulouse

PROTOCOLES SMIT 2013

Protocole Drépanocytose SMIT

- *Protocole diagnostique* -

➤ Examen clinique +++

Interrogatoire :

Données psycho-sociales : Capacité de gestion de la crise (repos, hydratation, gestion des traitements antalgiques à domicile) / Sociabilisation (salarié, étudiant,...) / Qualité de l'entourage

Données médicales : 2 hospitalisations ou plus dans l'année précédente / Antécédents personnels / Qualité de l'abord veineux / Hémoglobine de base / Antécédents transfusionnels / Vaccinations

Filière de soins : Relation avec le médecin traitant / Distance par rapport au CHU / Capacité de prise en charge aux urgences

Environnement : Température extérieure / Jour ou Nuit / WE ou Jour ouvrable

Constantes : TA, FC, FR, SpO₂, Température, Poids, Echelle Numérique (EN) de la douleur

Symptomatologie fonctionnelle : Sites douloureux / Douleur thoracique ou abdominale

Recherche d'un point d'appel infectieux

Examen physique

➤ Explorations complémentaires

Bilan d'hémolyse : Hémogramme – Réticulocytes – LDH – Bilirubine

Bilan métabolique : Fonction rénale – Bilan hépatique

Bilan inflammatoire : CRP

Bilan infectieux : Radiographie thoracique de face

Bandelette urinaire +/- ECBU (si nitriturie et/ou leucocyturie)

Une paire d'hémocultures systématique +/- 2^{ème} paire (si T° > 38°)

Bilan respiratoire : Gaz du sang artériels (si douleur thoracique ou désaturation < 96%)

EN PRATIQUE

1. Bilan biologique sanguin et urinaire :

Hématologie : NFS Plaquettes – Réticulocytes

Biochimie : CRP – BES – Bilan hépatique – Bilirubine totale et conjuguée – LDH – Haptoglobine

Bactériologie : Paire d'hémocultures – Bactériologie urinaire

Cytologie : Culot urinaire

2. Radiographie thoracique de face

- *Protocole thérapeutique* -

➤ Mesures générales

<u>Réchauffement local</u>	Protéger du froid avec couverture +/- vessie d'eau chaude Contre-indication formelle des vessies de glace (majoration de la vasoconst.)
<u>Hydratation</u>	Stimulation de l'hydratation orale +++ Hydratation par voie veineuse (Glucosé 2,5% 2 l par jour) Discuter l'alcalinisation (Eau de Vichy 0,5 l par jour par voie orale)
<u>Oxygénothérapie</u>	Systématique avec objectif : Saturation > 97%
<u>Anxiolyse</u>	Prise en charge psychologique +++ TRANXENE 20mg IV ou XANAX 5mg PO toutes les 8 heures si anxiété NB = Surveillance de l'effet dépressur respiratoire des benzodiazépines LAROXYL 25 mg le soir si insomnie, possible majoration à 3 / jour
<u>Supplémentation</u>	ACIDE FOLIQUE (SPECIAFOLDINE) 5mg : 1 comprimé matin et soir PO
<u>Prévention TVP</u>	LOVENOX 0,4ml : 1 seringue par jour en SC

➤ Antalgie (Résumé du protocole CLUD en cours d'écriture)

En cas de crise peu sévère : absence de prise d'antalgiques en pré-hospitalier et EN < 6/10 :

MEOPA au masque à 6l/min, pendant 1h au début de la prise en charge puis 30 à 45 minutes/6h.
PARACETAMOL 1g PO ou IV toutes les 6 heures
+/- AINS : KETOPROFENE 100mg PO ou IV toutes les 8 heures
+/- NEFOPAM 20mg PO ou IV toutes les 4 heures, puis au PSE 120 mg dans 48ml à 2ml/h

En cas de crise sévère : EN = ou > 6/10 ou antalgie initiale inefficace :

MEOPA au masque à 6l/min, pendant 1h au début de la prise en charge puis 30 à 45 minutes/6h.
PARACETAMOL 1g IV toutes les 6 heures
NEFOPAM 20mg IV toutes les 4 heures, puis au PSE : 120 mg dans 48ml à 2ml/h
Titration : MORPHINE IV (maximum 20mg)
OXYCODONE si contre-indication ou intolérance à la MORPHINE (maximum 15mg)
PCA : MORPHINE ou OXYCODONE (la même molécule que celle utilisée en titration)
Mode bolus seul, de 1 à 2mg, avec des périodes réfractaires de 5 à 7 min, sans maximum.
+/- KETAMINE au PSE : 50 mg par 24 heures (en association avec le NEFOPAM)
+/- AINS : KETOPROFENE 100mg IV toutes les 8 heures (en absence de contre-indication)

En absence de voie d'abord :

MEOPA au masque à 6l/min, pendant 1h au début de la prise en charge puis 30 à 45 minutes/6h.
PARACETAMOL 1g PO toutes les 6 heures
NEFOPAM 20mg sur un sucre toutes les 4 heures
MORPHINE PO 0,3mg/kg, renouvelable toutes les heures pendant 4 heures jusqu'à efficacité
AINS : KETOPROFENE 100mg PO ou IV toutes les 8 heures (en absence de contre-indication)
=> Organisation de la pose d'une voie veineuse centrale au déchocage

Surveillance :

Efficacité : Auto-évaluation régulière de la douleur avec échelle numérique
Tolérance : Fréquence respiratoire
Echelle de Sédation de l'OMS
Arrêt de la titration si FR < 10 ou sédation
Recherche des effets secondaires : nausées, vomissements, constipation, rétention d'urines, prurit

➤ Antibiothérapie

Antibiothérapie probabiliste si fièvre > ou = 38,5°
CEFTRIAZONE (ROCEPHINE) 1g / jour IVL après une paire d'hémocultures et un ECBU

➤ Transfusion de CGR ou échange transfusionnel :

- CGR avec phénotypage étendu et déleucocytés, à un débit de 3 ml / minute.
- Recherche des antécédents transfusionnels < 1 mois : allo-immunisation post-transfusionnelle ?
- Indications :
Transfusion si anémie, avec déglobulisation par rapport au taux d'hémoglobine de base, mal tolérée sur le plan hémodynamique, sans dépasser 11g/dl.
Echange transfusionnel, après avis du médecin référent, dans les autres situations graves :
 - AVC ischémique => Echange transfusionnel en urgence absolue,
 - Priapisme > 3 heures si inefficacité des injections d'ETILEFRINE,
 - CVO avec anémie < 9 g/dl ne s'améliorant pas à 48-72 heures,
 - STA ne répondant pas au traitement symptomatique à 48-72 heures.

1. Réchauffement par une couverture

2. Hydratation : Glucosé 2,5% 2 l / 24 heures

3. Oxygénothérapie QSP SpO2 > 97%

4. Antalgiques :

MEOPA par séances de 30 à 45 minutes toutes les 6 heures
PARACETAMOL 1g PO ou IV si pas de prise d'antalgiques à domicile
NEFOPAM 20 mg
Titration par MORPHINE IV, SC ou PO ou OXYCODONE en 2^{ème} intention
KETAMINE
Discuter les AINS

5. ROCEPHINE 1g / 24 heures IV si T° > ou = 38,5° après bactériologie sanguine et urinaire

Critères d'évaluation

➤ Critères de gravité chez un patient drépanocytaire adulte :

Fièvre élevée supérieure à 39°C
Signes neurologiques ou altération de la conscience
Signes de gravité respiratoire
Signes de défaillance hémodynamique ou d'intolérance à une anémie aiguë
Défaillance viscérale connue (insuffisance rénale, HTAP,...)
Grossesse

➤ Critères d'hospitalisation :

Tout facteur de gravité (cf ci-dessus)
Echec des antalgiques de niveau II à posologie optimale
Tout signe inhabituel dans une crise vaso-occlusive simple (douleur abdominale,...)
Tout signe fonctionnel pulmonaire
Douleur abdominale ou thoracique
Malade isolé, sans aide ni surveillance extérieure
Impossibilité d'assurer une hydratation correcte
Tout événement survenant dans les 3 semaines après une transfusion

➤ Critères de retour à domicile :

Pas de fièvre
Pas de douleur thoracique et FR < 20 / min
Pas d'injection de Morphine depuis 8 à 12 heures

'La sortie doit tenir compte des conditions de vie.'

Antalgiques et Drépanocytose

Les paliers d'antalgiques

Palier I : PARACETAMOL 1 g toutes les 6 heures, en perfusette, soit 1 perfusette x 4 / jour

Palier III : NEFOPAM (ACUPAN) 20 mg toutes les 4 heures, en IVSE, soit 6 ampoules / jour

Palier II : TRAMADOL 100 mg toutes les 6 heures, en perfusette, soit 1 perfusette x 4 par jour
A ne pas utiliser en même temps qu'un antalgique de Palier III.

Palier III : Titration par MORPHINE

❖ Par voie intra-veineuse (IV) : Chlorhydrate de Morphine = MORPHINE

0,1mg/kg en bolus

Si EN à 5 minutes < 3 : Dose identique renouvelable 4 heures plus tard

Si EN à 5 minutes > 3 : Titration supplémentaire de 2 à 3 mg toutes les 5 minutes, jusqu'à 20mg

❖ Par voie IV à la PCA : Chlorhydrate de Morphine = MORPHINE

Débit continu (à éviter), bolus : 1 à 2 mg, temps de latence : 5 à 7 minutes, pas de dose maximale

❖ Par voie SC : Chlorhydrate de Morphine = MORPHINE

0,2 mg/kg en bolus

❖ Par voie orale : Sulfate de Morphine = ACTISKENAN

0,3 mg/kg, soit 20 mg, en cas d'abord veineux difficile

Si EN à 30 minutes < 3 : Dose identique renouvelable 4 heures plus tard

Si EN à 30 minutes > 3 : Ajouter 1/6 de la dose quotidienne,
Renouvelable toutes les heures, jusqu'à 4 prises en 4 heures.

Titration et PCA d'OXYCODONE en cas de contre-indication ou d'intolérance de la MORPHINE

KETAMINE Titration 0,1mg/kg en IV lent.

Ré-injection 0,05mg/kg en cas d'efficacité insuffisante à 15/20 min, jusqu'à 0,5mg/kg.

Association à MIDAZOLAM 1mg en IV direct

PSE de KETAMINE 50mg/24h, en association au PSE d'ACUPAN

Majoration de la KETAMINE à 100mg/24h en absence d'efficacité

NB = Contre-indication en cas de suspicion d'AVC.

AINS KETOPROFENE 100 mg PO ou IV toutes les 8 heures si analgie insuffisante

En absence de contre-indications : suspicion d'infection, atteinte rénale, grossesse,...

NB : A utiliser en cas de sensibilité du patient (variabilité inter-individuelle +++)

MEOPA (MEDIMIX)

Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote.

Au masque, à adapter à la ventilation du patient (jusqu'à 6 l/min).

Pendant 1 heure au début de la prise en charge, puis séance de 30 à 45 min.

Renouvelable toutes les 6 heures.

– Sources documentaires –

1. F. Lionnet, J.-B. Arlet, P. Bartolucci, A. Habibi, J.-A. Ribeil, K. Stankovic pour le groupe de recommandations et d'étude de la drépanocytose de l'adulte (GREDA). Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte. La revue de médecine interne. Septembre 2009, Volume 30, numéro S3 pages 162-223.
2. Guide ALD – PNDS : Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte
3. Protocoles CLUD – CHU de Toulouse

– Numéros utiles –

CHU Henri Mondor, Centre de Référence des hémoglobinopathies : 01.49.81.21.11

SOS Priapisme, équipe du Dr VIRAG : 01 56 54 27 20

Annexe 2 : Protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique des Crises Vaso-Occlusives dans les Services d'Accueil d'Urgence du CHU de Toulouse

 <p style="text-align: center;">Hôpitaux de Toulouse</p>											
<p>Protocole Médecine d'Urgences</p>	<p>Service émetteur : Service d'Accueil des Urgences Pôle : Médecine d'Urgences</p>										
<p>Hématologie Crise Drépanocytaire</p>	<p>Version : 2 Date d'application : 1/2014</p>										
<p>I - OBJET DU DOCUMENT : Protocole de prise en charge d'une crise drépanocytaire.</p>											
<p>Consulter la fiche individuelle du patient sur Orbis « Synthèse et projet thérapeutique » : Dans dossier patient > filtre venue > cliquer sur CTRL + clic gauche sur un des séjours > ouvrir fiche. Remplir le triptyque spécifique Urqual « drépanocytose »</p>											
<p>Présentation clinique Crise douloureuse pouvant toucher n'importe quel organe Déclenchée par infection, hypoxie (altitude), froid, déshydratation, stress, chirurgie, prise médicamenteuse (corticoïdes).</p>											
<p>Signes de gravité</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Sepsis grave</td> <td style="width: 50%;">Syndrome thoracique aigu</td> </tr> <tr> <td>AVC</td> <td>Priapisme</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Grossesse (majoration syndrome anémique)</td> </tr> </table>		Sepsis grave	Syndrome thoracique aigu	AVC	Priapisme	Grossesse (majoration syndrome anémique)					
Sepsis grave	Syndrome thoracique aigu										
AVC	Priapisme										
Grossesse (majoration syndrome anémique)											
<p>Examens paracliniques NF – Réticulocytes – LDH – Bilirubine (bilan hémolyse) BES – Bilan hépatique (bilan métabolique) CRP (bilan inflammatoire) Gazométrie (si douleur thoracique ou SaO₂ < 96%) Troponine (si douleur thoracique) <u>Bilan infectieux</u> BU +/- ECBU Hémocultures (1 paire systématique) + 2^{ème} paire si T° > 38° RT</p>											
<p>Traitement aux urgences</p> <p>Mesures générales</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">Réchauffement:</td> <td>Protéger du froid, couverture et vessie d'eau chaude (y compris pdt les transferts+++)</td> </tr> <tr> <td>Hydratation :</td> <td>Contre-indication formelle des vessies de glace VVP Glucosé 5% 2 l par jour Stimulation de l'hydratation orale</td> </tr> <tr> <td>Oxygénothérapie :</td> <td>Objectif SaO₂ > 97% Systématique si douleur thoracique</td> </tr> <tr> <td>Anxiolyse :</td> <td>Antihistaminique sédatif : Atarax® 25 à 100 mg par jour ou Laroxyl 25 mgX3/jour (ECG) CI des benzodiazépines en raison de leur effet dépresseur respiratoire en association avec les morphiniques</td> </tr> <tr> <td>Supplémentation :</td> <td>Spéciafoldine® 5mg : 1 cp matin et soir (si hospitalisation)</td> </tr> </table>		Réchauffement:	Protéger du froid, couverture et vessie d'eau chaude (y compris pdt les transferts+++)	Hydratation :	Contre-indication formelle des vessies de glace VVP Glucosé 5% 2 l par jour Stimulation de l'hydratation orale	Oxygénothérapie :	Objectif SaO ₂ > 97% Systématique si douleur thoracique	Anxiolyse :	Antihistaminique sédatif : Atarax® 25 à 100 mg par jour ou Laroxyl 25 mgX3/jour (ECG) CI des benzodiazépines en raison de leur effet dépresseur respiratoire en association avec les morphiniques	Supplémentation :	Spéciafoldine® 5mg : 1 cp matin et soir (si hospitalisation)
Réchauffement:	Protéger du froid, couverture et vessie d'eau chaude (y compris pdt les transferts+++)										
Hydratation :	Contre-indication formelle des vessies de glace VVP Glucosé 5% 2 l par jour Stimulation de l'hydratation orale										
Oxygénothérapie :	Objectif SaO ₂ > 97% Systématique si douleur thoracique										
Anxiolyse :	Antihistaminique sédatif : Atarax® 25 à 100 mg par jour ou Laroxyl 25 mgX3/jour (ECG) CI des benzodiazépines en raison de leur effet dépresseur respiratoire en association avec les morphiniques										
Supplémentation :	Spéciafoldine® 5mg : 1 cp matin et soir (si hospitalisation)										
<p>Rédigé par : Dr Pierre COUGOUL Dr Sophie FERNANDEZ Vérifié par : Dr Sophie FERNANDEZ Approuvé par : Dr Sophie FERNANDEZ</p>											
<p>Seule la version informatique fait foi</p>											
<p>Page 1 sur 3</p>											

Protocole Médecine d'Urgences	Service émetteur : Service d'Accueil des Urgences Pôle : Médecine d'Urgences
Hématologie Crise Drépanocytaire	Version : 2 Date d'application : 1/2014

Traitement aux urgences

Antalgie

En absence de prise d'antalgiques en pré-hospitalier et avec EN \leq ou = 6/10 :

Perfalgan® 1g /6 heures IVL

Profenid® 100mg / 8 heures IVL (sauf si sepsis ou autre CI)

Acupan® 20mg/4 heures IVL (relai IVSE 6 ampoules/24h)

Meopa masque à 6l/mn pendant 20 minutes, renouvelable toutes les 6 heures

Si EN > 6/10 ou antalgie initiale inefficace :

Même TTT que EN \leq 6

Titration par Morphine IV

Puis si besoin relai par voie IV à la PCA : Morphine Débit continu (à éviter) + bolus de 1 ou

2mg, période réfractaire de 5 à 15 minutes, dose maximale 10 à 24mg sur 4 heures

Si besoin Kétamine (protocole CLUD)

Antibiothérapie

Si fièvre $>$ ou = 38,5° : Rocéphine® 1g / j IVL après 1 série d'hémocultures et un ECBU.

Transfusion du CGR ou échanges transfusionnels

Indications posées par le médecin référent (BIM 7 96 57)

Indications d'hospitalisation

- 1- Douleur
- 2- Sepsis
- 3- Toute atteinte autre que osseuse
- 4- Tout facteur de gravité
- 5- Environnement défavorable

Prescriptions pour le service d'accueil pour les premières 24 H

- Mesures générales entreprises aux urgences
- Antalgie
- Antibiothérapie si débutée aux urgences
- Anticoagulation préventive

Prescriptions si le patient sort après les urgences

- Antalgie paliers 1 ou 2 (pas de prescription de morphinique au domicile)
- Spéciafoldine
- Consultation médecin référent 05 61 77 73 02 à J8 (RdV les mardi AM pavillon des médecines)

Rédigé par : Dr Pierre COUGOUL Dr Sophie FERNANDEZ

Vérifié par : Dr Sophie FERNANDEZ

Approuvé par : Dr Sophie FERNANDEZ

Protocole Médecine d'Urgences	Service émetteur : Service d'Accueil des Urgences Pôle : Médecine d'Urgences
Hématologie Crise Drépanocytaire	Version : 2 Date d'application : 1/2014

II - DOMAINE D'APPLICATION :

Services des urgences Purpan et Rangueil

III- PERSONNES AUTORISEES (à compléter par le responsable médical signant le protocole) en fonction des références réglementaires.

A prescrire : X Médecin OU A entreprendre IDE, IADE, Sage-femme, Manipulateur en électroradiologie, Masseurs kinésithérapeutes

A administrer : X IDE, IADE, Sage-femme, Manipulateur en électroradiologie, Masseurs kinésithérapeutes

IV-DOCUMENT(S) DE REFERENCE :

1. Protocoles SMIT 2012 – CHU de Toulouse
2. Protocoles CLUD – CHU de Toulouse
3. Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte. F. Lionnet, J.-B. Arlet, P. Bartolucci, A. Habibi, J.-A. Ribeil, K. Stankovic pour le groupe de recommandations et d'étude de la drépanocytose de l'adulte (GREDA). La revue de médecine interne Volume 30, numéro S3 pages 162-223 (septembre 2009).
4. Guide ALD – PNDS : Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte

V-DOCUMENTS ASSOCIES :

VI – DEFINITIONS ET ABREVIATIONS :

HISTORIQUE DES MODIFICATIONS		
N°version	Date	Nature des modifications
2	Janvier 2014	Coordonnées consultation médecin référent

ANNEE PREVISIONNELLE DE REVISION : 2015

Rédigé par : Dr Pierre COUGOUL Dr Sophie FERNANDEZ

Vérifié par : Dr Sophie FERNANDEZ

Approuvé par : Dr Sophie FERNANDEZ

Annexe 3 : Triptyque spécifique pour l'admission d'un patient drépanocytaire dans les Services d'Accueil d'Urgence du CHU de Toulouse

DEPARTEMENT DES URGENCES Professeur D. LAUQUE	
UA Admission : - UA Présence : - IST : - IPP : - Code Gestionnaire :	
Nom :	Prénom :
Sexe : Né(e) le : Age : xxans	Téléphone :
Adresse :	
Personne à prévenir :	Médecin Traitant :
Présent aux urgences : Oui	
Lien parenté : SOEUR	
Tél Domicile :	()
Tél. Travail :	
Date Entrée : à	Mode Entrée : urgence domicile
Mode de Transport : moyens personnels	Motif admission : médico-chir sans AT
Ambulance :	Médecin Réfèrent : 090
Observation prise par	à h min
CCMU 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/>	
MOTIF D'ADMISSION : Crise drépanocytaire	
Consultation médicale pré-hospitalière <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
ANTECEDENTS	Nom du médecin référent : (drépanocytose)
Médicaux	Chirurgicaux
	<input type="checkbox"/> Cholécystectomie
	<input type="checkbox"/> Autres
TRAITEMENT HABITUEL :	
<input type="checkbox"/> Spéciafoldine <input type="checkbox"/> Oracilline	<input type="checkbox"/> Hydrea <input type="checkbox"/> Ex sanguino-transfusion
Autres :	
HISTOIRE DE LA MALADIE :	
Symptomatologie :	
Site douloureux :	
Durée d'évolution de la crise : 2h 4h 6h 9h 12h 18h 24h 36h 48h	
Point d'appel infectieux	
Automédication à domicile (Molécule et Posologie)	

DEPARTEMENT DES URGENCES Professeur D. LAUQUE

UA Admission :

IST : - IPP :

Sexe : Nom :

Né(e) le : Age : xxns

Date Entrée : à

1

Prénom :

EXAMEN CLINIQUE T° : TA : FC : /min SpO2 : % sous l d'O2

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

BU

ECG

RT

Avis spécialisé :

Conclusion

Traitement de sortie

RDV Cs spécialisée précoce

Nom + signature

Date et heure

Orientation

Annexe 4 : Protocole de gestion de la crise drépanocytaire par le Comité de Lutte contre la Douleur du CHU de Toulouse

 Hôpitaux de Toulouse  Comité de lutte contre la douleur	Procédure de gestion de la douleur et de l'anxiété de la crise drépanocytaire de l'adulte	Référence : CLUD 51 Version : V1 Date de diffusion Intranet:18/12/2014
---	--	--

Objet		
Cette procédure a pour objet la prise en charge initiale de la douleur et de l'anxiété dans le cadre d'une crise drépanocytaire sévère de l'adulte.		
Domaine d'application		
Cette procédure s'applique aux patients adultes présentant des douleurs lors d'une crise vaso-occlusive dans le contexte de la drépanocytose.		
Personnes autorisées (à compléter par le responsable médical signant le protocole) en fonction des références réglementaires		
A prescrire : <input type="checkbox"/> Médecins OU A entreprendre : <input type="checkbox"/> IADE, <input type="checkbox"/> IDE, <input type="checkbox"/> Sages-femmes, <input type="checkbox"/> Manipulateurs en électroradiologie, <input type="checkbox"/> Masseurs kinésithérapeutes		
A administrer : <input type="checkbox"/> Médecins, <input type="checkbox"/> IADE, <input type="checkbox"/> IDE, <input type="checkbox"/> Sages femme, <input type="checkbox"/> Manipulateurs en électroradiologie, <input type="checkbox"/> Masseurs kinésithérapeutes		
Documents associés		
Références réglementaires		
Article L.1110-5 du code de la santé publique (loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé) Décret N° 2004- 802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires du CSP et modifiant certaines dispositions de ce code) Article R4311-5 du Code de la Santé Publique (rôle propre infirmier) Article R4311-7 du Code de la Santé Publique (rôle infirmier sur prescription médicale) Article R4311- 8 du Code de la Santé Publique (prise en charge de la douleur) Article R. 4311-12 du Code de la Santé Publique (IADE) Article R. 4311-14 du Code de la Santé Publique (protocoles de soins d'urgence) Article R4321-9 du Code de la Santé Publique (masseurs kinésithérapeutes) Article R4351-3 du Code de la Santé Publique (manipulateurs en électroradiologie) Circulaire n° 98/94 du 11 février 1999 relative à la mise en place de protocoles de prise en charge de la douleur aiguë par les équipes pluridisciplinaires médicales et soignantes dans les établissements de santé et institutions médico-sociales Plan de lutte contre la douleur en vigueur		
Rédaction, vérification et approbation		
	Fonction	Nom
Rédigé par	Médical ou paramédical ou CLUD groupe xxx	Arrouze S, Durrieu MC, Gaudre N, Cougoul P, Olivier M.
Vérifié par	CLUD groupe protocoles Direction des Soins	Thiercelin-Legrand MF, Vié M, Olivier M.
Diffusé par le CLUD le :		Olivier N, Bergia JM.
Autorisation pour application et diffusion aux soignants médicaux et paramédicaux de la structure de soins		
Date :	Responsable médical de la structure de soins :	Nom et signature :

Définition

La drépanocytose est une maladie génétique de transmission autosomique récessive liée à une anomalie qualitative de l'hémoglobine et des chaînes de la bêta globine. Elle associe quatre grandes catégories de manifestations cliniques, liées :

- à l'anémie hémolytique chronique ;
- aux phénomènes vaso-occlusifs ;
- à la susceptibilité à l'infection ;
- à la thrombose.

La drépanocytose est une maladie chronique grave responsable d'une mortalité précoce et réduisant notablement la qualité de vie personnelle, sociale et familiale.

Les patients peuvent être en grande difficulté sociale, en conflit familial, professionnel (travail précaire et parfois inadaptation du poste de travail et absences répétées) ou scolaire (absences répétées, incompréhension des camarades de classe et du système scolaire) et sont de ce fait susceptibles de faire un plus grand nombre de crises. Des facteurs déclenchant peuvent favoriser l'apparition de la crise : infection, transfusion récente par allo immunisation, déshydratation, variation de température, apnée du sommeil, consommation de drogues, d'alcool, et de médicaments (stéroïdes), altération et troubles du sommeil, stress (lié au travail, aux études ou à l'environnement familial)...Ils doivent impérativement être recherchés et traités.

Complications

Des complications aiguës telles que **crises vaso-occlusives (CVO)**, **syndromes thoraciques aigus (STA)**, **priapisme** et **accidents vasculaires cérébraux (AVC)**, infection constituent des urgences vitales ou fonctionnelles imposant l'hospitalisation.

La crise vaso-occlusive osseuse constitue la manifestation clinique extrêmement douloureuse la plus fréquente. C'est la première cause d'hospitalisation en urgence en raison de l'apparition soudaine de douleurs articulaires ou osseuses très intenses. Elle doit être considérée comme la cause possible de graves complications.

Les priorités de la prise en charge thérapeutique

1 – Prise en charge rapide et optimale de la crise douloureuse :

Les douleurs sont multiples, elles touchent le plus souvent les os longs, le rachis, le bassin, le thorax et l'abdomen.

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. 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.

2- Prise en charge psychologique :

Du fait de la pathologie, les patients vivent toujours dans la peur de l'apparition d'une nouvelle crise. Chaque nouvelle crise est donc une source d'anxiété majeure pouvant évoluer vers l'angoisse et la dépression.

Des angoisses de mort liées la fulgurance et l'intensité de la douleur physique et morale, à la sensation d'abandon et à la possible perte d'un proche dans ce contexte de pathologie familiale peuvent survenir.

L'écoute, l'empathie et l'évaluation de l'anxiété sont donc primordiales. La prise en charge de cette anxiété permettra également d'éviter une majoration de la douleur.

3- Abord veineux :

L'importance des douleurs impose une prise en charge rapide justifiant des thérapeutiques de délai d'action court. La mise en place d'un abord veineux est donc indispensable.

Du fait de la chronicité de la pathologie justifiant des abord veineux répétés, le réseau veineux est souvent altéré compliquant la prise en charge. Il est déconseillé de rechercher une voie veineuse au niveau des membres inférieurs en raison du risque spécifique de thrombophlébite et d'ulcère. Dans ces circonstances, la pose d'une voie veineuse centrale peut être indispensable. La pose ultérieure d'un site implantable (type Port a cath) peut s'avérer nécessaire.

Si un site implantable est en place, il doit être utilisé d'emblée lors de la prise en charge du patient.

4- Prévention des facteurs aggravants :

Plusieurs facteurs peuvent aggraver la crise vaso-occlusive : froid, déshydratation, hypoxie, infection et insomnie.

La prévention passe donc par :

- Pas d'exposition au froid y compris pendant les transferts intrahospitaliers, chauffage de la chambre, réchauffement du patient (couvertures et application locale de chaud)
- Hydratation +++ voie intraveineuse et orale
- Oxygénothérapie systématique avec un objectif $spO_2 > 97\%$
- Diagnostic et prise en charge médicamenteuse de toute infection
- Prise en charge de tous troubles du sommeil

A NE PAS FAIRE !!!

- Application de froid
- Corticothérapie
- AINS si problème infectieux
- Benzodiazépines (à discuter)
- Transfusion sans avis spécialisé
- Prescription de morphine ou morphiniques à domicile



Procédure de prise en charge de la douleur (accès veineux possible) dans le cadre d'une crise drépanocytaire sévère

A l'arrivée : Evaluation douleur, chaleur (réchauffement ambiant et local), prise en charge psychologique, analgésie multimodale, réhydratation+++ et oxygénothérapie

- 1 - **MEOPA** : débit à adapter à la ventilation du patient (+/- 6l/mn), si besoin jusqu'à 1 h au début de la prise en charge, Utilisation possible d'une valve autodéclenchante.
Double objectif : prise en charge de la douleur et facilitation pour l'accès à l'abord veineux.
Renouvelable 3 à 4 fois par jour.
- 2 - **PARACETAMOL** IV : 1 g toutes les 6 heures, en l'absence de contre-indication (allergie, insuffisance hépatique)
- 3 - **KETOPROFENE** (Profénid®) IV : 100 mg toutes les 8 heures dans 100 ml de NaCl 0,9 %, en l'absence de contre-indication (allergie, sepsis, insuffisance rénale, déshydratation, grossesse).
- 4 - **NEFOPAM** (Acupan®) IV : 20 mg dans 100 ml de NaCl 0,9 % initialement, puis relais PSE : 120 mg dans 48 ml par jour, débit 2ml/h, en l'absence de contre-indication (allergie, épilepsie non contrôlée, prostate)

SI EVA > 60 ou EN > 6 : Traitement par morphinique à mettre en place rapidement, choix de la molécule en fonction des traitements antérieurs du patient : **MORPHINE** ou **OXYCODONE** (Oxynorm®)

1- DOSE DE CHARGE

MORPHINE 0,1 mg/kg IVL +/- réinjection de 2 à 3 mg toutes les 5 mn pour EN ≤ 3 en l'absence de contre-indication (allergie)

ou

OXYCODONE (Oxynorm®) 0,05 mg/kg IVL +/- réinjection de 1 à 2mg toutes les 5 mn pour EN ≤ 3 en l'absence de contre-indication (allergie)

Dose justifiant l'adjonction de la **KETAMINE**
MORPHINE : 20 mg
Oxynorm® : 15 mg

2- RELAIS SYSTEMATIQUE APRES DOSE DE CHARGE :

PCA MORPHINE ou **OXYCODONE (Oxynorm®)** en mode bolus seul selon la molécule utilisée pour la dose de charge (Cf protocole CLUD 18 V3)

- Bolus : 1 à 2 mg
- Période réfractaire : 5 à 7 mn
- Pas de dose maximum 4 heures

Ajouter dans la PCA **DROPERIDOL (Droleptan®)** 2,5 mg/ 2ml à visée antiémétique en l'absence de contre-indication (allergie, allongement QT, hypo K⁺ ou hypoMg⁺⁺, bradycardie, Maladie de Parkinson)

3- SURVEILLANCE CLINIQUE REGULIERE :

- EVA ou EN
- Echelle sédation (ES)
- Fréquence Respiratoire > 10/mn
- Absence de ronflement

Patient non soulagé par MORPHINE ou Oxynorm®

1- **DOSE DE CHARGE KETAMINE (Kétamine)**
0,1 mg/kg IVL +/- réinjection 0,05 mg/kg 15 à 20 mn après (Cf protocole CLUD 29)
en l'absence de contre-indication (allergie, maladie hypertensive décompensée, porphyrie)

2- RELAIS SYSTEMATIQUE APRES DOSE DE CHARGE :

KETAMINE (Kétamine®) 50 mg/5ml à rajouter dans seringue Acupan® (soit Acupan® 120 mg + Kétamine Panpharma® 50 mg dans 48 ml par jour, débit 2ml/h)

3- SI KETAMINE INSUFFISANT :

AMITRIPTYLINE (Laroxyl®) 25 mg IVL dans 100 ml NaCl 0,9 % en 30 mn en l'absence de contre-indication (allergie, glaucome, prostate, infarctus myocarde récent, IMAO)

Patient non soulagé

1- MODIFIER PARAMETRES PCA :

Introduire un débit continu : 1 à 2 mg/h (ne pas dépasser 2 mg/h) et une dose maximum de départ 4h de 40 mg, à moduler

2- SURVEILLANCE CLINIQUE RAPPROCHEE :

Pendant 2 heures

Procédure de prise en charge de la douleur (accès veineux impossible) dans le cadre d'une crise drépanocytaire sévère

A l'arrivée : Evaluation douleur, chaleur (réchauffement ambiant et local), prise en charge psychologique, analgésie multimodale, réhydratation+++ et oxygénothérapie

- 1 - MEOPA : débit à adapter à la ventilation du patient (+/- 6l/mn), si besoin jusqu'à 1 h au début de la prise en charge, Utilisation possible d'une valve autodéclenchante.
Double objectif : prise en charge de la douleur et facilitation pour l'accès à l'abord veineux.
Renouvelable 3 à 4 fois par jour.
- 2 - PARACETAMOL Per Os : 1 g 4 fois par jour, en l'absence de contre-indication (allergie, insuffisance hépatique)
- 3 - KETOPROFENE (Biproférid LP®) Per os : 100 mg 2 fois par jour en l'absence de contre-indication (allergie, sepsis, insuffisance rénale, déshydratation, grossesse).
- 4 - NEFOPAM (Acupan®) Per Os : 20 mg sur un sucre 4 fois par jour en l'absence de contre-indication (allergie, épilepsie non contrôlée, prostate)



Si EVA > 60 ou EN > 6 : Traitement par morphinique à mettre en place rapidement, choix de la molécule en fonction des traitements antérieurs du patient : MORPHINE ou OXYCODONE (Oxynorm®)



- 1- DOSE DE CHARGE**
- MORPHINE (Actiskénan®) ou OXYCODONE (Oxynorm Oro®) 0,3 mg/kg Per Os** en l'absence de contre-indication (allergie)
- Si insuffisant au bout de 45 mn, ajouter Actiskénan® 5mg ou Oxynorm Oro® 5mg renouvelables 4 fois maximum pour objectif EVA < 30 ou EN < 3
- (Cf CLUD 16)
- 2- RELAIS SYSTEMATIQUE APRES DOSE DE CHARGE :**
- Calculer la dose totale d'Actiskénan® ou Oxynorm Oro® prise sur les 4 premières heures qui déterminera la dose à administrer secondairement toutes les 4 heures
- 3- SURVEILLANCE CLINIQUE REGULIERE :**
- EVA ou EN
 - Echelle sédation (ES)
 - Fréquence Respiratoire > 10/mn
 - Absence de ronflement

Patient non soulagé par Actiskénan® ou Oxynorm Oro®

1- AMITRIPTYLINE (Laroxyl®) Per Os, 25 mg 3 fois par jour

2- SI PATIENT TOUJOURS NON SOULAGE, PREVOIR UNE VOIE D'ABORD VEINEUSE CENTRALE

Surveillance dans le cadre du protocole

La surveillance est essentiellement clinique. Elle doit être régulière, rigoureuse et tracée dans le dossier de soins. Elle sera d'autant plus étroite s'il y a association de molécules à effet central susceptible de potentialiser l'effet dépressur respiratoire des opiacés ou en raison de la personnalité addictive du patient.

Surveillance des traitements opiacés

1 - Efficacité analgésique

EN ou EVA tous les $\frac{1}{2}$ heures initialement puis toutes les heures

2 - Tolérance du traitement :

Echelle de sédation (ES)

- 0 : patient éveillé
- 1 : patient somnolent répondant aux stimulations verbales
- 2 : patient somnolent répondant aux stimulations tactiles
- 3 : patient non stimulant

Paramètres respiratoire

- > 10 cycles / mn
- absence de ronflements

3- Surveillance de l'apparition d'effets indésirables

Nausées, vomissements
Constipation (dès la 48 h de traitement)
Rétention d'urine
Prurit

4- En cas d'effet indésirable :

- Dépression respiratoire : administrer Naloxone (Narcan®) Cf CLUD 7
- Autres effets secondaires : Cf CLUD 19

Surveillance des traitements par kétamine Panpharma® ou Laroxyl®

1 - Efficacité analgésique

EN ou EVA toutes les $\frac{1}{2}$ heures initialement puis toutes les heures

2 - Tolérance du traitement :

Echelle de sédation (ES)

3- Surveillance de l'apparition d'effets indésirables

- kétamine® : Hallucinations, nausées, vomissements
- Laroxyl® : Effets anticholinergiques avec sécheresse de la bouche, constipation, tachycardie, sueurs, hypotension orthostatique

Procédure de gestion de la douleur et de l'anxiété de la crise drépanocytaire de l'adulte
CLUD V--, date de diffusion INTRANET :

Page 6 sur 7

CAT devant un échec de prise en charge et apparition de signes de gravité

Face à une situation d'échec de l'analgésie :

- Mise en place d'un traitement médical plus lourd nécessitant une surveillance monitorisée dans une unité spécialisée (déchocage)
- Rechercher les facteurs de gravité,

Signe de gravité chez un patient adulte drépanocytaire (HAS 2010)

- Tout signe de gravité respiratoire
- Tout signe neurologique ou altération de la conscience
- Fièvre > 39
- Signes d'intolérance d'une anémie aigue
- Signes de défaillance hémodynamique
- Défaillance viscérale connue
- Description par le patient du caractère inhabituel de la crise

NB : La grossesse constitue une situation à risque

La complication grave de la crise drépanocytaire qu'il faut savoir dépister est le Syndrome Thoracique Aigu :

Signes cliniques initiaux :

- Toux
- Fièvre
- Dyspnée aigue
- Expectoration
- Douleur thoracique

Signes cliniques de gravité :

- FR > 30/mn ou FR < 10/mn en l'absence de surdosage médicamenteux
- Respiration superficielle
- Difficulté de parole
- Troubles de la conscience

Annexe 5 : Protocole de l'étude « Neurodrep »

<p>TITRE</p>	<p align="center">« NEURODREP »</p> <p align="center">Evaluation de la vascularisation cérébrale par Echo-Doppler Trans-Crânien chez l'adulte drépanocytaire.</p>
<p>MEDECINS PORTEURS DE L'ETUDE</p>	<p align="center"><u>Noémie GAUDRÉ</u> : Interne en DES de Médecine Interne <u>Dr Nathalie NASR</u> : Explorations neurovasculaires / Clinique des AIT et des AVC mineurs du CHU de Toulouse</p>
<p>MEDECIN ASSOCIE</p>	<p align="center"><u>Dr Pierre COUGOUL</u></p> <p align="center">Responsable du Centre de Compétences (CC) des Maladies Constitutionnelles du Globule Rouge et de l'Érythropoïèse (MCGRE)</p>
<p>JUSTIFICATION / CONTEXTE</p>	<p>La vasculopathie cérébrale est une complication fréquente et grave de la drépanocytose. La prise en charge diagnostique et thérapeutique de cette pathologie, chez les patients adultes atteints de Syndrome Drépanocytaire Majeur (SDM), n'est actuellement pas déterminée.</p> <p>L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et l'Angiographie par Résonance Magnétique (ARM) sont des examens qui permettent de faire un état des lieux anatomique de la vascularisation cérébrale et sont recommandés de façon systématique dans les recommandations françaises 2015 de prise en charge de la drépanocytose chez l'adulte.</p> <p>La réalisation d'un Echo-Doppler Transcrânien (EDTC) consiste à évaluer la vascularisation cérébrale sur le plan fonctionnel. Cet examen a prouvé son efficacité dans le dépistage du risque d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) chez l'enfant drépanocytaire jusqu'à 15 ans, permettant une intensification de la prise en charge et une réduction de l'incidence des événements neurologiques. Cependant, cet examen n'a pour l'heure pas été évalué chez l'adulte et sa place dans le suivi des patients adultes reste à définir.</p> <p>L'unité de neurosonologie des Explorations Fonctionnelles Neurovasculaires du CHU de Toulouse est une plate-forme de référence nationale pour l'évaluation de la vascularisation cérébrale par EDTC et l'enseignement de la neurosonologie.</p>

<p>OBJECTIFS</p>	<p><u>Objectifs principaux</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recherche d'une association entre EDTC pathologique et AVC chez l'adulte drépanocytaire. - Recherche d'une association entre EDTC pathologique et anomalies à l'ARM, chez les patients ayant eu une IRM / ARM encéphalique. - Evaluation de la prévalence des anévrismes intra-crâniens, rapportée élevée chez l'adulte drépanocytaire.
<p>SCHEMA DE LA RECHERCHE</p>	<p>Etude rétrospective permettant d'analyser les dossiers neurovasculaires de patients drépanocytaires adultes pris en charge dans la Filière de Soins Drépanocytose du CHU de Toulouse.</p>
<p>CRITERES D'INCLUSION</p>	<p><u>Population source</u> : Patients atteints de SDM, recensés au Centre de Compétences, ayant été admis au CHU de Toulouse entre le 23 Février 2014 et le 31 Décembre 2014.</p> <p>Nous distinguons les « Cas » et les « Témoins drépanocytaires » :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Cas</u> : Patients ayant présenté AVC avant le 23 Février 2014 à un âge supérieur à 15 ans. - <u>Témoins drépanocytaires</u> : Patients n'ayant pas d'antécédent d'AVC.
<p>CRITERES D'EXCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patients ayant présenté un ou des AVC à un âge inférieur à 15 ans.
<p>TRAITEMENTS / STRATEGIES / PROCEDURES</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Réalisation d'un EDTC</u> dans le cadre du bilan annuel des patients drépanocytaires : exploration habituellement réalisée depuis 2006 dans le cadre des soins courants dans l'unité d'Explorations Fonctionnelles Neurovasculaires du CHU de Toulouse. - <u>Réalisation d'une IRM et d'une ARM cérébrale</u> pour un état des lieux anatomique de la vascularisation cérébrale, d'après les recommandations françaises du Groupe de Recherche et d'Etude de la Drépanocytose de l'Adulte de 2015.
<p>CRITERES DE JUGEMENT</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Association entre EDTC pathologique et AVC chez le drépanocytaire adulte. - Association entre EDTC pathologique et vasculopathie à l'ARM chez le drépanocytaire adulte. - Fréquence des anévrismes intra-crâniens asymptomatiques sur les ARM des drépanocytaires adultes.

NOMBRE DE PATIENTS	L'ensemble des patients atteints de SDM de la Filière de Soins Drépanocytose du CC des MCGRE du CHU de Toulouse est éligible à cette étude. Au 31 Décembre 2014, cela représente 155 patients.
DUREE DE L'ETUDE	<ul style="list-style-type: none"> - Les EDTC sont réalisés dans le cadre du bilan annuel du patient depuis le 1^{er} Janvier 2006. - Les IRM et ARM cérébrale sont réalisées dans le cadre du bilan initial neurologique depuis le 1^{er} Janvier 2014. - L'étude des dossiers et l'analyse des résultats sont prévues pour l'année 2015.
ANALYSE STATISTIQUE	<p>Les variables qualitatives seront décrites par des pourcentages. Les variables quantitatives seront décrites par des médianes et par des intervalles inter-quartiles.</p> <p>La sensibilité et la spécificité de l'association entre EDTC pathologique et AVC et entre EDTC pathologique et anomalie à l'ARM seront calculées.</p> <p>Deux courbes ROC seront réalisées, pour déterminer à l'EDTC les seuils de vitesses systoliques (Vs) et moyennes (Vm) associées d'une part à l'AVC et d'autre part aux anomalies à l'ARM.</p>
RETOMBÉES ATTENDUES	Les retombées attendues de cette étude sont, dans le cas où les anomalies EDTC étaient associées à l'AVC du drépanocytaire adulte, la mise à disposition d'un outil nouveau de dépistage et de prévention de l'AVC chez ces patients, à l'instar de ce qui a été fait chez l'enfant.
INFORMATION ET CONSENTEMENT	Les patients sont informés de la réalisation de ces explorations non invasives, dans un but de dépistage de la vasculopathie cérébrale dans le cadre des soins courants.

Annexe 6 : Réunions organisées dans le cadre de la Filière de Soins Drépanocytose

➤ Réunion n°1- 24 Septembre 2013

Cette réunion, organisée dans le SAU du CHU Purpan, était une réunion d'information qui s'adressait aux différents responsables des services de Maladies Infectieuses, de Médecine Interne, de Pédiatrie et d'Urgences, ainsi qu'au CLUD. Après une brève introduction générale sur la FSD, le projet « Drép'ersonnalisation » a été présenté.

➤ Réunion n°2 – 7 Janvier 2014

L'objectif de cette deuxième rencontre était d'apporter une information spécialisée au personnel médical et paramédical pouvant être amené à intervenir dans la FSD. L'assistance était composée d'une assistante sociale, d'une biologiste, d'une diététicienne, d'IDE de l'UDA, de psychologues et d'une urgentiste.

➤ Réunion n°3 – 29 Septembre 2014

Cette réunion avait été proposée à l'ensemble des acteurs du CC MCGRE pour leur présenter quelques-uns des travaux déjà initiés dans le cadre de la FSD. Trois thèmes ont été abordés :

- L'exploration de la vascularisation cérébrale par le Docteur Nathalie NASR, MCU-PH de Neurovasculaire ;
- Le protocole CLUD de gestion d'une crise drépanocytaire par Sylvie ARROUZÉ, IDE référente des patients drépanocytaires de l'UDA ;
- Un point d'étape sur le projet « Drép'ersonnalisation » par Noémie GAUDRÉ.

➤ Réunion n°4 – 15 Novembre 2014

Cette réunion a eu lieu à l'IUCT-O dans le cadre du CLUD, en collaboration avec le CLUD de Purpan. Elle s'intéressait principalement à la prise en charge antalgique des patients hospitalisés pour CVO. La mise en place de réunions régulières pour créer des Protocoles Personnalisés d'Antalgie (PPA) accessibles dans le dossier médical informatisé de chaque patient a été proposée.

Annexe 7 : Formations assurées par les médecins du Centre de Compétences MCGRE ou réalisées par les membres de la Filière de Soins Drépanocytose

Formations internes

Depuis la mise en place du CC MCGRE, plusieurs formations internes ont eu lieu, initialement dans le cadre du service de Médecine Interne & Immunopathologie Clinique, puis à la demande des autres spécialités :

- Formations semestrielles sur la drépanocytose pour les internes en stage dans le service de Médecine Interne & Immunopathologie Clinique.

Formations assurées par le Docteur Pierre COUGOUL

- Formation des IDE du service de Médecine Interne & Immunopathologie Clinique.

Formation assurée par le Docteur Pierre COUGOUL

- Session thématique sur la Drépanocytose au cours interrégional de DES interrégional de Médecine Interne.

Formation coordonnée par le Professeur Daniel ADOUE, les 12 & 13 Mars 2010

- « Poumon & Drépanocytose » à l'attention des internes du service de Pneumologie.

Formation assurée par les Docteurs Pierre COUGOUL et Laurent TÊTU, en Janvier 2012

- « Présentation générale sur la drépanocytose » dans le cadre du staff hebdomadaire du service d'Hématologie.

Formation assurée par le Docteur Pierre COUGOUL, en Janvier 2012

- Discussion autour de cas cliniques sur le thème « Foie & Drépanocytose » dans le service d'Hépatogastro-Entérologie.

Formation assurée par Mathieu GUIVARCH, DES d'Hépatogastro-Entérologie, en Janvier 2013

- « Présentation générale sur la drépanocytose » dans le cadre du staff hebdomadaire du SAU du CHU Purpan.

Formation assurée par le Docteur Pierre COUGOUL, le 12 Février 2013

- « Les hémoglobinopathies » à l'attention des internes de Médecine Interne, dans le cadre du DES régional de Médecine Interne.

Formation assurée par Noémie GAUDRÉ, avec l'appui du Docteur Pierre COUGOUL, le 2 Juillet 2013

- « Allo, c'est pour un drépano... » à l'attention des internes du SMIT, dans le but d'améliorer la prise en charge des patients drépanocytaires hospitalisés.

Formation assurée par Noémie GAUDRÉ, le 13 Février 2014

- « Présentation générale sur la drépanocytose » à l'attention des services de Médecine Interne & Immunopathologie Clinique, de Réanimation et du CLUD de l'IUCT-O.

Formation assurée par le Docteur Pierre COUGOUL, en 2014

- « Complications ostéo-articulaires de la drépanocytose » à l'attention des internes de Rhumatologie, dans le cadre du DES interrégional de Rhumatologie.

Formation assurée par le Docteur Pierre COUGOUL, le 27 Mars 2015

- « Complications cardio-vasculaires de la drépanocytose » à l'attention des internes de Cardiologie, dans le cadre du DES interrégional de Cardiologie.

Formation assurée par le Docteur Pierre COUGOUL, le 17 Avril 2015

Une autre formation interne sur le thème de la « Néphropathie drépanocytaire » était en cours d'organisation à l'attention des internes de Néphrologie, dans le cadre du DES interrégional de Néphrologie.

Formations externes

- Le Docteur Frédérique DUBOIS (biologiste) et Noémie GAUDRÉ ont réalisé le DU SDM organisé au CNR des SDM du CHU Henri Mondor lors de l'année universitaire 2013-2014;
- Mme Nathalie ANDRÉ (psychologue) a participé à la première journée du Réseau des Psychologues de la Drépanocytose organisée au CNR des SDM du CHU Henri Mondor le 26 Juin 2014;
- Noémie GAUDRÉ a participé à la journée de Recherche Clinique sur la Drépanocytose de l'Hôpital Tenon de l'AP-HP le Vendredi 4 Octobre 2014 ;
- Le Docteur Pierre COUGOUL, Noémie GAUDRÉ et une IDE de l'HDJ de l'IUCT-O ont participé à la journée interrégionale de la Drépanocytose, organisée le Vendredi 28 Novembre 2014 à Moissac ;
- Les Docteurs Pierre COUGOUL et Frédérique DUBOIS ont assisté au congrès de l'European School of Haematology sur « Haemoglobin disorders » à Barcelone les 23 & 24 Janvier 2015 ;
- Le Docteur Pierre COUGOUL a assisté au congrès « Sickle Cell Disease Preceptorship » les 2 et 3 Février 2015 au CHU Necker de l'AP-HP ;
- Noémie GAUDRÉ réalise de Mai à Octobre 2015 un semestre en inter-CHU au CNR des SDM du CHU Henri Mondor de Créteil ;

Annexe 8 : Fiche d'information à l'attention des médecins traitants des patients de la Filière de Soins Drépanocytose du CHU de Toulouse



Prise en charge des patients drépanocytaires adultes au CHU de Toulouse

Chère Consoeur,
Cher Confrère,

Vous prenez en charge un patient porteur d'un syndrome drépanocytaire majeur.

C'est la maladie génétique la plus fréquente au monde. Transmise de façon autosomique récessive, elle est responsable d'une anomalie de qualité de l'hémoglobine s'exprimant par une anémie hémolytique, une susceptibilité à la thrombose, à l'infection et aux événements vaso-occlusifs touchant essentiellement les os mais pouvant intéresser tous les organes.

Il s'agit d'une pathologie complexe par ses multiples facettes et son caractère chronique - notamment vasculaire -, pouvant nécessiter l'intervention de nombreux acteurs de santé dont vous êtes un interlocuteur privilégié.

C'est également une maladie grave. En effet, les données épidémiologiques font état d'une médiane de survie d'environ 45 ans chez ces patients. La prise en charge la plus précoce possible de ses complications et la reconnaissance des signes de gravité sont donc décisives.

Conformément aux plans maladies rares édités par le ministère de la santé, la prise en charge de la drépanocytose est organisée autour d'un centre de référence et de centres de compétences dont le service de Médecine Interne de l'IUC Oncopole fait partie.

Votre place de médecin traitant est fondamentale dans la prise en charge des patients drépanocytaires. Nous espérons à travers ce document vous y aider en apportant informations et ressources sur la drépanocytose.

Confraternellement,

L'équipe du service de Médecine Interne IUC Oncopole

Mesures de prévention

→ Mesures hygiéno-diététique :

hydratation (> 2L/j)
apport de vitamine B9 (Spéciafoldine 5 mg/j)
cures de vitamine D
repos en cas de majoration de l'asthénie, de l'ictère

→ Eviction des facteurs déclenchant de crises :

variations de température
déshydratation
infections
hypoxie: efforts violents, altitude >1500m, avion, vêtements serrés
excitants: alcool, tabac, drogues
stress
médicaments (corticoïdes), chirurgie

→ Prévention des infections :

- Calendrier vaccinal usuel
- Grippe : vaccin inactivé annuel
- Pneumocoque : schéma « prime-boost » en primovaccination ou au moins trois ans après vaccination par PNEUMO-23: PREVENAR puis PNEUMO-23 2 mois plus tard. Pas de rappel.
- Méningocoque : Vaccin conjugué tétravalent (MENVEO). Pas de rappel.
- Haemophilus influenzae type b : ACT-HIB 1 dose. Pas de rappel.
- Vaccination contre le VHB : recommandée
- Antibio-prophylaxie par pénicilline G jusqu'à au moins 5 ans
- Dépistage et traitement précoce de tout foyer infectieux

→ Pour les voyages :

Contrairement à une idée reçue, la drépanocytose ne protège pas du paludisme, une protection médicamenteuse reste indispensable.
Vaccinations en fonction des zones visitées
Traitement antalgique de premier recours
Si voyage en avion :
Discuter un échange transfusionnel
Règles de prévention de la thrombose veineuse profonde

→ Bilans systémiques :

La drépanocytose peut se rendre responsable de complications chroniques variées (neurologiques, cardiorespiratoires, rénales, hépatiques ophtalmologiques, ORL) raison pour laquelle nous proposons un bilan global annuel réalisé dans le cadre d'une hospitalisation de jour.

→ ALD :

La drépanocytose ouvre les droits à une prise en charge dans le cadre de l'ALD n° 10.

Prise en charge des événements aigus

→ **La douleur :**

La crise douloureuse aiguë est la manifestation la plus fréquente de la drépanocytose. La précocité de sa prise en charge est déterminante.

1 - Rechercher et traiter un facteur déclenchant.

2 - Prise en charge antalgique :

*Augmentation des apports hydriques: 2 à 3 L/j et 0,5 L d'eau de Vichy
Eviter les sodas*

Repos au calme et au chaud

Bouillote chaude sur la zone douloureuse

Antalgiques de palier 1 ou 2

Eviter la prise d'ibuprofène si douleurs abdominales

Arrêt de l'activité et réévaluation à 24 heures de la douleur.

→ **Le recours aux morphiniques est un signe de gravité et impose une hospitalisation. Leur utilisation est contre-indiquée en ambulatoire.**

3 - Signes de gravité : ils imposent une hospitalisation

Signe de détresse respiratoire

Signe neurologique ou altération de la conscience

Signes de défaillance hémodynamique

Fièvre > 39°C

Syndrome anémique : pâleur brutale, asthénie, altération de l'état général

Séquestration : augmentation brutale du volume de la rate ou de l'abdomen

Défaillance viscérale connue (insuffisance rénale, HTAP, cardiopathie etc.)

Caractère inhabituel de la crise

Crise non calmée par des antalgiques de palier 1 et 2

Priapisme

Crise douloureuse chez une femme enceinte

Notion de transfusion récente (< 15 jours)

→ **Pièges à éviter :**

Application de froid sur les zones douloureuses.

Prescription de corticoïdes, de morphiniques.

Comment nous joindre ?

Médecine Interne Pr Beyne Rauzy :

IUC Oncopole
1 Avenue Irène Joliot Curie 31039
Toulouse Cedex 9

Coordonnées service :

Avis médical 09h00 – 19h00 : XXXXXXXXXX
Hospitalisation traditionnelle : 05 31 15 62 54
Hospitalisation de jour : 05 31 15 63 44
Consultation : 05 31 15 62 09
SAU : XXXXXXXXXX

Ressources documentaires

- Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte - GREDA – Revue de Médecine Interne 30S (2009) S162-2223
- Site de la HAS : plan national de soin pour les patients drépanocytaires adultes
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_938884/fr/ald-n-10-syndromes-drepanocytaires-majeurs-de-l-adulte
- Orphanet : <http://www.orphanet-france.fr>
- Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant : <http://www.afdphe.org/dr%C3%A9panocytose>
- Education thérapeutique : site du Réseau Ouest Francilien de soins des enfants drépanocytaires : <http://www.rofsed.fr/>

Associations

- Drépa31 association de patient drépanocytaires de Midi Pyrénées <http://www.drepa31.org/>
- SOS Globi fédération des associations françaises de patients drépanocytaires <http://sosglobi.fr/>

Prise en charge médicale spécialisée :

- Médecin traitant : Dr...
- Drépanocytologue : Dr Pierre COUGOUL à l'IUC.
 - * Suivi en consultation tous les ? mois
- Neurologue : Dr ...
 - * EDTC le //20 =
 - * IRM et ARM cérébrale le //20 =
- Néphrologue : oui / non
- Cardiologue : Dr ...
 - * ETT le //20 =
 - * BNP le //20 =
- Hépto-Gastro-Entérologue : Dr ...
- Rhumatologue : Dr ...
- Ophthalmologue : Dr ...
 - * Fond d'oeil le //20 =
- Pneumologue : Dr ...
- Gynécologue / Andrologue : Dr ...
- Psychiatre : Dr ...

Prise en charge chirurgicale spécialisée :

- Neurochirurgie : Dr ...
- ORL : Dr ...
- Chirurgie digestive : Dr ...
 - * Echographie abdominale le //20
 - * Cholécystectomie = oui /non
 - * Splénectomie / Atrophie splénique
- Urologie : Dr ...
- Chirurgie orthopédique : oui / non

Noémie GAUDRE

Annexe 10 : Protocole de prise en charge des patients drépanocytaires à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse



Version : 1
Date d'application : Mai 2014
Dr P Cougoul

Prise en charge de la douleur aiguë chez les patients drépanocytaires

1. Mesures générales

Réchauffement: Protéger du froid, couverture et vessie d'eau chaude (transferts, radiateurs portatifs)

Hydratation : VVP G5% 2000 cc/j + hydratation orale

Oxygénothérapie : Objectif SaO₂ > 97%, systématique si douleur thoracique

Anxiolyse : Laroxyl 25 mgX3/jour (ECG) ou Atarax 25 à 100 mg par jour
CI benzodiazépines (dépresseur respiratoire)

Supplémentation : Spéciafoldine® 5mg : 1 cp matin et soir + Vit B12 per os si Méopa prolongé

Prévention TVP: HBPM préventive

Prévention constipation : laxatif systématique

Si fièvre : Ceftriaxone après prélèvements bactériologiques

2. Recherche facteur déclenchant

Infection, hypoxie (altitude), froid, déshydratation, stress, chirurgie, prise médicamenteuse (corticoïdes).

3. Recherche facteur de gravité

- Tout signe de gravité respiratoire
- Tout signe neurologique ou altération de la vigilance
- Fièvre > 39°C
- Signes d'intolérance d'une anémie aiguë
- Signes de défaillance hémodynamique
- Défaillance viscérale connue
- Description par le patient du caractère inhabituel de la crise

4. Quand transférer en réanimation ?

A discuter devant tout signe de gravité, échec de la prise antalgique, abord veineux impossible.

5. Antalgie parentérale : à privilégier

1 - **MEOPA** : débit à adapter à la ventilation du patient (+/- 6l/mn), si besoin jusqu'à 1 h au début de la prise en charge, Double objectif : prise en charge de la douleur et facilitation pour l'accès à l'abord veineux. Renouvelable 3 à 4 fois par jour.

2 - **PARACETAMOL** IV : 1 g toutes les 6 heures, en l'absence de contre-indication (allergie, insuffisance hépatique)

3 - **KETOPROFENE** (Profénid®) IV : 100 mg toutes les 8 heures dans 100 ml de NaCl 0,9 %, en l'absence de contre-indication (allergie, sepsis, insuffisance rénale, déshydratation, grossesse).

4 - **NEFOPAM** (Acupan®) IV : 20 mg dans 100 ml de NaCl 0,9 % initialement, puis relais PSE : 120 mg dans 48 ml par jour, débit 2ml/h, en l'absence de contre-indication (allergie, épilepsie non contrôlée, prostate)



Si EVA > 60 ou EN > 6 : Traitement par morphinique à mettre en place rapidement, choix de la molécule en fonction des traitements antérieurs du patient : **MORPHINE** ou **OXYCODONE** (Oxynorm®)



1- DOSE DE CHARGE

MORPHINE 0,1 mg/kg IVL +/- réinjection de 2 à 3 mg toutes les 5 mn pour EN ≤ 3 en l'absence de contre-indication (allergie)

ou
OXYCODONE (Oxynorm®) 0,05 mg/kg IVL +/- réinjection de 1 à 2mg toutes les 5 mn pour EN ≤ 3 en l'absence de contre-indication (allergie)

Dose justifiant l'adjonction de la KETAMINE

MORPHINE : 20 mg
Oxynorm® : 15 mg

2- RELAIS SYSTEMATIQUE APRES DOSE DE CHARGE :

PCA MORPHINE ou OXYNORM (Oxynorm®) en mode bolus seul selon la molécule utilisée pour la dose de charge (Cf protocole CLUD 18 V3)

- Bolus : 1 à 2 mg
- Période réfractaire : 5 à 7 mn
- Pas de dose maximum 4 heures

Ajouter dans la PCA **DROPERIDOL** (Droleptan®) 2,5 mg/ 2ml à visée antiémétique en l'absence de contre-indication (allergie, allongement QT, hypo K+ ou hypoMg++, bradycardie, parkinson)

3- SURVEILLANCE CLINIQUE REGULIERE :

- EVA ou EN
- Echelle sédation (ES)
- Fréquence Respiratoire > 10/mn
- Absence de ronflement

Patient non soulagé par MORPHINE ou Oxynorm®

1- **DOSE DE CHARGE KETAMINE** (Kétamine Panpharma®) 0,1 mg/kg IVL +/- réinjection 0,05 mg/kg 15 à 20 mn après (Cf protocole CLUD 29 V2). en l'absence de contre-indication (allergie, maladie hypertensive décompensée, porphyrie)

2- RELAIS SYSTEMATIQUE APRES DOSE DE CHARGE :

KETAMINE (Kétamine Panpharma®) 50 mg/5ml à rajouter dans seringue Acupan® (soit Acupan® 120 mg + Kétamine Panpharma® 50 mg dans 48 ml par jour, débit 2ml/h)

3- SI KETAMINE Panpharma® INSUFFISANT :

AMITRIPTYLINE (Laroxyl®) 25 mg IVL dans 100 ml NaCl 0,9 % en 30 mn en l'absence de contre-indication (allergie, glaucome, prostate, infarctus myocarde récent, IMAO)



Patient non soulagé

1- MODIFIER PARAMETRES PCA :

Introduire un débit continu : 1 à 2 mg/h (ne pas dépasser 2 mg/h) et une dose maximum de départ 4h de 40 mg, à moduler

2- SURVEILLANCE CLINIQUE RAPPROCHEE :

Pendant 2 heures

6. Antalgie per os

- 1 - **MEOPA** : débit à adapter à la ventilation du patient (+/- 6l/mn), si besoin jusqu'à 1 h au début de la prise en charge, Double objectif : prise en charge de la douleur et facilitation pour l'accès à l'abord veineux. Renouvelable 3 à 4 fois par jour.
- 2 - **PARACETAMOL** Per Os: 1 g 4 fois par jour, en l'absence de contre-indication (allergie, insuffisance hépatique)
- 3 - **KETOPROFENE** (Biprofénid LP®) Per os : 100 mg 2 fois par jour en l'absence de contre-indication (allergie, sepsis, insuffisance rénale, déshydratation, grossesse).
- 4 - **NEFOPAM** (Acupan®) Per Os : 20 mg sur un sucre 4 fois par jour en l'absence de contre-indication (allergie, épilepsie non contrôlée, prostate)



Si EVA > 60 ou EN > 6 : Traitement par morphinique à mettre en place rapidement, choix de la molécule en fonction des traitements antérieurs du patient : **MORPHINE** ou **OXYCODONE** (Oxynorm®)



- 1- DOSE DE CHARGE**
- MORPHINE** (Actiskénan®) ou **OXYCODONE** (Oxynorm Oro®) 0,3 mg/kg Per Os en l'absence de contre-indication (allergie)
- Si insuffisant au bout de 45 mn, ajouter Actiskénan® 5mg ou Oxynorm Oro® 5mg renouvelables 4 fois maximum toutes les 45' pour objectif EVA < 30 ou EN < 3
- (Cf CLUD 16 V4)
- 2- RELAIS SYSTEMATIQUE APRES DOSE DE CHARGE :**
- Calculer la dose totale d'Actiskénan® ou Oxynorm Oro® prise sur les 4 premières heures qui déterminera la dose à administrer secondairement toutes les 4 heures
- 3- SURVEILLANCE CLINIQUE REGULIERE :**
- EVA ou EN
 - Echelle sédation (ES)
 - Fréquence Respiratoire > 10/mn

Patient non soulagé par Actiskénan® ou Oxynorm Oro®

1- **AMITRIPTYLINE** (Laroxyl®) Per Os , 25 mg 3 fois par jour

2- **SI PATIENT TOUJOURS NON SOULAGE, PREVOIR UNE VOIE D'ABORD VEINEUSE CENTRALE**

7. Surveillance

La surveillance est essentiellement clinique. Elle doit être régulière, rigoureuse et tracée sur la feuille de soins. Elle sera d'autant plus étroite s'il y a association de molécules à effet central susceptible de potentialiser l'effet dépresseur respiratoire des opiacés ou en raison de la personnalité addictive du patient.

Surveillance des traitements opiacés

1 - Efficacité analgésique

EN ou EVA tous les $\frac{1}{4}$ heures initialement puis toutes les heures

2 - Tolérance du traitement :

Echelle de sédation (ES)

- 0 : patient éveillé
- 1 : patient somnolent répondant aux stimulations verbales
- 2 : patient somnolent répondant aux stimulations tactiles
- 3 : patient non stimuable

Paramètres respiratoire

- > 10 cycles / mn
- absence de ronflements

3- Surveillance de l'apparition d'effets indésirables

- Nausées, vomissements
- Constipation (dès la 48 h de traitement)
- Rétention d'urine
- Prurit

4- En cas d'effet indésirable :

- Dépression respiratoire : administrer Naloxone (Narcan®) Cf CLUD 7 V5
- Autres effets secondaires : Cf CLUD 19

Surveillance des traitements par kétamine Panpharma® ou Laroxyl®

1 - Efficacité analgésique

EN ou EVA toutes les $\frac{1}{4}$ heures initialement puis toutes les heures

2 - Tolérance du traitement :

Echelle de sédation (ES)

3- Surveillance de l'apparition d'effets indésirables

- kétamine Panpharma® :_Hallucinations, nausées, vomissements
- Laroxyl® :_Effets anticholinergiques avec sécheresse de la bouche, constipation, tachycardie, sueurs, hypotension orthostatique

8. Quand transfuser ?

→ à adapter en fonction du taux d'Hb de base

Transfusion simple	Echange transfusionnel
Anémie mal tolérée	Traitement de l'hyperviscosité
(- 2q/dl)	Accident vasculaire cérébral
Objectif: clinique	Syndrome thoracique aigu
● Hb < 11q/dl post tsf°	CVO prolongée (> 7jours)
	Priapisme
	Défaillance multiviscérale
	Infection sévère intercurrente
	Chirurgie

→ modalités

Transfusion: sang phénotype, (idéalement phéno étendu)

Echanges:

- Partiel: 1 CGR = $\Delta 6-12\%$ HbS

Avantages: rapidité, faisabilité, peu de matériel

Inconvénients: difficultés saignées, peu précis

- Complet: érythraphérèse sur séparateur

Avantages: précision, moins d'alloimmunisation

Inconvénients: disponibilité matériel, voie d'abord, disponibilité sang

→ ● Hémolyse retardée post-transfusionnelle :

CVO sévère fébrile J4 à J15 post transfusion, anémie arégénérative, sdr inflammatoire, hémoglobinurie, immuno-hématologie non contributive

9. Pièges

- Corticothérapie
- AINS si problème infectieux
- Benzodiazépines (à discuter)
- Transfusion sans avis spécialisé
- Prescription de morphine ou morphiniques à domicile
- Application de froid
- Rechercher une transfusion récente

10. Bilan d'entrée

NF - Réticulocytes - RAI - BBG - CRP - Gazométrie (si douleur thoracique ou SaO₂ < 96%) - Troponine (si douleur thoracique) BU +/- ECBU, Hémocultures (1 paire systématique) + 2^{ème} paire si T° > 38° RT ECG

Dossier de présentation au CCTIRS

Protocole d'évaluation de procédure de soins courants

**Etude
DREP'ERSONNALISATION**

Etude de l'efficacité d'un Programme Personnalisé de Soins
chez les patients atteints d'un Syndrome Drépanocytaire Majeur
avec Hospitalisations Itératives
au CHU de Toulouse

Désign : Etude prospective observationnelle
Durée de l'étude : Dix ans
Lieu de l'étude : CHU de Toulouse
Investigateur principal : Dr Pierre Cougoul, Praticien Hospitalier

Abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
CC	Centre de Compétences
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DGS	Direction Générale de la Santé
DIM	Département d'Informatique Médicale
ETP	Education Thérapeutique du Patient
GREDA	Groupe de Recommandations et d'Etude de la Drépanocytose de l'Adulte
HAS	Haute Autorité de Santé
HI	Hospitalisations Itératives
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PPA	Protocole Personnalisé d'Antalgie
PPS	Programme Personnalisé de Soins
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SAU	Service d'Accueil des Urgences
SDM	Syndrôme Drépanocytaire Majeur
UDA	Unité Douleur Aiguë

Protocole d'étude

➤ Etat de la question et objectif de la recherche

Description de la pathologie

Les syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) sont des hémoglobinopathies, caractérisées par une atteinte génétique héréditaire par mutation de la chaîne bêta-globine, entraînant la déformation en faucille des globules rouges.¹

Cette pathologie associe trois grandes catégories de manifestations cliniques, avec une grande variabilité d'expression selon les individus atteints :

- une susceptibilité aux infections bactériennes ;
- une anémie hémolytique chronique avec épisodes d'aggravation aiguë ;
- des phénomènes vaso-occlusifs.²

L'expression clinique de la drépanocytose est également variable dans le temps. Elle peut se manifester par des complications bruyantes, mais aussi des complications silencieuses, qui ne peuvent être mises en évidence que par le dépistage.³ Ces événements peuvent engendrer de multiples hospitalisations, programmées ou non.

Epidémiologie

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 5% de la population mondiale est porteuse saine d'un gène drépanocytaire ou thalassémique. Ce pourcentage atteint 25% dans certaines régions. On estime qu'il naît chaque année dans le monde plus de 300'000 enfants présentant une forme grave d'hémoglobinopathie.¹

En France, selon une publication de 2004, la population totale des patients drépanocytaires avait été estimée à un peu plus de 6 000 personnes.⁴

Par ailleurs, entre 2001 et 2008, l'âge moyen au décès des patients atteints de SDM était de 40 ans, avec une médiane à 39 ans.⁵

Organisation au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse

En 2009, le Dr Alain Robert, chef de service d'hémo-oncologie pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse, a été désigné par la Haute Autorité de Santé (HAS) comme Centre de Compétences (CC) pour les « Maladies constitutionnelles rares des globules rouges et de l'érythropoïèse ».⁶ Le CC est actuellement dirigé par le Dr Marie-Pierre Castex, hémato-pédiatre.

Le champ de compétence du CC s'étend à toute la région Midi-Pyrénées. Au début de l'année 2014, la file active du CC de Toulouse était constituée de 80 patients suivis en pédiatrie et de 140 patients suivis dans les différents services de médecine adulte du CHU de Toulouse.

Contexte national et international de prise en charge

Dans le cadre du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de l'Affection de Longue Durée (ALD) 10 et du Plan Maladies Rares, la Haute Autorité de Santé (HAS) a proposé la mise en place de Programme Personnalisé de Soins (PPS) et de programmes d'Education Thérapeutique du Patient (ETP) pour tous les patients atteints de SDM.⁷

Au niveau international, un protocole de prise en charge dit « Protocole Bamako » est utilisé au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose du CHU du Point G de Bamako au Mali, prenant en charge une file active de 4000 patients atteints de SDM en 2013, et pourrait servir de modèle de prise en charge. Il propose un schéma de suivi des patients par des consultations trimestrielles systématiques et des consultations de suivi « post-hospitalisation » une semaine après chaque sortie d'hospitalisation ou chaque admission aux urgences.

Situation particulière des patients atteints de SDM avec Hospitalisations Itératives

Une étude rétrospective réalisée à partir des admissions dans les Services d'Accueil des Urgences (SAU) du CHU de Toulouse de 2008 à 2012 a montré que parmi les 102 patients atteints de SDM ayant consulté aux urgences pour crise drépanocytaire, 33 patients (32%) avaient été hospitalisés au moins trois fois pour crise vaso-occlusive au cours d'une année glissante (résultats non publiés). Ce sous-groupe de la population drépanocytaire est défini comme patients atteints de SDM avec Hospitalisations Itératives (HI).

Aux Etats-Unis, une étude a estimé que 35,5% des patients drépanocytaires appartenaient à ce sous-groupe avec HI. Les paramètres différant de façon significative entre les patients avec HI et sans HI étaient un taux d'hémoglobine plus faible, des transfusions plus fréquentes, des crises douloureuses plus intenses et plus longues et une qualité de vie inférieure chez les patients avec HI.⁸

Sur le plan médico-économique, il semblerait que la majorité des frais de santé des patients avec SDM concerne cette minorité de patients avec HI.⁹ Il a déjà été suggéré que des interventions pour prévenir les complications et éviter les hospitalisations pourraient réduire le coût total de la prise en charge de ces patients.¹⁰

Les recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte, réalisées par le Groupe de Recommandations et d'Etude de la Drépanocytose de l'Adulte (GREDA) en 2009, préconisent l'instauration d'un traitement de fond par transfusion sanguine ou hydroxycarbamide à partir de trois hospitalisations dans une année pour crise vaso-occlusive, ou un syndrome thoracique aigu grave, ou la récurrence d'un syndrome thoracique aigu.⁴

Dans cette indication, l'utilisation de l'hydroxycarbamide au long cours a montré une diminution significative du nombre de crises vaso-occlusives, du nombre d'hospitalisations, de la mortalité et des dépenses de santé engendrées,¹¹ sans majoration des effets indésirables.¹²

En synthèse, les patients atteints de SDM avec HI représentent environ un tiers de la population des patients atteints de SDM, ont une pathologie hématologique plus sévère, engendrent l'essentiel des coûts de santé de cette population et ont, par définition, une indication de traitement de fond.

Ces différents éléments expliquent que le CC du CHU de Toulouse a décidé d'initier la prise en charge personnalisée chez ces patients et d'évaluer son efficacité.

Mise en place d'une filière de soins des patients atteints de SDM avec HI au CHU de Toulouse

Début 2014, une filière de soins pluridisciplinaire s'est mise en place avec un objectif de prise en charge globale et personnalisée des patients atteints de SDM avec HI. Cette filière s'est organisée grâce à l'implication d'addictologues, d'algologues, d'assistantes sociales, de biologistes, de diététiciennes, d'infirmières, de médecins et de psychologues, issus des différents services où sont pris en charge les patients.

Chaque patient de cette filière de soins s'est vu proposer un PPS avec différents outils mis à disposition, dans l'objectif d'une prise en charge globale et personnalisée :

- La coordination médicale de la prise en charge globale, avec en particulier des plages de consultations dédiées, selon le Protocole Bamako ;
- La réévaluation, ou l'initiation, d'un traitement de fond de façon systématique ;
- La création d'une carte de soins « Drépanocytose », sur le modèle des cartes de soins de la Direction Générale de la Santé (DGS),
- La mise en place de Protocole Personnalisé d'Antalgie (PPA) par l'Unité Douleur Aiguë ;
- L'évaluation de la qualité de vie par le questionnaire Short Form – 36 Version 2 (SF-36 v2).¹³
- La proposition d'une prise en charge addictologique, algologique, nutritionnelle, psychologique et sociale.

Ce type de prise en charge, recommandé par les institutions sanitaires françaises et en cours de mise en place dans plusieurs maladies chroniques, n'a encore jamais été évalué dans le cadre des SDM.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'efficacité du PPS chez les patients atteints de SDM avec HI dans le cadre de cette nouvelle filière de soins.

L'objectif secondaire de ce travail est d'évaluer l'adhérence du patient aux diverses composantes du PPS.

➤ Population concernée

Cette étude a été construite sur le principe d'une cohorte prospective dynamique.

La population source de cette filière est la file active de patients atteints de SDM suivis en médecine adulte dans le cadre du CC de Toulouse.

La population cible de cette étude est l'ensemble des patients de la filière de soins SDM avec HI suivis en médecine adulte dans le cadre du CC de Toulouse. Ces patients seront sélectionnés à partir de la file active du CC grâce aux données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) régional par le Département d'Informatique Médicale (DIM) du CHU de Toulouse.

Le critère d'inclusion sera 3 hospitalisations de plus de 24 heures pour crise vaso-occlusive dans l'année précédant le début de l'étude, avec un code PMSI (Classification Internationale des maladies, version 10 - CIM-10) en diagnostic principal, relié ou associé correspondant à une drépanocytose ou une de ses complications spécifiques :

- D57.0 : Anémie à hématies falciformes [anémie drépanocytaire] avec crises ;
- D57.2 : Affections à hématies falciformes [drépanocytaires] hétérozygotes doubles ;
- D57.8 : Autres affections à hématies falciformes [drépanocytaires] ;
- D73.5 : Infarctus de la rate ;
- D73.8 : Autre pathologie de la rate ;
- H36.8 : Rétinopathie proliférante au cours de l'anémie à hématies falciformes
- J80 : Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte ;
- J96.0 : Détresse respiratoire aiguë ;
- J98.4 : Autre pathologie pulmonaire ;
- M14.0 : Arthrite / Arthropathie goutteuse au cours de la drépanocytose ;
- N08.2 : Glomérulonéphrite / Trouble glomérulaire au cours de la drépanocytose ;
- N48.3 : Priapisme.

La confirmation de la crise vaso-occlusive sera vérifiée dans le dossier médical informatisé du patient.

Chaque nouveau patient, intégrant la file active dans les 10 ans après la mise en place de la filière de soins, sera par ailleurs interrogé sur son nombre d'hospitalisation dans l'année glissante précédente lors de sa première consultation au CC. Les courriers médicaux de ces hospitalisations seront analysés, après transmission par le médecin généraliste du patient. Cette procédure de prise de connaissance des comptes-rendus des hospitalisations précédentes fait partie de la prise en charge habituelle des patients.

Il est à noter qu'il n'y a pas de critère de restriction concernant l'âge dans cette filière de soins. Des patients mineurs pourront ainsi être inclus dans l'étude s'ils ont consulté en médecine adulte, sous réserve de leur consentement propre et du consentement du titulaire de l'autorité parentale.

➤ **Méthode d'observation retenue**

Cette étude sera une étude prospective, de type observationnelle avant / après.

Au cours de la première consultation, les patients recevront une information orale et écrite sur l'étude et leur consentement sera recueilli par l'investigateur. Pour les patients mineurs, le consentement du patient et du titulaire de l'autorité parentale seront requis.

Le remplissage de la feuille de recueil de données cliniques sera réalisé de façon annuelle par l'investigateur. Cette évaluation aura lieu au cours d'une consultation ou d'une hospitalisation, programmée ou non, la plus proche possible du mois d'inclusion dans l'étude. Les nombres de séjours hospitaliers et leur durée seront obtenus à partir des données du PMSI régional.

Le critère de jugement principal sera la comparaison entre les nombres annuels d'hospitalisation par patient, avant et après l'inclusion dans la filière de soins.

Des critères de jugement secondaires permettront de répondre à l'objectif principal de l'étude :

- Comparaison du nombre annuel cumulé de journées d'hospitalisations avant / après la mise en place de la filière de soins ;
- Comparaison de la proportion de patients sous traitement de fond avant / après la mise en place de la filière de soins ;
- Comparaison du taux de couverture par Carte de Soins Drépanocytose ;
- Comparaison annuelle du taux de couverture par PPA ;
- Comparaison annuelle de l'évolution de la qualité de vie auto-évaluée par le questionnaire SF-36 v2.

D'autres critères de jugement permettront de répondre à l'objectif secondaire de l'étude :

- ⊖ Description annuelle de la compliance au Protocole de Bamako, *via* le rapport du nombre de consultations effectives sur le nombre de consultations proposées ;
- ⊖ Description annuelle du taux de couverture par une prise en charge addictologique, algologique, nutritionnelle, psychologique et/ou sociale, *via* le rapport des nombres de patients suivis respectivement par ces différents intervenants du CC, sur les nombres de patients avec prise en charge spécifique nécessaire décelée par l'investigateur.

➤ Origine et nature des données nominatives recueillies

Des données sensibles recueillies (*cf.* annexe) par l'investigateur, à partir des dossiers médicaux informatisés ou des comptes-rendus d'hospitalisation seront :

- L'origine géographique : la drépanocytose est une pathologie qui n'est pas répartie de façon homogène selon les pays et atteint essentiellement des patients d'origine africaine. Les hémoglobinopathies engendrées étant différentes, leurs expressions et traitements peuvent différer.
- Le niveau éducatif et le statut professionnel : ils sont importants dans le cadre de cette pathologie sévère et chronique, car pourraient influencer l'adhérence et l'observance aux PPS ;
- Les données de santé sur la pathologie ;
- Les dates d'hospitalisation et de consultation.

Les données non nominatives mais indirectement identifiantes transmises au médecin du DIM seront le genre, l'année de naissance et le code postal du lieu de résidence.

➤ Mode de circulation des données

Pour les patients ayant accepté de participer à l'étude, les données indirectement identifiantes (genre, année de naissance et code postal du lieu de résidence) seront transmises en main propre de l'investigateur au médecin du DIM du CHU de Toulouse responsable de l'extraction dans le PMSI régional des données relatives à toutes les hospitalisations de ces patients dans les établissements de santé de la région. Si l'hospitalisation a eu lieu sur le CHU de Toulouse, l'investigateur consultera sur place les dossiers médicaux informatisés avec son accès sécurisé personnel qui existe pour tout médecin du CHU afin de vérifier le diagnostic. En cas d'hospitalisation en dehors du CHU de Toulouse, il contactera le médecin généraliste prenant en charge le patient afin de recevoir par fax une copie du rapport d'hospitalisation.

Pour les patients remplissant les critères d'HI, une feuille de recueil de données cliniques (*cf.* annexe) sera réalisée par l'investigateur. Le remplissage des feuilles de recueil de données cliniques sera réalisé à l'inclusion puis de façon annuelle, au cours d'une hospitalisation ou consultation justifiée par le suivi habituel du patient survenant au plus près de un an après le recueil précédent. Les données du PMSI seront aussi colligées sur cette feuille. Ces feuilles seront anonymisées (numéro par ordre croissant d'inclusion). L'investigateur sera le seul à détenir la correspondance entre l'identité des patients et le numéro d'anonymat. Cette correspondance sera conservée en lieu sécurisé (bureau du l'investigateur principal, sous clé).

Les feuilles de recueil de données anonymisées seront ensuite transmises par fax à l'UMR 1027 INSERM – Université de Toulouse, équipe 6, où seront réalisées les analyses statistiques. Après saisie, les données seront stockées et analysées sur le serveur de calcul du département d'épidémiologie et de santé publique de l'université Toulouse 3 hébergeant l'unité INSERM UMR 1027. Ce serveur physique est accessible à ses seuls administrateurs (un informaticien système et un informaticien réseau présents dans les locaux) et est protégé par une serrure électronique avec badge identifiant. Le local de l'Université Toulouse 3 où est installé le serveur, est lui-même protégé par une serrure électronique avec badge identifiant nécessitant une autorisation spécifique. L'accès à ce local est réservé aux personnels autorisés de l'UMR 1027 et de l'université de Toulouse 3.

Le serveur de calcul est réservé aux personnes travaillant au sein de l'UMR 1027 INSERM – Université de Toulouse. Les données du serveur sont sauvegardées de manière automatique quotidiennement sur un serveur de sauvegarde. L'accès au serveur par les utilisateurs autorisés se fait depuis les locaux de l'université par mot de passe et depuis l'extérieur par le biais d'un VPN sécurisé. Le mot de passe personnel comporte huit lettres et quatre chiffres. Sur le serveur, l'envoi des fichiers est crypté et les dossiers contenant les données de cette étude ne seront accessibles et visibles que par les utilisateurs spécifiquement autorisés par le responsable scientifique de l'étude. Guillaume Moulis, qui réalisera les analyses statistiques, a déjà un accès personnel au serveur.

Guillaume Moulis et les utilisateurs autorisés par le responsable scientifique, astreints au secret professionnel par écrit, analyseront les données sur le serveur de calcul de l'université. Les traitements des données feront l'objet d'une sauvegarde automatique quotidienne sur le serveur de sauvegarde et d'une possibilité de récupération des données.

Les résultats, sous forme de résumés statistiques agrégés, pourront faire l'objet d'une validation et d'une circulation au sein de l'UMR 1027 avant leur intégration dans des présentations scientifiques (articles, communications).

Le responsable scientifique et ses collaborateurs s'engagent à ne pas utiliser de façon détournée les données, notamment à des fins d'identification des personnes, et à ne pas rétrocéder ou divulguer à des tiers les informations fournies.

➤ **Durée et modalités d'organisation de la recherche**

Cette étude prospective se déroulera pendant dix ans, avec recueil et analyse des données de façon annuelle.

La seule contrainte pour les patients sera le remplissage de l'auto-questionnaire de qualité de vie une fois par an, d'une durée estimée entre 5 à 10 minutes.

Ce travail correspond à l'évaluation d'une procédure de soins courants dans le cadre d'une nouvelle filière de soins. Il n'engendrera donc pas de coût supplémentaire en terme médicaux.

Ce projet est piloté par un comité scientifique ayant rédigé le présent protocole et comprenant :

- Dr Pierre Cougoul, Praticien Hospitalier au CC des Hémoglobinopathes Constitutionnelles du Globule Rouge et de l'Erythropoïèse du CHU de Toulouse ;
- Dr Agnès Sommet, Maître de Conférences – Praticien Hospitalier, pharmacologue et méthodologiste, coordinatrice de l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche du CHU de Toulouse ;
- Noémie Gaudré, médecin interniste ;
- Dr Guillaume Moulis, médecin interniste.

L'archivage des données est prévu pour durer 10 ans.

➤ **Méthode d'analyse des données**

Les comparaisons seront effectuées de type avant / après. Les variables n'étant pas indépendantes, nous utiliserons des tests de comparaison pour échantillons appariés.

Les analyses seront réalisées à l'aide du logiciel statistique SAS 9.3™ (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

Le seuil de significativité du risque de première espèce sera fixé à 0,05.

➤ Justification du nombre de sujets

La population cible de cette étude est l'ensemble des patients de la filière de soins SDM avec HI. Les données de l'étude rétrospective réalisée entre 2008 et 2012 aux SAU du CHU de Toulouse et précédemment citée permettent d'estimer que la taille de la population cible serait de 30 à 40 patients initialement, puis d'environ cinq nouveaux patients par an.

La mise en place d'une procédure de prise en charge globale et personnalisée dans ce contexte n'ayant jamais été évalué, il n'y a pas, dans la littérature, de données permettant de quantifier l'effet attendu.

Références

1. OMS. Drépanocytose et autres hémoglobinopathies. Aide mémoire n°308. (2011). at <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs308/fr/>>
2. HAS. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. (2005). at <<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Drepanocytose.rap.pdf>>
3. Lionnet, F. *et al.* [Guidelines for management of adult sickle cell disease]. *Rev Med Interne* **30 Suppl 3**, S162–223 (2009).
4. Kremp, O. *et al.* [Mortality due to sickle cell anaemia in France from birth to 18 years of age]. *Arch Pediatr* **15**, 629–632 (2008).
5. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. (2011).
6. Ministère de la Santé. Centres de référence labellisés et centres de compétences désignés pour la prise en charge d'une maladie rare ou d'un groupe de maladies rares. (2009). at <<http://asso.orpha.net/ASL/cnrg.pdf>>
7. HAS. Prise en charge des maladies chroniques. (2012). at <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241701/fr/prise-en-charge-des-maladies-chroniques>
8. Aisiku, I. P. *et al.* Comparisons of high versus low emergency department utilizers in sickle cell disease. *Ann Emerg Med* **53**, 587–593 (2009).
9. Nietert, P. J., Silverstein, M. D. & Abboud, M. R. Sickle cell anaemia: epidemiology and cost of illness. *Pharmacoeconomics* **20**, 357–366 (2002).
10. Kauf, T. L., Coates, T. D., Huazhi, L., Mody-Patel, N. & Hartzema, A. G. The cost of health care for children and adults with sickle cell disease. *Am. J. Hematol.* **84**, 323–327 (2009).
11. Stallworth, J. R., Jerrell, J. M. & Tripathi, A. Cost-effectiveness of hydroxyurea in reducing the frequency of pain episodes and hospitalization in pediatric sickle cell disease. *Am. J. Hematol.* **85**, 795–797 (2010).
12. Steinberg, M. *et al.* The Risks and Benefits of Long-term Use of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia: A 17.5 Year Follow-Up. *Am J Hematol* **85**, 403–408 (2010).
13. Ware Jr., J. E. & Gandek, B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Journal of Clinical Epidemiology* **51**, 903–912 (1998).

Annexe 12 : Explorations réalisées au cours du Bilan Annuel des patients de la Filière de Soins Drépanocytose du CHU de Toulouse

Nom :

Prénom :

Date de Naissance :

Bilan annuel drépanocytose

Bilan biologique :

- NFS – Plaquettes – Réticulocytes
- Électrophorèse de l'hémoglobine
- G6PD (si jamais fait)
- TP TCA
- BBG
- BNP
- Ferritine, Vitamines B9 et B12, Vitamine D
- Electrolytes des protéides sériques, VS, CRP
- Sérologies virales (si jamais faites ou si négatives) :
 - HBV, HCV, HIV, HTLV ParvoB19
 - Si femme en âge de procréer : toxoplasmose, CMV, rubéole
 - Si homme : syphilis

Bilan urinaire :

- Bandelette urinaire
- Si Protéinurie + : Rapport créatinurie sur protéinurie sur échantillon d'urine
- Si Nitriturie ou Leucocyturie importante : ECBU

Imagerie :

- RT
- Echographie abdominale (si non cholécystectomisé).
- Autre :

Cardiologique

- ECG
- ETT

Neurovasculaire :

- ED transcrânien
- IRM / ARM cérébrale

Consultation stomatologue

Consultation ophtalmologue

Questionnaire Qualité de Vie

Autre

Annexe 13 : Questionnaire Short Form 36 – Version 2

QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)

1.- En général, diriez-vous que votre santé est : (cocher ce que vous ressentez)

Excellente ___ Très bonne ___ Bonne ___ Satisfaisante ___ Mauvaise ___

2.- Par comparaison avec il y a un an, que diriez-vous sur votre santé aujourd'hui ?

Bien meilleure qu'il y a un an ___ Un peu meilleure qu'il y a un an ___
A peu près comme il y a un an ___ Un peu moins bonne qu'il y a un an ___
Pire qu'il y a un an ___

3.- vous pourriez vous livrer aux activités suivantes le même jour. Est-ce que votre état de santé vous impose des limites dans ces activités ? Si oui, dans quelle mesure ? (entourez la flèche).

a. Activités intenses : courir, soulever des objets lourds, faire du sport.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

b. Activités modérées : déplacer une table, passer l'aspirateur.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

c. Soulever et transporter les achats d'alimentation.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

d. Monter plusieurs étages à la suite.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

e. Monter un seul étage.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

f. Vous agenouiller, vous accroupir ou vous pencher très bas.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

g. Marcher plus d'un kilomètre et demi.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

h. Marcher plus de 500 mètres

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

i. Marcher seulement 100 mètres.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)

j. Prendre un bain, une douche ou vous habiller.

↓ ↓ ↓
 Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

4.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre santé ? (réponse : oui ou non à chaque ligne)

	oui	non
Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous ne l'espérez ?		
Trouver des limites au type de travail ou d'activités possibles ?		
Arriver à tout faire, mais au prix d'un effort		

5.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes parce que vous étiez déprimé ou anxieux ? (réponse : oui ou non à chaque ligne)

	oui	non
Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous n'espérez ?		
Ces activités n'ont pas été accomplies aussi soigneusement que d'habitude ?		

6.- Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état physique ou mental ont perturbé vos relations avec la famille, les amis, les voisins ou d'autres groupes ?

↓ ↓ ↓ ↓
 Pas du tout très peu assez fortement énormément

7.- Avez-vous enduré des souffrances physiques au cours des 4 dernières semaines ?

↓ ↓ ↓ ↓
 Pas du tout très peu assez fortement énormément

8.- Au cours des 4 dernières semaines la douleur a-t-elle gêné votre travail ou vos activités usuelles ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Pas du tout un peu modérément assez fortement énormément

9.- Ces 9 questions concernent ce qui s'est passé au cours de ces dernières 4 semaines. Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti. Comment vous sentiez-vous au cours de ces 4 semaines :

a. vous sentiez-vous très enthousiaste ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

b. étiez-vous très nerveux ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

c. étiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

d. vous sentiez-vous au calme, en paix ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

e. aviez-vous beaucoup d'énergie ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

f. étiez-vous triste et maussade ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

g. aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

h. étiez-vous quelqu'un d'heureux ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

i. vous êtes-vous senti fatigué(e) ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

10.- Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

11.- Ces affirmations sont-elles vraies ou fausses dans votre cas ?

a. il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

b. ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

c. je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)

d. mon état de santé est excellent.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

Wade JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Medical Care 1992;30:473-483.

**Annexe 14 : Questionnaire d'Education Thérapeutique du Patient réalisé
au cours du Bilan Annuel des patients de la Filière de Soins
Drépanocytaires du CHU de Toulouse**

***Questionnaire Education Thérapeutique du Patient /
Drépanocytose***

Nom
Prénom
Date de naissance

Statut marital
Nombre d'enfants
Personnes ressources

Activité professionnelle
Loisirs
Projet

Connaissez-vous le mode de transmission ?
Savez-vous ce qu'est une maladie chronique ?
Cette maladie est-elle contagieuse ?
Savez-vous ce qu'est un porteur sain ?
Quelle est l'influence de la maladie sur les GR ?
Quels sont les symptômes à prendre en compte (ictère, urines foncées...)?

Quel sont les médicaments que vous prenez ?
Savez-vous à quoi ils servent ?

Connaissez-vous les facteurs favorisant les crises douloureuses (refroidissement, hypoxie, stress, infections, déshydratation) ?

Quelle est votre hémoglobine de base ?
Quel est votre statut génétique ?

A quelle fréquence prenez-vous une douche ou un bain ?
Quand vous lavez-vous les mains ?
Quand vous brossez-vous les dents ?
A quand remonte votre dernière visite chez le dentiste ?
A quelle fréquence le voyez-vous ?

Comment mangez-vous ?
Combien buvez-vous d'eau par jour ?
Combien de temps dormez-vous par nuit ?
Que faites-vous : Quand il fait chaud ?
Quand il fait froid ?

Savez-vous repérer :

- Les signes d'anémie (pâleur des conjonctives et des paumes des mains, fatigue,...) ?
- Les signes d'infections ?
- Les signes de déshydratation ?
- Les signes nécessitant une consultation médicale ?

Que faites-vous :

- Quand vous êtes enrhumé, que vous tousssez, que vous avez mal à la gorge ?
- Quand vous avez de la fièvre ?
- Quand vous avez une crise douloureuse ?
- Quand vous avez une plaie ?
- Quand vous avez une érection douloureuse ?

A quel moment vous rendez-vous aux urgences ?

Savez-vous :

- Quelles sont les complications possibles de votre maladie ?
- Quel est l'intérêt des consultations de suivi ?
- Que faire en cas de déplacement à l'étranger ?
- Que faire en cas de grossesse ou de désir de grossesse ?

Savez-vous comment vos frais de santé sont pris en charge ?

Avez-vous des aides en rapport avec votre maladie ?

Êtes-vous en contact avec une assistante sociale ?

Est-ce que votre maladie vous gêne :

- Dans votre vie professionnelle ?
- Dans vos loisirs ?
- Dans votre relation avec les autres ?

Que pensez-vous de la prise en charge de votre maladie ?

Que souhaiteriez-vous ?

Annexe 15 : Missions d'un coordinateur de Filière de Soins Drépanocytose

<i>ACTIVITES</i>	<i>DESCRIPTION</i>
<i>COORDINATION DE LA FILIERE</i>	<ul style="list-style-type: none">- Gestion administrative du Centre de Compétences des Maladies Constitutionnelles du Globule Rouge et de l'Érythropoïèse ;- Poursuite de la mise en place de protocoles ;- Organisation de rencontres à l'intention des partenaires extérieurs (médecins traitants, médecins hospitaliers des Centres Hospitaliers périphériques, associations de patients,...).
<i>HOSPITALISATIONS DE JOUR</i>	<ul style="list-style-type: none">- Hospitalisations De Jour pour Bilan Annuel ;- Hospitalisations De Jour pour séances.
<i>CONSULTATIONS</i>	<ul style="list-style-type: none">- Consultations de suivi semestriel ;- Consultations d'urgence ;- Consultations Post-Hospitalisations.
<i>EQUIPE MOBILE</i>	Appui à la prise en charge au cours des hospitalisations non programmées (dans les Services d'Accueil des Urgences et de Médecine Interne, en Réanimation et à la Maternité).
<i>EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT</i>	Séances hebdomadaires d'Education Thérapeutique du Patient
<i>ENSEIGNEMENT</i>	Formations à l'intention des étudiants et des professionnels de santé des différentes spécialités concernées.
<i>RECHERCHE</i>	<ul style="list-style-type: none">- Poursuite des travaux initiés dans le domaine de la vasculopathie cérébrale et de la cardiopathie ;- Initiation de projets de recherche fondamentale en collaboration avec des équipes INSERM / CNRS (hémodynamique cérébrale, lipidomique,...).

TITRE DE LA THÈSE

Organisation d'une Filière de Soins Drépanocytose dans un Centre de Compétences.

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

La drépanocytose est une hémoglobinopathie génétique grave et émergente nécessitant une prise en charge globale et interdisciplinaire.

L'objectif de ce travail était de structurer l'organisation de la Filière de Soins Drépanocytose des patients drépanocytaires adultes du Centre de Compétences des Maladies Constitutionnelles du Globule Rouge et de l'Érythropoïèse du CHU de Toulouse et d'évaluer l'apport d'une Consultation Post-Hospitalisation systématique dans ce cadre.

Les différents professionnels de santé impliqués ont réalisé de multiples projets d'information, de formation et de protocolisation des pratiques, avec des premiers résultats prometteurs : le suivi spécifique par des spécialistes référents et des professionnels paramédicaux a été optimisé par l'organisation de réseaux et la mise en place de Consultations Post-Hospitalisations a permis d'améliorer l'adhésion des patients au suivi au long cours et la réalisation de leurs Bilans Annuels.

De nombreuses difficultés, tant sur le plan médical que de la part des patients, des soignants et de l'institution, ont été rencontrées et analysées. Un coordinateur de Filière de Soins Drépanocytose est indispensable à ce genre de structure et ses multiples missions ont été détaillées.

Ce travail démontre l'intérêt que représentent la mise en place et la pérennisation d'une Filière de Soins Drépanocytose pour un CHU de province.

TITRE EN ANGLAIS

Organization of healthcare system for sickle cell patients in a competence center.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine interne.

MOTS-CLÉS : Drépanocytose ; Filière de Soins ; Centre de Compétences.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III Paul Sabatier – Faculté de Médecine Toulouse Purpan
35 Allées Jules Guesde – BP 7202 – 31073 Toulouse Cedex 7

DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur Pierre COUGOUL

CO-DIRECTRICE DE THÈSE : Docteur Nathalie NASR