

Accompagnement du patient drépanocytaire à l'officine dans le cadre de la loi HPST

Mourtaza Akbaraly

▶ To cite this version:

Mourtaza Akbaraly. Accompagnement du patient drépanocytaire à l'officine dans le cadre de la loi HPST. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01984727

HAL Id: dumas-01984727 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01984727

Submitted on 17 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers. L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE UFR DE PHARMACIE

THESE N°3112 POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le **23 mai 2017**Par AKBARALY Mourtaza

Accompagnement du patient drépanocytaire à l'officine dans le cadre de la loi HPST

JURY:

Président: Docteur Jean Pierre ARNOULD

Maître de Conférences des Universités - HDR

Biologiste des Hôpitaux

Membres: Docteur Gilles MAIRESSE

Maître de Conférences des Universités

Docteur Jean-Marie HABIN Pharmacien, Maitre de Stage

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier toutes les personnes qui, au sein de la faculté ou dans le monde professionnel, m'ont apporté leur aide et leur soutien dans la réussite de mes études:

Monsieur le Docteur Jean-Pierre ARNOULD,

Maître de Conférences des Universités - HDR,

Biologiste des Hôpitaux,

Président de jury

Pour me faire l'honneur de présider ce jury,

Pour vos enseignements de qualité, que j'ai pu suivre avec grand plaisir et intérêt,

Pour votre bienveillance et votre sympathie.

Monsieur le Docteur Gilles MAIRESSE,

Maître de Conférences des Universités,

Directeur de thèse

Pour m'avoir guidé tout au long de la réalisation de ce travail,

Pour toutes les connaissances que vous savez si bien transmettre à vos étudiants,

Pour votre patience, votre disponibilité et votre gentillesse.

Monsieur le Docteur Jean-Marie HABIN,

Membre du jury

Pour m'avoir accompagné pendant les derniers mois de mes études,

Pour m'avoir formé, avec compétence et disponibilité, et permis de commencer dans les meilleures conditions ma vie professionnelle.

A mes grands-parents,

Pour avoir initié tout cela, j'espère que mon parcours vous fera honneur.

A mes parents,

Pour les sacrifices consentis afin de m'offrir les meilleures conditions pour étudier,

Pour votre soutien quotidien, votre présence et votre amour,

Pour l'éducation et les convictions que vous avez su me transmettre.

A mes sœurs,

Pour votre soutien, pour vos encouragements, pour nos liens indéfectibles.

Je ne peux que vous souhaiter le meilleur dans votre vie.

A mes amis Etienne, Anne, Marion, Quentin, Sandrine, Adnan, Mehdi, Chema, Sonia, Navaz, Dorian, Loïc, Simon, Guemechis, Alice, Anthony et à tout ceux qui ponctueront mon chemin de vie,

John KENNEDY m'enlève les mots de la bouche, «l'art de la réussite consiste à savoir s'entourer des meilleurs».

SERMENT DE GALIEN

En présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples, je jure:

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	•••••
SERMENT DE GALIEN	•••••
TABLE DES MATIERES	•••••
ABBREVIATIONS	•••••
INTRODUCTION	10
PARTIE I: GENERALITES SUR LA DREPANOCYTOSE	12
1. Définition	12
2. Rappel sur la structure normale de l'hémoglobine	13
2.1. L'hème	13
2.2. La globine	14
3. Les hémoglobines anormales	16
3.1. Les hémoglobinopathies	16
3.2. L'hémoglobine drépanocytaire (l'hémoglobine S): cas de l'hétérozygote AS et d	du sujet
drépanocytose	17
3.3. Autres formes d'hémoglobine anormale: cas des hétérozygotes composites	17
3.3.1. L'hétérozygotie composite SC	17
3.3.2. L'hétérozygotie composite Sβ-thalassémie	18
4. Histoire de la maladie	18
5. Quelques données épidémiologiques	20
5.1. Dans le monde	20
5.2. En France	22
6. Transmission génétique	23
7. Physiopathologie de la drépanocytose	24
7.1. Sur le plan cellulaire	24
7.2. Sur le plan membranaire	27
7.2.1. Déshydratation du globule rouge	27
7.2.2. Sénescence du globule rouge	28
7.2.3. Formation de microvésicules	28
7.3. Au niveau de l'endothélium vasculaire	28

8. Symptomatologie clinique	29
8.1. Symptomatologie du sujet drépanocytaire homozygote	29
8.1.1. Les complications aigües	29
8.1.1.1. Crise vaso-occlusive (CVO) ou crises douloureuses	29
8.1.1.1. Crise vaso-occlusive (CVO) osseuses	29
8.1.1.2. Syndrome pieds-mains ou dactylite	31
8.1.1.3. Priapisme	32
8.1.1.2. Syndrome thoracique aigu (STA)	33
8.1.1.3. Aggravation de l'anémie ou anémie mal tolérée	34
8.1.1.4. Complications infectieuses	35
8.1.1.5. Accident vasculaire cérébral (AVC) drépanocytaire	36
8.1.1.6. Ictère et teint jaune	37
8.1.2. Les complications chroniques	37
8.1.2.1. Complications rénales	37
8.1.2.2. Complications ophtalmologiques	37
8.1.2.3. Atteintes ostéo-articulaires	38
8.1.2.4. Atteintes cutanés drépanocytaires	38
8.1.2.5. Hémochromatose post-transfusionnelle	38
8.2. Symptomatologie du trait drépanocytaire	38
9. L'histoire naturelle de la maladie	39
10. Des méthodes diagnostiques au conseil génétique	40
10.1. Diagnostic de la maladie	40
10.2. Diagnostic néonatal	41
PARTIE II – TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	45
1. Traitement prophylactique et prise en charge des complications aigües	45
1.1. Prévenir le risque infectieux	45
2. Traitement de fond ou traitement des complications chroniques	47
2.1. Transfusion sanguine et échanges transfusionnels	47
2.2. Les traitements de fond médicamenteux : SIKLOS® (hydroxycarbamide)	48
2.3. Transplantations de cellules-souches hématopoïétiques (greffe de moelle osseuse)	51
2.4. Thérapie génique	52
2.4.1. Définition: les grands principes de la thérapie génique	52
2.4.2. Quelques pistes dans le traitement de la drépanocytose	53
2.5. Perspectives	54

2.4.1. TVSE [®]	52
PARTIE III – PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE DU PATIENT	
DREPANOCYTAIRE DANS LE CADRE DE LA LOI HPST	54
1. Les missions du pharmacien d'officine dans le cadre de la loi HPST	55
1.1. Loi HPST (Hôpital, Patients Santé, Territoire)	55
1.2. Article 38 de la loi HPST – Les nouvelles missions du pharmacien	56
1.2.1. Les soins de premiers recours	57
1.2.2. Les actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de	
santé	57
1.2.3. L'éducation thérapeutique du patient	58
2. Applications des nouvelles missions du pharmacien dans le cadre de la prise en cha	rge
du patient drépanocytaire	59
2.1. Participation à l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage	59
2.1.1. Prévenir des facteurs de risque de la crise douloureuse	59
2.1.2. Prise en charge initiale de la crise douloureuse à domicile	60
2.1.3. Savoir repérer les signes d'alertes de la maladie	60
2.1.4. Prévention du risque infectieux	62
2.1.4.1. Au quotidien	62
2.1.4.2. Lors d'un voyage en zone endémique du paludisme	62
2.1.5. Amélioration de l'observance et limitation du risque iatrogénique grâce au	
dossier pharmaceutique	62
2.2. Orientation des patients dans le système de santé et médico-social	64
2.2.1. Carnet de santé et cartes de soins et d'informations : passeport dans entre la v	ille
et l'hôpital	64
2.2.2. Retentissement psychologique direct ou indirect de la pathologie: orientation	
vers une structure adaptée du patient et de l'entourage familiale	66
2.2.3. Prise en charge sociale: orientation vers des solutions adaptés	66
2.2.4. Orientation vers des associations de patients	67
2.2.5. Fertilité et projet de grossesse d'un couple à risque	68
CONCLUSION	•••••
ANNEXES	•••••
BIBLIOGRAPHIE	•••••
TABLES DES ILLUSTRATIONS	•••••

ABBREVIATIONS

AFDPHE: Association Française Dépistage Prévention Handicap Enfant

AIT: Accident ischémique Transitoire

APIPD: Association Pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose

ARS: Agence Régionale de Santé

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

AS: Génotype du porteur du trait drépanocytaire

ASMR: Amélioration du Service Médical Rendu

BHE: Bulletin Hebdomadaire Epidémiologique

CSP: Code de la Santé Publique

CO₂: Dioxyde de Carbone

CVO: Crise Vaso-occlusive

DOM: Département d'Outre-Mer

ETP: Education Thérapeutique du Patient

HAS: Haute Autorité de la Santé

HbA: Hémoglobine A (Adulte)

HbF: Hémoglobine F (Fœtale)

HbS: Hémoglobine S

HPLC: chromatographie en phase liquide à haute performance

HPST: Hôpital Patients Santé Territoire

HTA: Hypertension Artérielle

HTAP: Hypertension Artérielle Pulmonaire

INSERM: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

InVS: Institut de Veille Sanitaire

JO: Journal Officiel

MDPH: Maison Départementale des Personnes Handicapées

NO: Monoxyde d'azote

O₂: Oxygène

OMS: Organisation Mondiale de la Sante

ONA: Ostéonécrose Aseptique

PCR: Polymerase Chain Reaction

PEC: Prise en charge

SDM: Syndrome Drépanocytaire Majeur

SFBC: Société Française de Biologie Clinique

SMR: Service Médical Rendu

SS: Génotype du sujet drépanocytaire homozygote

STA: Syndrome Thoracique Aigu

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

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

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

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

En 2017, on estime que 50 millions d'individus en sont atteints dans le monde.

Après discussion avec de nombreux professionnels de santé au sein du circuit traditionnel pharmaceutique, je me suis aperçu que si la plupart situait l'origine de cette maladie en Afrique subsaharienne et connaissait les grandes lignes du traitement, beaucoup la classent à tort parmi les nombreuses maladies infectieuses d'origine africaine et trop peu connaissaient son mode de transmission, sa prise en charge thérapeutique ou encore le schéma prophylactique actuellement mis en place pour orienter efficacement le patient drépanocytaire au sein du parcours de soins en France.

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

Du fait des progrès des traitements et de l'allongement de l'espérance de vie des malades, la prévalence de cette maladie est en constante augmentation et elle a été reconnue comme priorité de santé publique par les autorités de santé nationales et internationales. Toutefois cette augmentation est actuellement en train de saturer les centres de référence et services spécialisés, les patients drépanocytaires ont ainsi plus facilement recours aux circuits de santé de proximité.

C'est au cours de mon exercice quotidien au sein d'une officine en Seine Saint-Denis, que mon intérêt s'est porté sur cette pathologie.

Dans ce manuscrit, nous allons essayer de comprendre quel pourrait être le rôle du pharmacien d'officine au sein du parcours de soin du patient drépanocytaire.

Dans un premier temps, tachons de nous intéresser à la définition de la drépanocytose à travers une revue de la littérature afin d'exposer le socle des connaissances actuelles sur la pathologie.

Puis nous étudierons l'ensemble des traitements et des stratégies thérapeutiques actuellement mis en place en France, en regard des dernières recommandations de la Haute Autorité de la Santé.

Enfin, nous nous intéresserons au rôle du pharmacien d'officine au sein du parcours de soin du sujet drépanocytaire et de quelle manière il pourra assurer au mieux ce rôle dans le cadre des nouvelles prérogatives que lui confère la loi HPST.

PARTIE I: GENERALITES SUR LA DREPANOCYTOSE

1. Définition

La drépanocytose, également nommée «sickle cell anemia» ou anémie à hématies falciformes ou encore maladie de l'hémoglobine S (HbS) est une maladie génétique héréditaire, faisant partie des hémoglobinopathies, qui se transmet de façon autosomique récessive (les gènes mutants proviennent à la fois du père et de la mère) par une mutation d'un gène de la chaine ß de l'hémoglobine [1].

Cette pathologie est caractérisée par une déformation des hématies, initialement rondes et souples, qui prennent une forme de faucille ou de croissant en milieu anoxique: on parle d'hématie falciforme [1].

La forme homozygote SS correspond à la forme la plus fréquente et la plus sévère de cette affection mais d'autres allèles mutés des gènes ß de l'hémoglobine peuvent s'associer à l'allèle muté de l'hémoglobine S et induire un Syndrome Drépanocytaire Majeur (SDM)[9].

Parmi les SDM, il y a [9]:

- la drépanocytose homozygote SS, que l'on retrouve dans 70% des cas,
- les drépanocytoses hétérozygotes composites S/C, S/β°thalassémie et S/β+thalassémie,
- plus rarement les drépanocytoses hétérozygotes composites S/DPunjab, S/OArab,
 SAntillesC, ou les hétérozygoties symptomatiques A/SAntilles, etc.

En France, un patient atteint de SDM relève de l'ALD (Affection Longue Durée) n°10 à savoir l'ALD des hémoglobinopathies invalidantes. Son parcours de soins ainsi que sa prise en charge thérapeutique sont intégralement pris en charge par l'Assurance Maladie [26].

Les sujets hétérozygotes AS dits asymptomatiques ou porteurs sains ne relèvent pas de l'ALD 10.

La drépanocytose, qu'elle soit homozygote ou hétérozygote composite, associe trois grandes composantes [26][38]:

- l'anémie hémolytique chronique susceptible de devenir aiguë voire fatale,
- la majoration du risque infectieux,
- la crise vaso-occlusive.

Afin de mieux comprendre la drépanocytose, intéressons-nous à l'hémoglobine et aux modifications structurales que la pathologie entraîne sur cette dernière.

2. Rappel sur la structure normale de l'hémoglobine [2][3][4]

L'hémoglobine Hb est une chromoprotéine porphyrinique c'est-à-dire une protéine colorée (rouge) renfermant un élément métallique (Fer) et ayant une structure de porphyrine.

Elle est présente dans les hématies et participe à la coloration rouge de ces dernières, ainsi qu'au transport de l'oxygène des poumons vers les tissus. Elle contribue également, dans une moindre mesure, à l'évacuation des ions H⁺ et du CO₂ (des tissus vers les poumons).

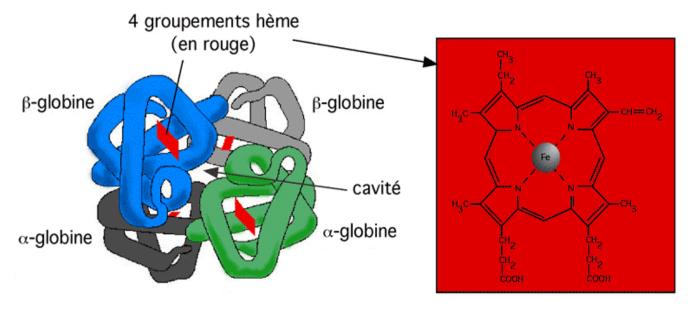


Figure 1: Représentation d'une hémoglobine A d'après Russel, P.J. Genetics Harper Collins, New York 1996 [3]

Comme nous pouvons l'observer sur la figure 1, la molécule d'hémoglobine normale se compose de 4 sous-unités identiques deux à deux, et chaque sous-unité contient une globine et un hème. Chaque hème est porteur d'un atome de fer sur lesquels se fixent les atomes d'oxygène. Cette structure est présentée dans la figure 1 ci-dessus.

2.1. L'hème [4]

Comme indiqué précédemment, l'hémoglobine est constituée de quatre sous-unités polypeptidiques associées chacune à un cofacteur lié: l'hème.

L'hème est lui-même formé d'une structure aromatique et d'un atome de fer, comme nous pouvons l'observer sur la figure 1.

Cette structure aromatique ou porphyrine est constituée de quatre noyaux pyrrol, comprenant chacun un atome d'azote N et 4 de carbone C.

Les carbones périphériques de ces noyaux sont corrélés à des chaînes latérales courtes qui lient la porphyrine aux radicaux des acides aminés de la protéine.

Au centre de la porphyrine, l'atome de fer est lié par six valences:

- quatre de ces directions fixent le fer sur les 4 atomes d'azote de la porphyrine.
- une valence du fer est liée à un des azotes d'une histidine de l'hélice F (His proximale)
- la dernière valence à une histidine de l'hélice E (His distale).

Cette structure peut recevoir une molécule d'oxygène (O₂). Lors de la fixation de l'oxygène, l'atome de fer se rapproche de l'histidine proximale.

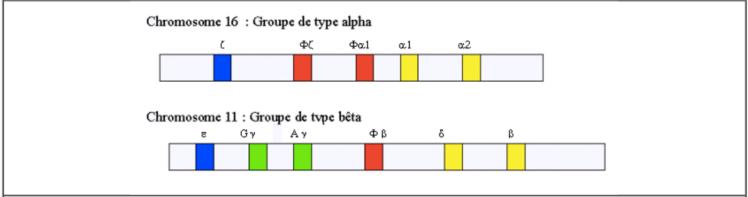
L'oxygène transporté s'interpose entre l'atome de fer et l'His distale. Cette fixation de la molécule d'oxygène par l'hème est réversible [38].

2.2. La globine

La globine correspond à la partie protéique, elle est composée de 4 types de chaînes polypeptidique α , β , γ et δ se différenciant chacune par leur séquence en acides aminés [3]. Plusieurs gènes codent pour ces chaines polypeptidiques: ceux de l' α -globine se trouvent sur le chromosome 16 et ceux de la β -globine sur le chromosome 11 [6].

Sur ces deux chromosomes il existe plusieurs gènes exprimés successivement au cours du développement de l'individu dans les hémoglobines embryonnaires, fœtales et adultes [6].

- Dans le groupe alpha présent dans le chromosome 16, le gène qui code pour la chaîne embryonnaire zêta ζ précède les deux gènes des chaînes α qui coderont pour les hémoglobines fœtales et des hémoglobines adultes. Elles possèdent chacune 141 AA (acides aminés) [6].
- Dans le groupe non alpha présent dans le chromosome 11, le gène de la chaîne embryonnaire epsilon ε est suivi par les deux gènes des chaînes fœtales γ puis par les deux gènes des chaînes adultes δ et β. Elles sont constituées de 146 AA [6].



Cartes de la famille des gènes codant les chaînes de type a et b de l'hémoglobine humaine.

Les gènes embryonnaires sont représentés en bleu, les gènes foetaux en vert, les gènes adultes en jaune et les pseudogènes en rouge:

- Sur le chromosome 16, on trouve de gauche à droite les gènes z en bleu, fz et fa1 en rouge et a2 puis a1 en jaune;
- Sur le chromosome 11, on trouve de gauche à droite les gènes e en bleu, Gg et Ag en vert, fb en rouge, d et b en jaune.

Figure 2 : Carte de la famille des gènes codant les chaînes de type Alpha et Beta de l'hémoglobine humaine [6]

Pour rappel, l'hémoglobine (Hb) est constituée de 4 chaines polypeptidiques identiques deux à deux. La synthèse de ces dernières est déterminée par le patrimoine génétique de l'individu, et est évolutive en fonction de l'âge.

Différentes hémoglobines se succèdent et se chevauchent au cours des étapes de la vie; il en existe toujours plusieurs simultanément. Elles se distinguent par la nature des chaines polypeptidiques qui les constituent [8].

En effet la proportion des différentes hémoglobines varie selon le lieu de l'érythropoïèse: sac vitellin chez l'embryon, foie, rate et moelle osseuse chez le fœtus, moelle osseuse chez l'adulte normal [8].

Pendant les 3 premiers mois de la gestation, les globules rouges contiennent des hémoglobines embryonnaires [8].

Comme nous pouvons l'observer sur le graphique ci-dessous (figure 3 & tableau 1):

- Chez le fœtus, à partir du 37e jour, l'Hb fœtale HbF formée de 2 chaines α et 2 chaines γ : $\alpha 2\gamma 2$ apparaît pour devenir le composant hémoglobinique principal.

Elle représente moins de 0.5% des hémoglobines chez le sujet adulte.

Bien que son affinité intrinsèque avec l'oxygène (O_2) soit identique à celle entre HbA de l'adulte et O_2 . L'hémoglobine F fixe mieux l'oxygène.

- A la naissance, l'enfant ne porte pas encore autant d'HbA ($\alpha 2\beta 2$) que d'HbF (20-40% pour la première contre 60-80% pour la seconde) [10].

- A l'âge adulte, on retrouvera majoritairement l'hémoglobine A, formée des dimères α2β2.
 Elle correspond à 97% de l'hémoglobine produite.
- Une variante de l'HbA est également produite à l'âge adulte: HbA2. Elle est formée des dimères α2δ2. Toutefois elle ne représente qu'entre 2 et 3% de l'hémoglobine totale [10].

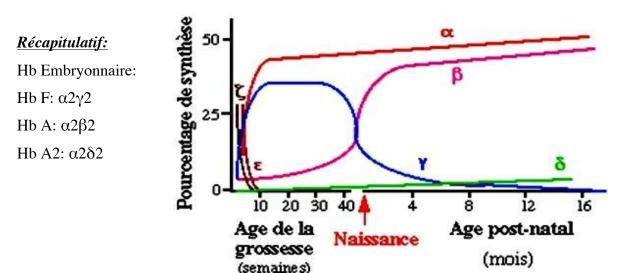


Figure 3: Synthèse des chaînes de globine au cours du développement [6][7]

Hémoglobines	Nouveau-né	Adulte
HbA ($\alpha_2^{}\beta_2^{}$)	20-40 %	> 97 %
HbA2 (α ₂ δ ₂)	< 0,5 %	2-3 %
HbF ($\alpha_2 \gamma_2$)	60-80 %	< 1%

Tableau 1: Valeurs normales des différentes hémoglobines à la naissance et à l'âge adulte [10]

3. Les hémoglobines anormales

3.1. Les hémoglobinopathies

Comme indiqué dans la définition, la drépanocytose fait partie des hémoglobinopathies qui correspondent aux anomalies touchant la partie protéique de l'hémoglobine (Hb).

Les anomalies de l'hémoglobine sont de 2 types [38]:

- soit qualitatives: anomalies qualitatives des chaines polypeptidiques (par exemple la drépanocytose).
- **soit quantitatives**: anomalies par insuffisance de synthèse d'un ou des 2 types de chaines globiniques (par exemple les thalassémies).

L'anomalie qualitative est très souvent causée par la substitution d'un acide aminé par un autre dans la structure primaire (séquence d'acides aminés) de la chaine α ou β .

3.2. L'hémoglobine drépanocytaire (l'hémoglobine S): cas de l'hétérozygote AS et du sujet drépanocytose

La synthèse de l'hémoglobine anormale HbS est due à une substitution d'un **acide glutamique** par une **valine** au niveau de la β-globine.

Tout comme l'HbA, elle est formée de 2 dimères α et de 2 dimères β .

En milieu désoxygéné, le globule rouge drépanocytaire se transforme en hématie falciforme par un mécanisme que nous verrons un peu plus tard dans ce manuscrit [9].

2 cas figures s'imposent alors :

soit la mutation touche les deux allèles du gène β de l'Hb, elle engendre alors un génotype
 [SS] aboutissant à la drépanocytose.

A l'électrophorèse, on observe un remplacement de l'HbA par:

- l'HbS (80 à 95%),
- l'HbF (5 à 20%).

Le taux d'HbA2 reste stable [9].

soit la mutation n'altère qu'un des deux allèles de l'HbA, elle engendre alors un génotype [AS]. Il en résulte l'apparition d'un porteur du trait drépanocytaire ou hétérozygote AS. À l'électrophorèse, on observera l'apparition d'un taux d'HbS de 50%.

Parmi les autres formes de SDM, on retrouve également les hétérozygotes composites.

3.3. Autres formes d'hémoglobine anormale: cas des hétérozygotes composites

L'hétérozygote composite est un sujet possédant un allèle du gène codant pour l'HbS et un allèle muté du gène codant pour une autre anomalie de l'Hb [12].

Intéressons-nous aux principales formes d'hétérozygotes composites.

3.3.1. L'hétérozygotie composite SC [12]

La drépanocytose composite est le 2^e cas de SDM que l'on rencontre le plus fréquemment. On la retrouve principalement en Afrique de l'ouest.

L'HbC provient de la mutation du gène β -globine, qui entraı̂ne la substitution d'un acide glutamique par une lysine dans la séquence primaire de la chaine polypeptidique.

Les hétérozygotes composites (SC), chez qui l'électrophorèse de l'hémoglobine présente 50% d'HbC, 50% d'HbS ainsi qu'une absence d'HbA doivent être considérés comme des drépanocytaires homozygotes SS, bien que la symptomatologie est en général un peu moins sévère que chez les sujets SS.

3.3.2. L'hétérozygotie composite Sβ-thalassémie

3^e cas de SDM que l'on rencontre le plus fréquemment. Il associe à la fois une mutation quantitative (β-thalassémie) et qualitative (HbS).

Il existe 2 génotypes à la symptomatologie bien distincte:

- $S\beta^0$: absence de la chaine β , par conséquent absence d'HbA. La symptomatologie et la sévérité sont proches de celles de l'homozygote SS.
- $\mathbf{S}\boldsymbol{\beta}^+$: présence d'un taux variable d'HbA estimé entre 3 et 25%.

3.3.3. L'hétérozygotie composite: autres cas

Plus rarement, on retrouve les drépanocytoses hétérozygotes composites S/DPunjab, S/OArab, SAntilles/C, ou les hétérozygotes symptomatiques A/SAntilles, etc [2].

Avant d'étudier le dépistage, les signes cliniques et les éléments diagnostiques de la pathologie, intéressons-nous à l'origine de la pathologie et la manière dont elle a été découverte.

4. Histoire de la maladie [41][42]

La première description médicale de la drépanocytose a été faite en 1904 par un médecin de Chicago, le Docteur James HERRICK. Il examine un jeune étudiant noir provenant de l'île de Grenade dans les Caraïbes qui présentent comme symptômes: une toux, un essoufflement, de la fièvre, des vertiges, des maux de tête, des palpitations, tout comme certains membres de sa famille.

La biologie montre alors une anémie sévère avec un nombre d'hématie n'atteignant pas la moitié de la valeur normale. Le frottis sanguin montre des hématies en forme de croissant (ou de faucille).

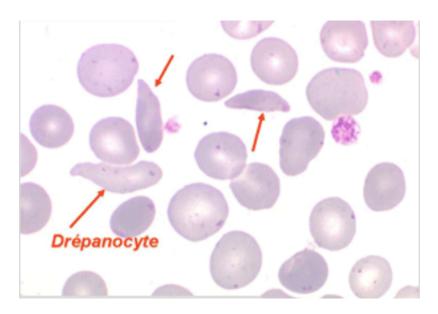


Figure 4: Observation au microscope des drépanocytes [13]

En 1917, le docteur Victor EMMEL démontre que la falciformation des érythrocytes ne se produit que lorsque ces dernières sont privées d'oxygène (en hypoxie). Il démontre également l'importance de la réversibilité du cycle et souligne le rôle prépondérant de ce mécanisme dans la maladie.

Cette découverte permit la mise au point d'un test de dépistage : le test de falciformation provoqué (Test d'EMMEL).

En 1933, DIGGS L.W. repère le caractère héréditaire de la pathologie en observant 2 tableaux cliniques différents entre les parents porteurs de la maladie mais asymptomatiques et leurs enfants malades.

Durant les années 40, les causes de falciformation furent l'objet de nombreuses recherches scientifiques.

En 1949, James NEEL démontre que la transmission de cette maladie est mendélienne.

Cette même année, Linus PAULING prouve que la drépanocytose est due à une structure anormale de l'hémoglobine (l'hémoglobine HbS), grâce à l'utilisation d'une technique séparative (l'électrophorèse) sur une solution d'hémoglobine d'un sujet drépanocytaire.

Il démontre que les parents d'enfants drépanocytaires possèdent à la fois l'hémoglobine A normale notée HbA (Adult) ainsi qu'une autre hémoglobine notée HbS (le S venant de sickle signifiant faucille en anglais).

Un tel patient est dit porteur du trait drépanocytaire.

En 1956, le britannique Vernon INGRAM démontre que la différence entre l'hémoglobine normale HbA et l'hémoglobine HbS est due à une différence structurale au sein de leur partie protéique. Il observe la substitution d'un acide glutamique par une valine dans la séquence des acides aminés.

En 1978, Tom MANIATIS isole le gène de la β-globine.

En 1980, YUET XAI Kan met au point un test génétique de dépistage prénatal de la drépanocytose.

En France, ce dépistage est tout d'abord mis en place aux Antilles au milieu des années 80 puis en France métropolitaine en 1995. Il sera généralisé à l'ensemble du territoire en 2000 chez tous les enfants de parents nés sur des territoires à risque [44].

L'accueil et la prise en charge du patient drépanocytaire s'améliore en 1988 avec la création de la première association de lutte contre la drépanocytose: l'Association Pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose (l'A.P.I.P.D).

En 1995, découverte de l'hydroxyurée dans la prévention des complications de la maladie.

Jusqu'alors aucune thérapeutique efficace n'a été mise en place à l'exception des premières greffes de cellules souches.

Le 2 mars 2017, les professeurs Marina CAVAZZANA et Philippe LEBOULCH, chercheurs de l'hôpital Necker-Enfants Malade ont annoncé la rémission complète des signes de la drépanocytose, chez le premier enfant au monde traité par thérapie génique.

5. Quelques données épidémiologiques

Rappel:

Incidence: nombre de nouveaux cas dans un temps donné pour une population donnée.

<u>Prévalence</u>: nombre de cas dans une population donnée à un instant donné.

5.1. Dans le monde

Selon l'Association Pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose (APIPD), on estime à 150 millions, le nombre de personne porteuse de la mutation drépanocytaire (malades et porteurs sains), plus de 320000 nouvelles naissances chaque année le monde [15][17].

Bien qu'elle soit classée parmi les maladies orphelines (maladies rares), la drépanocytose est la maladie génétique la plus répandue au monde.

L'OMS (Organisation Mondiale de la Sante) estime qu'environ 5% de la population mondiale est porteuse saine d'un gène drépanocytaire ou thalassémique, ce pourcentage atteint 25% dans certaines régions.

L'Afrique subsaharienne est particulièrement touchée, en effet d'après les dernières données publiées dans le BEH (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire), 1 nouveau-né sur 65 serait drépanocytaire [17].

Plus largement, la prévalence du trait drépanocytaire atteint 10 à 40% en Afrique équatoriale, alors qu'elle n'est que de 1 à 2 % sur la côte de l'Afrique du Nord et de moins de 1 % en Afrique du Sud. [14].

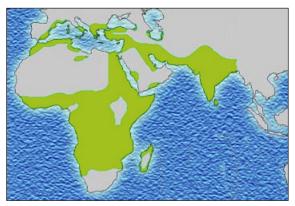
Jusqu'à la moitié du XXe siècle, la drépanocytose était une pathologie retrouvée essentiellement dans les zones endémiques du paludisme, aux pays qui ont connu un important flux migratoire d'origine africaine (Etat-unis, Nord du Brésil, Caraïbes) [46].

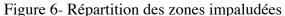
Beaucoup se sont demandés si cette superposition possible des cartes des zones impaludées (notamment en Afrique subsaharienne) et celle des zones à forte prévalence de la drépanocytose, n'était pas liée à une mutation génétique pour lutter contre le paludisme dans ces régions du monde. (Figure 6 et 7) [46].

En effet, le trait palustre permet de lutter de façon relative aux infections les plus graves (notamment les atteintes neurologiques) transmises par *Plasmodium falciparum*, principal vecteur du paludisme. Cette caractéristique, propre aux hétérozygotes, est due au fait que les cellules infectées se déforment plus facilement.

Cette déformation les rend plus facilement reconnaissables par le système immunitaire, notamment au cours de la période critique de l'enfance. Donc la falciformation sélective des cellules infectées permet une réduction significative de la charge parasitaire du porteur du trait drépanocytaire.

Cet avantage sélectif permet aux individus hétérozygotes de mieux survivre dans les zones endémiques du paludisme. Toutefois il ne protège que des affections graves du paludisme, et ne permet pas de se soustraire à une prophylaxie du paludisme.





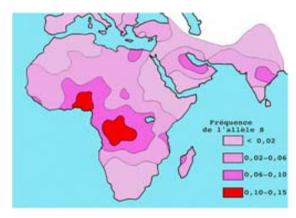


Figure 7- Répartition de la Drépanocytose

Toutefois ces dernières décennies, sa distribution initialement superposée aux zones d'impaludation a été fortement modifiée en raison des grandes vagues migratoires des populations d'origine africaine et asiatique vers les pays industrialisés, mais aussi grâce au progrès médicaux dans la prise en charge de la pathologie.

Longtemps considérée comme une maladie du «sujet noir», la drépanocytose est aujourd'hui une affection principalement répandue en Afrique, en Inde, dans le Bassin méditerranéen et au Moyen-Orient [17].

5.2. En France [17][32][34][46]

Comme nous l'avons vu la drépanocytose est la première maladie génétique au monde; elle l'est également en France par ses populations d'origines antillaises, africaines et du pourtour méditerranéen.

La drépanocytose est repartie de façon hétérogène en métropole.

Elle a été reconnue comme une priorité de santé publique en 2004 en France, par l'OMS en 2006 et par l'ONU en 2008.

D'après les données de l'Association française de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), de 2001 à 2012, l'incidence moyenne des SDM à la naissance était de 1/4 962 naissances à La Réunion, 1/402 à la Martinique, 1/290 en Guadeloupe et 1/214 en Guyane.

En France métropolitaine, le dépistage néonatal est ciblé sur les groupes d'origine géographique à risque depuis 1995.

Environ 80% des cas dépistés à la naissance sont observés en Île-de-France et dans les DOM. En Île-de-France, la drépanocytose est dépistée chez 1/1 014 des nouveau-nés testés.

La fréquence du trait drépanocytaire était, de 2006 à 2012, de 1/19 naissances dans les DOM soit 5,4% des naissances, et de 1/46 en Île-de France soit 2,2% des naissances.

Les données du dépistage de la drépanocytose en période néonatale indiquent que 200 enfants homozygotes naissent chaque année en France (1 naissance sur 1500 en Ile-de-France). On estime à 4000, le nombre de patients adultes atteints de syndrome drépanocytaire majeur en France métropolitaine [34].

6. Transmission génétique [2][32]

Pour rappel, la drépanocytose est une maladie de l'hémoglobine S due à une anomalie génétique. En effet en 1949, James NEEL a découvert que le mode de transmission de la maladie se fait selon le mode mendélien et plus exactement selon le mode autosomique récessif.

Le terme **«autosomique»** signifie que les deux gènes en cause dans la maladie ne sont pas situés sur les chromosomes sexuels (X et Y, les gonosomes) mais sur l'une des 22 autres paires de chromosomes, les autosomes. Par conséquent la transmission de la maladie est indépendante du sexe.

Nous portons tous deux copies ou allèles de chaque gène (dont le gène de la chaine β de hémoglobine impliqué dans la drépanocytose): une copie est héritée de la mère et l'autre du père.

L'anomalie moléculaire qui caractérise la drépanocytose est l'inversion d'une paire de base $(A=T \rightarrow T=A)$, qui modifie le codon correspondant: le sixième codon [GAG] devient donc [GTG] au niveau du locus 6 du chromosome 11.

En conséquence, le sixième acide aminé de la chaîne β (l'acide glutamique) hydrophile est remplacé par une valine, hydrophobe.

Un site hydrophobe est donc présent sur l'extérieur de la chaîne β de l'HbS.

Le terme **«récessif»** signifie que les deux copies du gène (les deux allèles) doivent être altérées pour que la maladie apparaisse.

Sur la figure 4, nous constatons qu'à chaque grossesse, les deux parents hétérozygotes, (c'est à dire qu'ils possèdent une copie du gène muté S et un allèle normal A) ont:

- 1 chance sur 4 d'avoir un enfant malade homozygote SS;
- 1 chance sur 2 d'avoir un enfant porteur sain (hétérozygote AS);

- 1 chance sur 4 d'avoir un enfant sain, ne portant aucune copie du gène muté et n'ayant aucune chance de transmettre la maladie.

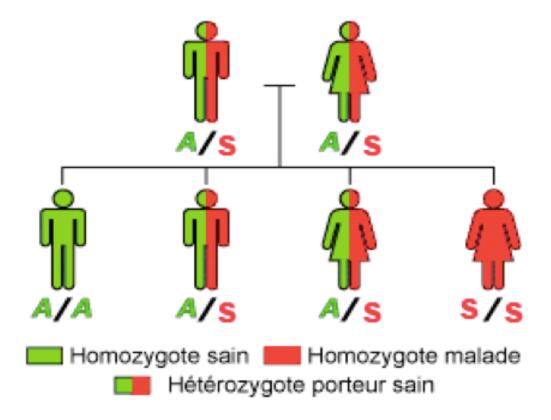


Figure 5: Illustration de la transmission autosomique récessive par 2 parents hétérozygotes AS

Les modes de transmission de la drépanocytose et les risques pour un couple d'avoir de nouveau un enfant atteint peuvent être précisés lors d'un conseil génétique, nous en parlerons un peu plus tard dans ce manuscrit.

7. Physiopathologie de la drépanocytose

Dans cette partie, nous allons tenter de comprendre comment se déroule le processus de falciformation et comment il retentit sur le plan clinique.

7.1. Sur le plan cellulaire

Dans un milieu pauvre en oxygène, l'hémoglobine issue de la mutation $\beta^{6Glu \to val}$ change de configuration structurale. Une interaction entre les molécules d'hémoglobine S se produit et génère un processus de polymérisation.

On explique la polymérisation de l'HbS en hypoxie par le fait que la valine est un résidu hydrophobe et qu'elle remplace un acide aminé hydrophile, l'acide glutamique.

Du fait de la périphérie aqueuse qui entoure, les molécules de globines, les centres hydrophobes de 2 molécules d'HbS s'adjoignent.

Cette liaison s'établit entre les acides aminés (AA) leucine 88 et la phénylalanine 85 d'une chaîne alpha d'une molécule d'hémoglobine et la valine 6 de la chaîne b de l'hémoglobine voisine.

Les polymères d'Hb nouvellement formés se présentent sous la forme d'une structure cristalline en fibres.

Le globule rouge déformé par ces structures fibreuses tubulaires (comme nous pouvons l'observer sur la figure 8 ci dessous), prend alors une forme de faucille caractéristique.

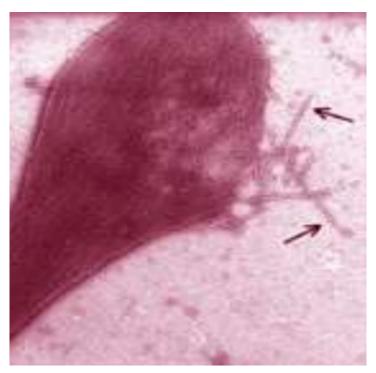


Figure 8: Observation au microscope d'un globule rouge en cours de polymérisation

Cette polymérisation est sous l'influence de facteurs tels que:

- la température,
- le pH du globule rouge,
- la concentration en HbS (plus le taux d'HbS est élevé, plus la polymérisation est rapide),
- la saturation en O_2 ,
- la teneur en anion (par exemple le 2,3-diphosphoglycérate, cet anion est responsable de l'affinité entre l'Hb et l'O₂).
 - Plus le taux d'anion 2,3-diphosphoglycérate est élevé, moins l'Hb a d'affinité pour l'O₂; par conséquent il crée les conditions idéales pour la polymérisation de l'HbS;
- Le taux d'Hb F a également un rôle majeur sur la cinétique de la polymérisation, en effet celui-ci s'intercale entre les molécules d'HbS et gène l'établissement de liaisons

hydrophobes entre 2 désoxyhémoglobine S. Il en résulte une <u>inhibition</u> de la polymérisation.

La polymérisation de l'HbS en milieu désoxygéné est au centre d'une cascade de modifications structurales du globule rouge:

la rigidification;
la déformation;
la fragilisation.

Ces modifications structurales sont à l'origine de deux grands symptômes de la drépanocytose: l'hémolyse chronique et les complications vaso-occlusives, au premier rang desquelles la crise douloureuse [16].

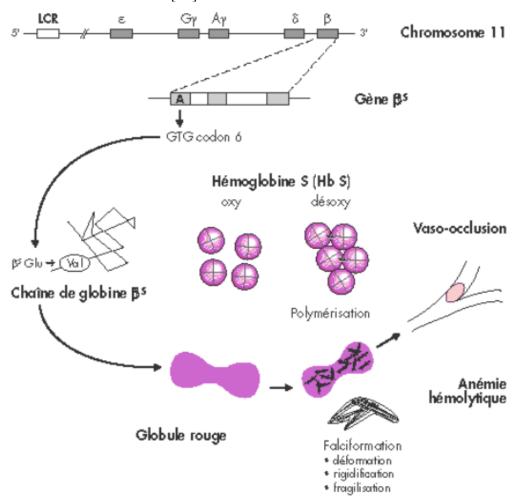


Figure 9: Schéma physiopathologique de la drépanocytose [22] Au début, cet état est réversible mais après plusieurs phases de désoxygénation et de réoxygénation, les modifications structurales du globule rouge deviennent définitives [16].

La formation de ces grandes fibres de polymères entraîne une cascade d'autres anomalies cellulaires qui participent au mécanisme physiopathologique, notamment au niveau membranaire.

7.2. Sur le plan membranaire [22]

Outre la falciformation, l'HbS entraı̂ne une série d'autres lésions sur le globule rouge.

7.2.1. Déshydratation du globule rouge [19][22]

Les globules rouges peuvent perdre de l'eau par altération de deux canaux ioniques.

Lorsque leur teneur en eau diminue, la concentration en hémoglobine augmente.

La falciformation issue de la polymérisation de l'HbS favorise la perméabilité membranaire du globule. Cela permet l'augmentation temporaire de la concentration intracellulaire en calcium Ca²⁺, avec pour conséquence une perte de potassium K⁺ qui s'accompagne d'un transfert d'eau et de Cl⁻ du milieu intra vers le milieu extracellulaire, afin de maintenir un équilibre hydrique, un équilibre osmolaire et une électro-neutralité. Cette déshydratation intracellulaire participe à une majoration de la densité et de la rigidité de l'hématie.

Le cotransport du Ca²⁺ corrélé à l'exflux de K⁺ est favorisé par l'acidification.

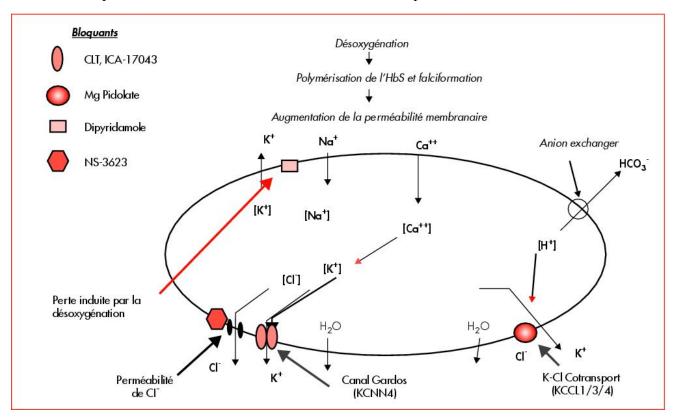


Figure 10: Mécanismes impliqués dans la déshydratation du globule rouge drépanocytaire

7.2.2. Sénescence du globule rouge [19][22]

Le processus de falciformation endommage diverses protéines membranaires du globule rouge, entre autre par un processus d'oxydation, favorisant ainsi l'adhérence à l'endothélium vasculaire.

Il entraîne également la formation intra-érythrocytaire de méthémoglobine. Il s'agit de la forme d'hémoglobine dans laquelle le cation de fer de l'hème est à l'état d'oxydation Fe³⁺ (ferrique), et non à l'état d'oxydation Fe²⁺ qui est celui de l'hémoglobine.

Elle présente une coloration brun-chocolat bleutée. Cette méthémoglobine est responsable des corps de Heinz que l'on peut observer sur un frottis sanguin.

Un microenvironnement oxydant apparaît avec la libération de Fe³⁺ conduisant à la création d'un cycle d'auto-oxydation de l'hémoglobine S et un retentissement sur les autres protéines. Ce processus entraîne un remodelage complexe de l'architecture membranaire avec un

remaniement des phospholipides et le regroupement de diverses protéines.

Les altérations à la surface membranaire modifient la nature des interactions du globule rouge avec son environnement plasmatique et cellulaire, la rendant propice à la fixation de protéines de coagulation, ou d'immunoglobuline G favorisant indirectement leurs destructions par les macrophages.

7.2.3. Formation de microvésicules [19][22]

La distorsion cellulaire est fréquente, elle entraîne la libération de microvésicules, exprimant des molécules de phosphatidylsérine à la surface des globules rouges qui sont susceptibles d'interagir avec les mécanismes de coagulation.

Ces différents phénomènes sont responsables de l'anémie hémolytique et d'une perte de déformabilité des GR. Le processus initial est réversible mais devient irréversible si les conditions environnementales se pérennisent.

7.3. Au niveau de l'endothélium vasculaire [19][20][22][34]

Les différents évènements évoqués ci-dessus s'ils rendent bien compte de la physiopathologie de la maladie, n'expliquent pas le déclenchement de la crise vaso-occlusive (CVO).

Cette dernière peut être due à 3 causes:

- l'adhésion des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium. Elle représente l'un des éléments ciblant le lieu anatomique de la crise vaso-occlusive;

- l'intervention des leucocytes, plaquettes activées et taux de fibrinogène au cours des crises vaso-occlusives dans le ralentissement du flux sanguin;
- l'augmentation du tonus vasculaire entraînant un ralentissement du flux sanguin lié à une diminution du monoxyde d'azote (NO). En effet, ce dernier a pour rôle d'inhiber l'expression membranaire des molécules d'adhésion sur la cellule endothéliale et d'inhiber l'activation plaquettaire.

Les globules rouges jeunes (réticulocytes immatures), anormalement adhésifs, seraient responsables du déclenchement du processus vaso-occlusifs.

Les globules rouges âgés, peu déformables, denses et rigides assureraient l'obstruction complète du vaisseau [26].

8. Symptomatologie clinique

8.1. Symptomatologie du sujet drépanocytaire homozygote

8.1.1. Les complications aigües

Les douleurs aigües représentent le motif le plus fréquent du recours au soin.

8.1.1.1. Crise vaso-occlusive (CVO) ou crises douloureuses

Causées par l'obstruction des petits vaisseaux sanguins, ces crises entraînent des douleurs aigües, intenses et extrêmement violentes.

8.1.1.1.1 Crise vaso-occlusive (CVO) osseuses

Les CVO osseuses se manifestent par des douleurs osseuses, plus rarement articulaires, très intenses touchant la métaphyse et la diaphyse des os longs [11].

C'est l'évènement aigu le plus fréquent chez le sujet drépanocytaire [11][26].

Les patients décrivent ces douleurs comme celle d'une fracture osseuse ou les comparent à des coups de couteau. Il ne faut donc pas négliger le risque de retentissement d'un syndrome dépressif. Dépression, apathie, culpabilité, agressivité surviennent surtout si la douleur ne semble pas suffisamment prise en compte par les soignants [11][36].

Des signes inflammatoires locaux et généraux tels que la fièvre ne dépassant généralement pas 38.5°C, peuvent être concomitant mais doivent systématiquement faire rechercher des signes de complications infectieuses, en particulier une cholécystite ou une pyélonéphrite [11].

La durée de la crise est variable, elle peut aller de quelques heures à plusieurs jours. Chez le patient hospitalisé, elle est de 7 jours en moyenne [11].

Il faut rechercher les facteurs favorisants qui peuvent être de nature très variée [11][26]:

- variation climatique,
- stress physique ou psychologique,
- apnée du sommeil,
- prise de médicaments (corticoïdes, vasoconstricteurs) ou d'alcool,
- effort intense ou prolongé,
- infection,
- déshydratation,
- période des règles

Chez le jeune enfant, il peut exister des CVO abdominales, en revanche chez l'adulte cette manifestation est exceptionnelle et doit faire rechercher une autre cause [11].

Une CVO peut très vite évoluer vers un syndrome thoracique aigu secondaire (STA) au cours d'une hospitalisation d'où la nécessité d'une prise en charge rapide sous peine de mise en jeu du pronostic vital [11][26].

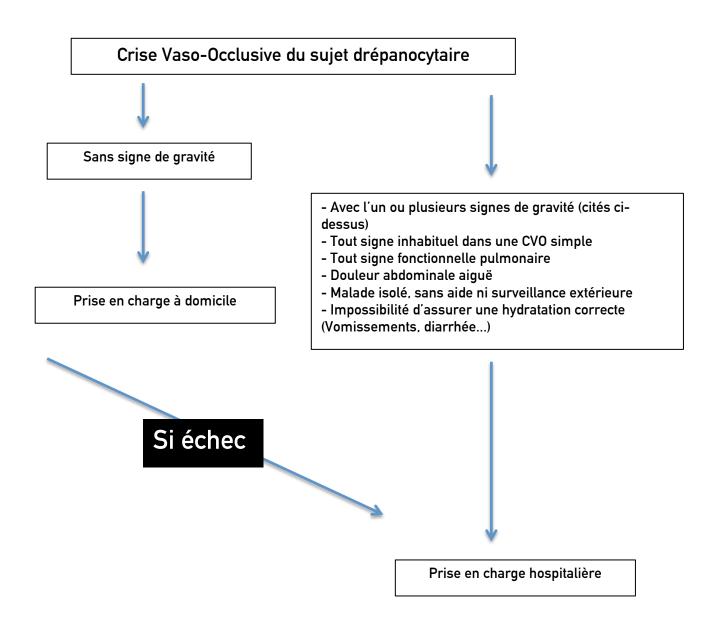
Il y a quatre éléments incontournables dont on doit s'assurer dans la prise en charge de la douleur chez le sujet drépanocytaire [25][26]:

- Eliminer le risque d'aggravation infectieuse (diagnostic différentiel notamment pour la pyélonéphrite et la cystite);
- Prendre en compte le risque aggravé de STA;
- Ne pas négliger les douleurs abdominales (CVO abdominale, constipation inhérente à l'usage d'antalgiques de type 2, arthrite infectieuse, péricardite, pancréatite, cholécystite, salpingite, grossesse extra-utérine, etc.)
- S'assurer que le cas en présence souffre bien d'une CVO simple sans signe de gravité.

Parmi ces signes de gravité chez l'adulte drépanocytaire, on retrouve:

- o Tout signe de gravité respiratoire;
- o Tout signe neurologique ou altération de la conscience;
- o Fièvre élevée > 39°C;

- O Signes d'intolérance d'une anémie aigüe;
- Signes de défaillance hémodynamique;
- Défaillance viscérale connue (insuffisance rénale, HTAP);
- O Description par le patient du caractère inhabituel de la crise;
- o La grossesse constitue également une situation à risque.



<u>Figure 11</u>: Schéma de la prise en charge de la crise douloureuse [26]

8.1.1.1.2. Syndrome pieds-mains ou dactylite [1]

Ce syndrome concerne exclusivement l'enfant avant l'âge de deux ans.

Il fait suite à une vaso-occlusion au niveau osseux.

Les pieds et (ou) les mains deviennent chauds, gonflés, et le moindre mouvement devient douloureux.

En absence de diagnostic prénatal, le dactylite peut être révélateur de la CVO et de la drépanocytose.

La présence de fièvre n'est pas systématique.

Ce syndrome est souvent la première manifestation de la crise drépanocytaire chez le jeune enfant.

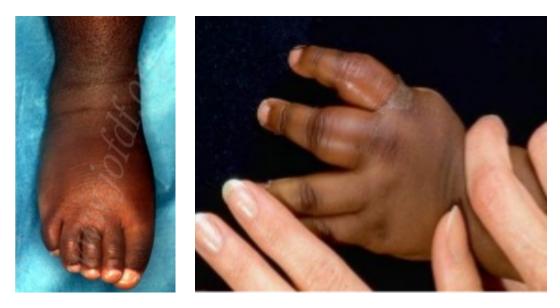


Figure 12: Cas de dactylite chez un nourrisson

8.1.1.1.3. Priapisme

Le priapisme est une complication fréquente de la drépanocytose, touchant 6% des enfants et 42% des hommes adultes.

Il se définit comme une érection permanente, rarement secondaire à une activité sexuelle. Elle est douloureuse et ne disparait pas, même par provocation de l'éjaculation [26].

Le priapisme résulte d'une complication vaso-occlusive au sein des corps caverneux. Elle est secondaire à l'absence de drainage veineux de ces derniers qui ne s'évacuent pas correctement par la veine dorsale profonde. Ils sont donc congestifs.

Le gland et le corps spongieux qui se drainent par la veine dorsale superficielle sont normaux. Cette stase veineuse est source de thrombose, d'ischémie, puis de fibrose des corps caverneux, avec risque d'impuissance irréversible [26].

Il se manifeste selon deux modes:

- priapisme intermittent, spontanément résolutif (après une miction, un exercice physique ou une douche tiède) en moins d'une heure. Toutefois il peut être récidivant.
- priapisme aigu, prolongé de plus d'une heure.

La prise en charge du priapisme aigu est une urgence nécessitant une hospitalisation, car la prolongation du priapisme peut conduire à une impuissance irréversible par ischémie, puis par une sclérose des corps caverneux [25].

Parmi les causes les plus fréquentes, on peut citer celles d'origines pharmacologiques liées à une substance érectogène (alprostadil, VITAROS®) ou non (psychotropes (tel que la clozapine), héparine), mais aussi celles liées à une hyperviscosité sanguine ou à une perte des mécanismes de régulation de l'homoéostasie vasculaire caverneuse.

8.1.1.2. Syndrome thoracique aigu (STA)

Il est défini par l'association d'une douleur thoracique, d'un foyer radiologique pulmonaire et d'un ou plusieurs symptômes respiratoires: toux, douleur thoracique, dyspnée, expectoration (en particulier les crachats jaunes d'or), anomalie auscultatoire (crépitant ou souffle tubaire) [24].

En pratique clinique tout signe physique respiratoire doit faire évoquer un syndrome thoracique jusqu'à preuve du contraire.

C'est une complication grave et c'est la seconde complication aigüe la plus fréquente pouvant mettre en jeu le pronostic vital. C'est la première cause de décès du sujet drépanocytaire [24].

Le STA survient souvent au cours d'une hospitalisation pour un autre motif (crise vaso-occlusive simple, période post opératoire, infection) [24].

Les mécanismes physiopathologiques du STA sont complexes et multifactoriels: une hypoventilation alvéolaire, une embolie graisseuse, une vaso-occlusion, et/ou une infection. [24]

Les facteurs favorisant l'apparition d'un STA sont [24][26] :

- Hypoventilation alvéolaire: douleur thoracique pariétale, chirurgie abdominale ou gynécologique, grossesse et post-partum, surdosage morphinique, pathologie hépatobiliaire;
- Profil infectieux: tout processus infectieux;
- Surcharge vasculaire pulmonaire: insuffisance cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire;
- Prise de corticoïdes.

Sa prise en charge ne peut se faire qu'en milieu hospitalier, en raison de la mise en jeu du pronostic vital et de la rapidité de l'aggravation du STA ainsi que de la surveillance rapprochée que celui-ci impose [25] [26].

8.1.1.3. Aggravation de l'anémie ou anémie mal tolérée

Les sujets drépanocytaires présentent des hématies falciformes; celles-ci sont séquestrées dans la rate où elles sont détruites, entraînant ainsi une baisse vertigineuse du nombre de globules rouges et par conséquent une anémie normochrome, normocytaire et régénérative.

Chez l'enfant drépanocytaire SS, l'anémie est constante et apparait souvent vers l'âge de trois mois.

Auparavant aucun signe distinctif, tant sur le plan clinique que biologique, n'est observé chez l'enfant SS. Cela coïncide avec la présence d'un taux plus élevé d'HbF que d'HbS.

Le taux d'hémoglobine fœtale tend à décroitre dès trois mois se traduisant par les premières manifestations douloureuses [11].

En raison de l'hémolyse permanente chez le sujet drépanocytaire, la chute de l'hémoglobine est brutale si un évènement vient interrompre l'érythropoïèse (synthèse des réticulocytes, précurseurs des futurs globules rouges).

Parmi les causes responsables de l'aggravation de l'anémie avec réticulose basse, on peut citer entre autres, une infection par parvovirus B19 (responsable d'une érythroblastopénie), une carence en folates (vitamine B9), une carence en fer, une iatrogénie, une inflammation prolongée, une nécrose médullaire etc [26].

Rappel: l'érythroblaste est une cellule de la moelle osseuse qui contribue à la synthèse de l'hémoglobine.

La crise anémique peut également avoir lieu dans un contexte d'érythropoïèse élevée.

Citons par exemple l'accentuation de l'hémolyse (CVO), l'hémorragie (liée à l'utilisation d'AINS), la séquestration splénique ou hépatique, l'accident transfusionnel, la crise palustre, l'hémolyse auto-immune, etc [26].

Sur le plan biologique, l'aggravation aigüe de l'anémie se définie par une baisse d'au moins **2 g/dl** et par rapport aux valeurs de base. Cela implique bien entendu de connaitre le chiffre d'hémoglobine habituel du patient, qui varie de ±1 g/dl à l'état basal [26].

Sur le plan clinique, elle peut s'exprimer par une pâleur cutanéo-muqueuse d'importance variable, une asthénie importante et assez fréquemment inaugurale, une dyspnée d'effort voire de repos, des vertiges, des palpitations, des crises d'angor, un ictère et une splénomégalie (entre 4 et 6 cm) [1].

Dans la drépanocytose homozygote SS, le taux moyen d'hémoglobine varie entre 7 et 9 g/dl. Le taux d'hémoglobine normal chez la femme varie entre 12 et 16 g/dl et chez l'homme entre 13 et 18 g/dl. Chez les sujets hétérozygotes ou composites SC ou S β +, le taux d'Hb est parfois plus élevé [26].

L'état du jeune enfant (entre 5 mois et 5 ans) peut s'aggraver dans les circonstances suivantes:

- la séquestration splénique aiguë;
- l'érythroblastopénie aiguë transitoire liée à l'infection par l'érythrovirus (parvovirus B19). Cela en fait un signe d'urgence anémique [11].

Propre aux enfants de moins de 5 ans, la séquestration splénique aigüe est un syndrome associant en quelques heures une perte d'hémoglobine d'au moins 2 g/dl par rapport au taux de base à une augmentation de la taille de la rate d'au moins 2 cm par rapport à sa taille habituelle. Le risque de collapsus circulatoire est immédiat.

Une aggravation aigüe de l'anémie nécessite une prise en charge hospitalière [26].

8.1.1.4. Complications infectieuses

Les complications infectieuses sont fréquentes chez l'adulte, toutefois elles le sont moins que chez l'enfant.

Les infections restent la première cause de mortalité précoce.

Le traitement de toute infection grave doit comporter en urgence une antibiothérapie active notamment sur le pneumocoque et les bacilles à Gram négatif [25]. Toute fièvre (température ≥ 38°5 C ou frissons) doit faire envisager un risque d'infection bactérienne par un germe encapsulé (pneumocoque, *Haemophilus*) et des salmonelles mineures.

Ce risque infectieux, lié à l'asplénie fonctionnelle, est plus important chez le jeune enfant (< 5 ans) que chez le sujet adulte [26].

Deux voies infectieuses sont particulièrement fréquentes chez le sujet drépanocytaire adulte et doivent donc être systématiquement recherchées:

- infections urinaires (cystite récidivante, pyélonéphrite, etc);
- infections sur cathéters intraveineux (périphérique ou central).

Le cathéter veineux est une source fréquente d'infection nosocomiale (changement de voie d'abord périphérique tous les 3 jours) [11][26].

Le paludisme est également une piste à ne pas négliger en cas de complications infectieuses chez les patients qui effectuent un séjour en zone d'endémie, entre autre en raison du risque d'anémie aigüe.

La prophylaxie antipaludéenne doit être systématiquement prise lors d'un séjour en zone impaludée [26].

8.1.1.5. Accident vasculaire cérébral (AVC) drépanocytaire

Une forte incidence d'AVC drépanocytaire est observée entre 2 et 10 ans avec une recrudescence après 30 ans. L'AVC drépanocytaire concerne 10 à 15% des patients homozygotes [27].

Il faut noter que les processus physiopathologiques des sujets drépanocytaires sont différents de ceux de l'AVC d'origine athéromateuse.

Le traitement par thrombolyse n'est pas recommandé en raison du risque accru d'hémorragie lié à l'existence fréquente du réseau Moya Moya (néovascularisation fragile et grêle) et d'anévrysmes [26].

Parmi les principaux facteurs de risque drépanocytaire, on peut citer la présence d'antécédents d'AVC, d'AIT ou de STA, un taux basal d'hémoglobine diminué et un pourcentage élevé d'HbS [27].

En raison du risque accru de séquelles neurologiques et psychomotrices et de la mise en jeu du pronostic vital, elle est l'une des complications les plus graves de la drépanocytose.

Les principales lésions observées sont les suivantes [28]:

- Infarctus cérébral (lésion de type ischémique): 2/3 cas;
- Hémorragie intracrânienne : 1/3 des cas.

Le dépistage se fait dès l'enfance par la réalisation de doppler transcrânien permettant de détecter la présence d'une vasculopathie cérébrale (exemple : sténoses vasculaire) [26][28].

8.1.1.6. Ictère et teint jaune

La lyse des hématies drépanocytaires entraîne une libération excessive d'hémoglobine dans le sang. Une fois dégradée ces hémoglobines libres produisent de la bilirubine libre.

Celle-ci est responsable de la teinte jaune de la peau et des yeux ainsi que des urines foncées observées chez le sujet drépanocytaire.

Cette teinte jaune peut également être la cause d'un ictère à bilirubine conjugué avec une lithiase biliaire pigmentaire fréquente dans les cas d'anémie hémolytique comme chez le sujet drépanocytaire.

Outre la recherche systématique d'urines foncées, d'une peau et d'yeux jaunes, une surveillance biologique doit être obligatoirement réalisée.

8.1.2. Les complications chroniques

8.1.2.1. Complications rénales

La survenue d'une néphropathie chez les patients drépanocytaires homozygotes est fréquente, environ 40 % des patients âgés de 40 ans présentent une protéinurie et 5 à 18 % sont au stade d'insuffisance rénale [26].

La néphropathie drépanocytaire apparaît comme une complication fréquente, qui à long terme peut avoir des conséquences graves.

Le spectre des atteintes rénales est large. Il s'agit principalement d'une glomérulopathie.

Il peut également exister des tubulopathies avec des défauts de concentration et des défauts d'acidification des urines [26].

L'atteinte rénale est le plus souvent asymptomatique et silencieuse. Elle peut évoluer vers une insuffisance rénale terminale [26].

En raison de son caractère silencieux, l'atteinte rénale est systématiquement et précocement recherchée chez le patient drépanocytaire par les procédés de dépistages suivants [26]:

- Dépistage annuel de la protéinurie;
- Réalisation d'un test par bandelette urinaire (BU) au moins une fois par an, à distance d'une crise vaso-occlusive.

Il est important de signaler au sujet drépanocytaire le risque d'énurésie et d'hématurie [26].

8.1.2.2. Complications ophtalmologiques

Toutes les structures de l'œil peuvent être atteintes.

La rétinopathie est une complication fréquente qui concerne 64 % des homozygotes SS et 79% des hétérozygotes composites SC.

Elle débute par des phénomènes vaso-occlusifs en périphérie, il s'en suit l'apparition de zones rétiniennes non perfusées. Les atteintes sont symétriques, silencieuses, bilatérales et évoluent progressivement. Elles peuvent aller du décollement rétinien jusqu'à la cécité complète.

La prévention de cette pathologie silencieuse se fait par un examen ophtalmologique annuel.

8.1.2.3. Atteintes ostéo-articulaires

Elles sont les complications de nombreuses CVO osseuses ou articulaires. Chez l'adulte les os longs, les vertèbres, les côtes et le sternum sont les plus souvent touchés [26].

L'atteinte osseuse que l'on retrouve le plus chez l'adulte drépanocytaire (entre 15 et 40%) est l'Ostéonécrose Aseptique (ONA) épiphysaire ou Ostéonécrose Avasculaire, notamment l'ONA de la hanche (localisée au niveau de la tête fémorale).

L'ONA est due à une dégénérescence puis une disparition des cellules corticales et médullaires aboutissant à une trame osseuse déshabillée c'est à dire un décollement du cartilage.

Chez 85% des patients drépanocytaires, la mise en place d'une prothèse de la hanche s'avère nécessaire au bout de 5 ans [26].

La seconde grande complication ostéo-articulaire observée correspond aux infections ostéo-articulaires qui trouvent leurs sièges dans les micro-nécroses de l'os drépanocytaire. Cette complication nécessite une prise en charge hospitalière [26].

8.1.2.4. Atteintes cutanés drépanocytaires

Les ulcères cutanés sont souvent invalidants, rebelles au traitement et récidivants.

Ils sont le plus souvent situés aux membres inférieurs, dans la région péri-malléolaire [26].

8.1.2.5. Hémochromatose post-transfusionnelle

La surcharge martiale est liée au traitement de l'anémie de patients drépanocytaires par transfusion sanguine. Cette complication est rarement rencontrée en raison de l'utilisation précoce de chélateur du fer comme la déférasirox (EXJADE®).

8.2. Symptomatologie du trait drépanocytaire

Comme nous l'avons vu plus tôt dans ce manuscrit, le trait drépanocytaire fait référence aux sujets hétérozygotes AS. Ils sont porteurs sains, de plus un couple hétérozygote AS a une chance sur quatre de transmettre la forme homozygote SS à leur descendance.

De manière générale, les hétérozygotes AS sont dits asymptomatiques car le génotype AS n'affectent ni la morbidité, ni la mortalité.

Cependant de récentes publications ont rapporté la survenue de rares cas de d'infarctus spléniques, de rhabdomyolyses, de morts subites dans des cas d'exercices physiques en conditions extrêmes (chez des sportifs de haut niveau) ou en altitude [25].

Selon les dernières recommandations de l'HAS, les patients porteurs du trait drépanocytaire ne nécessitent pas de suivi médical particulier, mais il est nécessaire de leur faire prendre conscience du risque de transmission de la maladie, notamment en les orientant vers des conseils génétiques [25].

9. L'histoire naturelle de la maladie

Afin de mieux déterminer le rôle que pourra avoir le pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient drépanocytaire, intéressons-nous aux différentes étapes de la maladie tout au long de la vie du sujet drépanocytaire SS ou de l'hétérozygote composite de forme sévère.

Il existe une grande variabilité des manifestations cliniques, plus ou moins marquées en fonction de l'âge, des facteurs génétiques (concentration en d'HbF ou existence d'une thalassémie associée), ou des facteurs environnementaux.

L'histoire naturelle de la drépanocytose peut se diviser en 4 grandes parties:

AGE	SYMPTOMES
Période	- Hb F > Hb S
néonatale	- Sujet drépanocytaire asymptomatique en raison du facteur de l'Hb F
0 – 3 mois	(si > 5% de l'hémoglobine totale) [26].
Petite enfance	- Période de morbi-mortalité la plus importante en raison du risque
3 mois – 5 ans	infectieux très important (en particulier septicémie à pneumocoque
	mais aussi staphylocoque, Haemophilus et salmonelles.
	- L'ostéomyélite et les arthrites septiques sont les infections les plus
	redoutées.
	- Risque de crise d'anémie aigüe (épisodes de séquestration splénique
	et d'érythroblastopénie).
	- Apparitions des premières manifestations douloureuses : syndrome
	pieds mains et/ou CVO abdominale

Seconde enfance	-	CVO,	
5 - 18 ans	-	Apparition de STA,	
	-	Risque de survenue d'une vasculopathie cérébrale.	
L'âge adulte	-	Les complications aigües et chroniques,	
	-	Les complications anémiques et infectieuses passent au second plan	
		derrière les CVO (première cause d'hospitalisation) et les STA	
		(première cause de mortalité chez le jeune adulte).	

10. Des méthodes diagnostiques au conseil génétique

10.1. Diagnostic de la maladie

Le diagnostic repose sur l'étude de l'hémoglobine et plus particulièrement sur la recherche de l'hémoglobine S. Cette étude doit être pratiquée à distance d'une transfusion (3 mois) et selon les recommandations de la Société Française de Biologie Clinique (SFBC).

L'étude de l'hémoglobine repose sur 4 techniques de diagnostic [26]:

L'isoélectrofocalisation est la méthode de référence dans l'étude de l'hémoglobine. Elle repose sur une séparation des hémoglobines de migration identique et pH isoélectriques différents avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité.

Elle permet de mettre en évidence les formes homozygotes, des formes hétérozygotes de la maladie.

- Une électrophorèse en citrate d'agar à pH acide s'avère indispensable pour confirmer la présence d'une hémoglobine anormale ou un résultat considéré comme suspect sur un prélèvement.
- Le test de solubilité sur sang total ou Test d'ITANO, met en évidence in vitro la polymérisation de l'HbS (par action d'hydrosulfite de sodium précipitation de l'HbS dans une solution de phosphate 2,24 M)[26].
- La quantification des différentes fractions de l'Hb se fait par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)[26].

Le diagnostic d'un homozygote SS est confirmé lorsqu'on retrouve une majorité d'HbS. Si le taux d'HbS est inférieur à 30%, alors il s'agira d'un sujet drépanocytaire AS.

Cette étude de l'hémoglobine confirme l'absence d'HbA (sauf chez les patients S β + thalassémiques), la présence d'HbS et/ou d'HbC, et indique la proportion d'HbA2 et d'HbF.

La réalisation d'une numération de la fonction sanguine (NFS) et d'un bilan martial doit être effectuée afin d'interpréter les résultats. En effet la connaissance du taux basal d'hémoglobine est indispensable pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'une aggravation de l'anémie. Chez le sujet drépanocytaire SS, l'anémie est normochrome normocytaire et le taux moyen d'Hb varie entre 7 et 9 g/dl. [25]

Le frottis sanguin révèlera quant à lui; la présence ou non d'hématies falciformes (hématies allongés en forme de faucille ou de croissant).

10.2. Diagnostic néonatal

En France, seuls les DOM ont généralisé le dépistage de la drépanocytose à l'ensemble des nouveau-nés.

En métropole, le dépistage anténatal est apparu en 1995 et a été généralisé à l'ensemble du territoire en 2000, toutefois il ne concerne que les nouveau-nés dont les parents sont originaires de régions à risque. On parle de dépistage ciblé [1][30].

Bien qu'elle soit la première maladie génétique en France, la drépanocytose reste une maladie rare à l'échelle du territoire national.

Après un audit auprès des experts médicaux de la drépanocytose, des représentants de l'Association Française du Dépistage et de la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) en charge de la gestion des dépistages néonataux, des experts en sciences humaines et sociales ainsi que des représentants d'associations de patients, «la HAS souligne dans son avis qu'il n'y a pas d'éléments permettant de justifier la pertinence d'une stratégie de dépistage néonatal systématique de la drépanocytose en France métropolitaine.»[26]

Dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire (juillet 2012), l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) propose comme critères de ciblage des nouveau-nés à risque de SDM l'origine géographique des populations concernées par la drépanocytose (régions à risque) [31].

Parmi les régions à risque, on retrouve :

- les départements français d'outre-mer : Antilles, Guyane, la Réunion, Mayotte;
- tous les pays d'Afrique subsaharienne et le Cap-Vert;

- l'Amérique du Sud (Brésil), l'Amérique du Nord (Afro-américains);
- l'Inde, l'Océan Indien, Madagascar, l'Île Maurice, les Comores;
- l'Afrique du Nord: Algérie, Tunisie, Maroc;
- le pourtour méditerranéen: Italie du Sud, Sicile, Grèce, Turquie;
- le Moyen-Orient: Liban, Syrie, Arabie Saoudite, Yémen, Oman.

Pour que les nouveau-nés soient dépistés en métropole [31]:

- 1. les deux parents doivent être originaires d'une des régions à risque citées ci-dessus.
- 2. un seul des deux parents doit être originaire d'une de ces régions à risque si le deuxième n'est pas connu.
- 3. s'il existe des antécédents de syndrome drépanocytaire majeur dans la famille.
- 4. s'il existe un doute pour les critères 1, 2, 3.

Ce dépistage néonatal est réalisé dans le cadre du dépistage de maladies rares, parmi lesquels on retrouve la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la drépanocytose et la mucoviscidose [33].

Un prélèvement sanguin est réalisé au talon du nouveau-né à partir de la 72^e heure de vie [30].

L'intérêt de dépister la drépanocytose dès la naissance est de différencier les sujets atteints du syndrome drépanocytaire de ceux porteur du trait drépanocytaire, mais aussi d'entreprendre une enquête familiale à partir des enfants malades et des parents transmetteurs du gène muté [30].

Cette enquête permettra d'offrir toutes les informations nécessaires aux patients ainsi qu'aux parents notamment lors de nouveaux projets familiaux.

Ce diagnostic précoce permet également de prévenir les complications aiguës et chroniques telles que les crises d'anémie, les phénomènes vaso-occlusifs mais aussi les complications infectieuses (antibioprophylaxie quotidienne et vaccinations). Il aura également pour objectif d'améliorer la qualité de vie sociale.

Par ailleurs, il permet de mettre en place une éducation thérapeutique précoce pour l'entourage du sujet malade afin de leur permettre de reconnaître la symptomatologie à risque et d'être capable d'assurer une prise en charge efficace en cas apparition de cette dernière [31].

10.3. Diagnostic prénatal et conseil génétique

Un conseil génétique est une consultation personnalisée qui a lieu en binôme avec un médecin spécialiste de la drépanocytose et un psychologue. Ce conseil est utile et doit être proposé aux couples à risque d'avoir un enfant atteint d'une forme sévère de drépanocytose. Son objectif étant de donner aux parents toutes les informations afin de leur permettre d'exercer un choix éclairé et le cas échéant, de recourir au diagnostic prénatal.

Les parents qui le souhaitent peuvent demander une interruption de grossesse (interruption médicale de grossesse) à l'issu du diagnostic prénatal.

Le diagnostic prénatal est un dépistage ciblé proposé à un couple ayant déjà eu un enfant atteint de drépanocytose ou si les parents se savent porteurs de l'anomalie génétique (AS) ou sont atteints d'un SDM (HbS, HbC), ainsi qu'aux parents originaires d'une des régions à risque citées ci-dessus.

Le but du diagnostic prénatal est de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître est porteur ou non du ou des gènes mutés de la drépanocytose.

Il consiste à rechercher la mutation βS codon 6 (GAG > GTG) par séquence de l'ADN fœtal notamment par la méthode PCR (Polymérase Chain Reaction) et mais aussi celles responsables des autres variantes de l'Hb en étudiant la séquence ADN du fœtus grâce à un prélèvement fait au niveau du futur placenta (choriocentèse) ou du liquide amniotique (amniocentèse) en début de grossesse [51].

Le diagnostic est généralement pratiqué entre la 10^e et la 12^e semaine d'aménorrhée (choriocentèse) ou lors de la 16^e semaine d'aménorrhée (amniocentèse).

La choriocentèse consiste en un prélèvement à travers la paroi abdominale de petits fragments de placenta (appelé trophoblaste au premier trimestre de la grossesse), génétiquement identique au fœtus [51].

L'amniocentèse consiste à prélever du liquide amniotique en introduisant une aiguille dans la cavité amniotique, à travers la paroi abdominale maternelle et l'utérus [51].

Chez les patients présentant une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic, c'est le cas des parents ayants déjà eu un enfant drépanocytaire ou d'un couple porteur sain, le recours au diagnostic préimplantatoire (DPI) peut être envisagé [51].

La méthode du DPI consiste à rechercher et isoler des embryons qui n'ont pas l'anomalie génétique responsable de la maladie, afin de les implanter dans l'utérus par fécondation artificielle.

Elle évite ainsi aux parents d'avoir recours à un diagnostic prénatal, suivi éventuellement d'une interruption médicale de grossesse [1].

PARTIE II – TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

1. Traitement prophylactique et prise en charge des complications aigües

A l'heure actuelle la prise en charge thérapeutique de la drépanocytose vise à limiter e aigüe t à prévenir les complications aigües et chroniques de la maladie.

A ce jour, aucun traitement curatif de la maladie n'est commercialisé.

Selon les dernières recommandations de la HAS, la prise en charge thérapeutique repose sur l'amélioration de la longévité et de la qualité de vie des patients [26].

Cette prise en charge débutera dès le moment où le diagnostic est annoncé aux parents à la suite du dépistage néonatal. La première consultation a lieu à l'âge de 2 mois [1].

Dès l'annonce du diagnostic au patient ou aux parents, le traitement prophylactique doit être mis en place.

1.1. Prévenir le risque infectieux

La prévention du risque infectieux repose sur une :

antibioprophylaxie: une antibioprophylaxie antipneumococcique par pénicilline V (DCI: phénoxyméthylpénicilline, spécialité: ORACILLINE®) est recommandée chez l'enfant atteint de drépanocytose SS, SC et Sbeta.

Elle est initiée à partir de 2 mois jusqu'au moins l'âge de 5 ans à la posologie de 100000UI/kg par jour jusqu'à 10kg, et de 50000UI/kg par jour au-delà de 10kg sans dépasser 2 millions d'UI par jour, en deux prises [2][26][33].

A l'âge adulte cette antibioprophylaxie est stoppée, on privilégiera l'antibiothérapie probabiliste.

En cas de fièvre >38.5°C, une antibiothérapie probabiliste avec des C3G (céphalosporines de 3° génération) sera instituée: céfotaxime ou ceftriaxone à l'hôpital, amoxicilline +/- acide clavulanique en ambulatoire [2][26][33].

Pour rappel, une **antibiothérapie probabiliste** doit être débutée devant toute suspicion d'infection sans attendre les résultats des cultures bactériologiques. Elle fera appel à différents antibiotiques selon les modalités de traitement (traitement à l'hôpital ou en ambulatoire).

o prophylaxie vaccinale [2] [26] [33]:

Le suivi de la protection vaccinale prévue dans le calendrier vaccinal à savoir Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite, *Haemophylus influenzae*, Coqueluche, ainsi que R.O.R (Rubéole, Oreillon, Rougeole) doit être scrupuleusement suivi.

Des vaccinations supplémentaires doivent également être réalisées chez l'enfant diagnostiqué drépanocytaire:

- le pneumocoque (responsable de pneumonies, de septicémies et de méningites), vaccin polyosidique 23 valent (Polyo 23[®]) tous les 5 ans.
- le méningocoque (responsable de méningites), vaccin conjugué avec les souches ACW 135 (Menveo®)
- le virus de la grippe, tous les ans.
- l'hépatite B

En cas de voyage en zone endémique, les préventions contre l'hépatite A (dès 1an) et contre la typhoïde (dès 2 ans) sont recommandées.

Il est important de faire les rappels réguliers, aux dates prévues, pour que la protection vaccinale soit efficace.

1.2. La prise en charge des crises douloureuses ou CVO

Bien que les crises douloureuses soient la première cause de consultation et d'hospitalisation, lorsqu'une crise débute le patient averti ou son entourage peut la prendre en charge à domicile avec des médicaments antalgiques de palier I ou II. Il s'agit généralement de paracétamol en monothérapie ou associé à l'ibuprofène et/ou la codéine (sauf contre-indication) [26][33].

S'il n'y a aucune amélioration et que la douleur ne cède pas aux antalgiques classe I ou II ou si la crise est d'emblée très intense, une prise en charge hospitalière s'avèrera nécessaire avec utilisation de dérivés opioïdes (nalbuphine) ou de morphine [26] [33].

En cas de douleurs abdominales, il est préférable d'éviter la prise d'ibuprofène (AINS) pour limiter le risque hémorragique, et de privilégier plutôt le phloroglucinol en lyophilisat oral et/ou le tiémonium [33].

En concomitance avec le traitement médicamenteux, des mesures simples doivent être prises pour apaiser le malade en cas de crise [26] [33]:

- repos au chaud dans un lieu calme
- hydration intensive: 2 à 3 litres d'eau et 0.5 litre d'eau de Vichy (eau alcaline) par jour pour limiter l'acidose. Il faut également éviter les sodas, afin d'éviter la survenue d'une CVO.

La prise quotidienne d'acide folique (SPECIAFOLDINE®) à 5 mg par jour [hors AMM], dont le sujet drépanocytaire est souvent carencé, participe au maintien de l'hématopoïèse. Par conséquent, elle permet de limiter le risque d'anémie aigüe.

2. Traitement de fond ou traitement des complications chroniques

Parmi les traitements de fond, nous allons retrouver ceux qui permettent de traiter l'anémie sévère (transfusion sanguine) ainsi que ceux qui permettent de diminuer les taux d'HbS (hydroxycarbamide et échanges transfusionnels).

2.1. Transfusion sanguine et échanges transfusionnels

L'intérêt de la transfusion sanguine dans le cadre de la prise en charge de la drépanocytose est de diminuer la proportion d'hématies drépanocytaires aux profit d'hématies normales, provenant de donneurs sains, mais aussi de corriger une anémie aigüe [26][34].

Elle se fait par l'apport de culots phénotypés, elle reste le traitement essentiel des complications aigües vaso-occlusives ou infectieuses graves [26].

Il existe 2 types de transfusions :

<u>- la transfusion simple</u>: recommandée dans la prise en charge d'une anémie aigüe avec une baisse de 20% du taux d'Hb basale.

La transition simple est aussi utilisée dans les cas d'une crise douloureuse hyperalgique résistante à la morphine ou de STA avec un taux d'hémoglobine <9 g/dl, s'il n'existe pas de défaillance viscérale associé [33][34].

Elle est généralement associée à la prescription de l'hydroxycarbamide (SIKLOS®).

Ce type de transfusion aura l'inconvénient d'induire une surcharge martiale et d'augmenter la viscosité sanguine (lié à l'augmentation du nombre d'hémoglobine). On lui préfèrera l'échange transfusionnel.

Les hémochromatoses post-transfusionnels sont traités par des chélateur du fer comme la déférasirox (EXJADE®), déferoxamine (DESFERAL®) ou la défériprone (FERRIPROX®).

- l'échange transfusionnel ponctuel ou programme transfusionnel: recommandé dans tous les cas où l'on souhaite obtenir un taux d'HbS < 30%. Par exemple la CVO ne répondant à la morphine, le STA, ou le priapisme aigu.

Elle se fait sous la forme de saignée qui permet d'obtenir une diminution des globules rouges drépanocytaires, contrôlé biologiquement par l'abaissement des HbS.

Elle peut se faire au **long cours** pour limiter les récidives d'AVC.

Elle est également recommandé en cas d'échec de l'hydroxycarmabide (si récidive d'un STA ou de CVO chez un sujet observant) [33][34].

La transfusion simple ou de l'échange transfusionnel sont inappropriées et contre-indications dans les cas suivants:

- Anémie chronique stable : la plupart des patients drépanocytaires ont une anémie chronique asymptomatique (Hb habituellement entre 7 et 9g/dl) et n'ont pas besoin de transfusion sanguine pour améliorer le transport d'oxygène,
- Crises douloureuses non compliquées,
- Infections non compliquées,
- Petite chirurgie ne nécessitant pas d'anesthésie générale prolongée,
- ONA de la hanche ou de l'épaule.

2.2. Les traitements de fond médicamenteux : SIKLOS® (hydroxycarbamide)

L'hydroxycarbamide est le premier médicament ayant eu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre du traitement de la drépanocytose. Son autorisation de mise sur le marché date du 02/07/2007 [35].

Indications

Il possède une AMM et est indiqué dans la prévention des CVO douloureuses récurrentes, y compris celles du STA, chez l'adulte et l'enfant (>2 ans) souffrant de drépanocytose symptomatique [35].

Selon la HAS, il n'est recommandé que dans les formes sévères à partir de trois hospitalisations pour CVO par an et / ou plus d'un épisode de STA grave ou récidivant avec un retentissement sur la qualité de vie [35].

Posologie

Après une dose initiale de 15 mg/kg par jour, la dose habituelle est comprise entre 15 et 30 mg/kg par jour. Elle est maintenue aussi longtemps qu'une réponse clinique ou hématologique (augmentation de l'hémoglobine fœtale, du volume globulaire moyen) est obtenue.

En cas de non-réponse (absence de diminution de la fréquence des crises ou réapparition des crises), la dose peut être augmentée par palier de 2.5 à 5mg/kg par jour sans dépasser une dose maximale de 35 mg/kg par jour sous étroite surveillance hématologique.

L'absence de réponse après trois à six mois de traitement conduit à l'arrêt définitif de l'hydroxycarbamide.

La durée du traitement repose sur l'état clinique et hématologique du patient.

Mode d'action:

L'hydroxycarbamide (ou hydroxyurée) analogue de l'urée possède des propriétés antinéoplasiques et entraîne une inhibition immédiate de la synthèse de l'ADN par son action d'inhibiteur de la ribonucléotide réductase.

L'effet cytoréducteur de l'hydroxycarbamide, en particulier la diminution des neutrophiles, représentait le facteur ayant la plus forte corrélation avec la réduction de la fréquence des crises.

Un des mécanismes d'action de l'hydroxycarbamide est l'augmentation des concentrations d'hémoglobine fœtale (HbF) chez les patients atteints de drépanocytose. L'HbF,, en s'intégrant entre 2 molécules d'HbS, empêche la polymérisation et bloque par conséquent le processus de falciformation des hématies. [35]

Parmi les autres effets pharmacologiques de l'hydroxycarbamide susceptibles de contribuer à ses effets bénéfiques dans la drépanocytose, on compte l'augmentation de la teneur en eau des hématies, l'augmentation de la déformabilité des drépanocytes et l'altération de l'adhésion des globules rouges à l'endothélium.

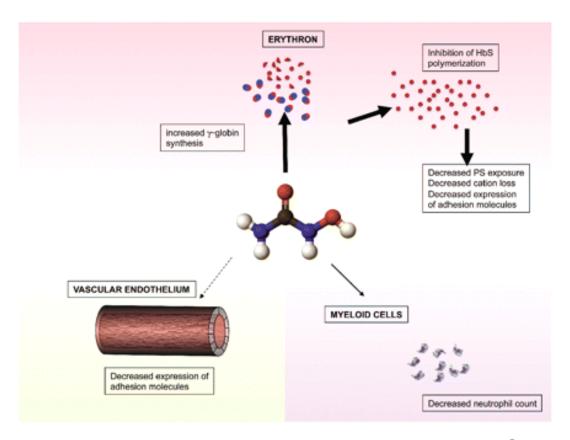


Figure 13: Représentation des principaux mécanismes d'action du SIKLOS® [52]

L'ensemble de ces mécanismes d'action permet un avantage thérapeutique dans la prévention de la vaso-occlusion et de la vasculopathie.

Effets indésirables:

L'effet indésirable le plus fréquent est la myélosuppression, dose-dépendante et réversible après ajustement posologique. Elle est liée à son mode d'action.

Les autres effets indésirables remarquables sont:

- les réactions cutanées (par exemple pigmentation buccale, unguéale et cutanée),
- la mucite buccale,
- l'ulcère de jambe,
- l'azoospermie et l'oligospermie réversible,
- les céphalées,
- l'infection à Parvovirus B19

De plus l'hydroxycarbamide est génotoxique et carcinogène (leucémie secondaire) [35].

Interactions médicamenteuses:

Aucune étude d'interaction particulière n'a été réalisée avec l'hydroxycarbamide.

Cependant il est déconseillé d'associer le SIKLOS® avec d'autres médicaments hépatotoxiques notamment les antirétroviraux comme la didanosine associée à la stavudine.

L'association avec d'autres médicaments myélosuppresseurs est également à proscrire du fait du risque de majoration de la dépression médullaire.

L'utilisation d'hydroxycarbamide avec un vaccin à virus vivant peut potentialiser la réplication du virus vaccinal avec une majoration des effets secondaires du vaccin et un risque d'infections sévères.

Cadre réglementaire:

Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes en hématologie, en pédiatrie ou en médecine interne.

Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement [35]

Surdosage

- Rougeur de la peau ;
- Douleur (douleur au toucher) et gonflement des paumes des mains et de la plante des pieds qui pèlent également;
- Forte pigmentation de la peau (changements de coloration);
- Irritation ou enflure de la bouche.

Le traitement du surdosage repose sur un lavage de l'estomac suivi d'un traitement symptomatique et d'un contrôle de la fonction médullaire.

2.3. Transplantations de cellules-souches hématopoïétiques (greffe de moelle osseuse)

L'allogreffe géno-identique de cellules souches hématopoïétiques (issues de la moelle osseuse) est une technique de transplantation réservée aux formes graves de la drépanocytose [27]:

- 1. des CVO et / ou des STA sévères malgré la mise en route d'un traitement bien conduit par hydroxycarbamide,
- 2. une vasculopathie cérébrale même asymptomatique.

L'intérêt de cette greffe repose sur le fait que les cellules souches de la moelle du patient soient détruites et soient remplacées par celles d'un donneur sain compatible, souvent issu de la fratrie [1].

Elle est à ce jour la seule alternative thérapeutique curatrice qui peut être proposée aux patients.

Cependant, on ne trouve pas de donneur compatible pour tous les patients [1].

Lorsqu'elle est réalisée durant l'enfance à partir d'un donneur HLA identique de la fratrie non drépanocytaire, le taux de réussite est 95% [27].

Les échecs sont liés au rejet du greffon (2%), et au rejet avec retour à la maladie antérieur (3%) [34].

Pour pallier à ces rejets ou à l'absence de donneur HLA compatible, de nouvelles thérapies sont en train d'être développées.

2.4 Thérapie génique

2.4.1 Définition : les grands principes de la thérapie génique

La thérapie génique est une technologie médicale utilisée depuis une vingtaine d'année en France, dans laquelle l'ADN est utilisé directement comme un produit pharmaceutique.

Elle consiste toujours à modifier génétiquement les cellules du patient, *ex vivo* (greffe de cellules génétiquement modifiées), ou *in vivo* (injection directe), de façon pérenne ou transitoire [48].

Dans cette technique, des transgènes thérapeutiques sont transférés dans les cellules souches hématopoïétiques ou des cellules sanguines d'un patient, modifiées *in vivo* ou *ex vivo* dans le but de prévenir, de traiter ou de guérir une maladie.

Dans la majorité des cas, le transfert du nouveau gène thérapeutique au sein des cellules nécessite un transporteur (vecteur) pour délivrer le gène aux cellules: il peut être d'origine virale (issu d'un virus dont on a préalablement retiré les facteurs de virulence) ou non (comme les liposomes, sortes de « sphères » de nature phospholipidique qui renferment le matériel génétique à transférer) [50].

La difficulté majeure dans le transfert de gène est d'obtenir une efficacité satisfaisante.

L'avantage de cette approche est de modifier une population de cellules bien précise, sans risque de voir le vecteur pénétrer dans des organes non ciblés [48].

LES DEUX VOIES DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE IN VIVO Injection directe EX VIVO Greffe de cellules génétiquement modifiées Prélèvement de cellules malades Rétrovirus contenant le gène à transférer Liposomes Organ Culture ex vivo Injection intrapéritonéale, Infection des cellules en culture Réintroduction des cellules nodifiées chez Deux approches existent : soit iniecter directement le matériel génétique fonctionnel (solution d'ADN nu, liposomes, ou vecteur viral) soit le multiplier d'abord en laboratoire dans des cellules mutées de l'organisme.

Figure 14: Schéma des deux voies possibles de la thérapie génique [49]

2.4.2. Quelques pistes dans le traitement de la drépanocytose

Les espoirs de guérison se fondent aujourd'hui sur la thérapie génique.

Le but de cette technique prometteuse est de "greffer" un gène sain de la β-globine dans les cellules souches hématopoïétiques des drépanocytaires via un vecteur viral issu du VIH rendu inoffensif (LentiGlobin).

Des chercheurs de l'hôpital Necker Enfant Malade (Le Pr Philippe LEBOULCH et Yves BEUZARD et le Pr Marina CAVAZZANA) ont appliqué ce type de thérapie à deux patients, l'un souffrant de drépanocytose et l'autre souffrant de β-thalassémie, une maladie proche de la drépanocytose touchant aussi l'hémoglobine.

Les premiers résultats après la greffe réalisée il y a 15 mois sur un enfant de 13 ans ont été publiés dans le New England Journal of Medicine, «confirment l'efficacité de cette thérapie d'avenir».

«Il va bien, il n'a plus besoin de transfusion mensuelle, de médicaments anti-douleurs, ni d'hospitalisation» rapporte le Pr Marina CAVAZZANA.

2.5 Perspectives

2.5.1 Thérapie Vasculaire par Stimulation Electrique (TVSE®)

Parmi les perspectives de prise en charge de la CVO, on peut citer le cas de l'entreprise DIAVEIN qui a élaborée une thérapie vasculaire par stimulation électrique (TVSE®). Elle est administrée en apposant des électrodes, directement sur la peau, délivrant un courant électrique basse tension qui conduit à l'activation des cellules des systèmes vasculaire et lymphatique.

Cette activation entraîne cinq réactions physiologiques cliniquement démontrées que sont [68]:

- la dilatation des vaisseaux,
- l'accélération de la vitesse de circulation du sang,
- l'augmentation du tonus vasculaire,
- l'accélération de la circulation lymphatique,
- l'action anti-agrégante et fibrinolytique (fluidification du sang).

Cet appareil a été mis au point il y a plus d'une trentaine d'année, son utilisation est restée confinée à quelques centaines de thérapeutes majoritairement des kinésithérapeutes qui l'utilisent pour la rééducation.

Une étude vient d'être réalisée à l'hôpital St-Camille de Ouagadougou (BURKINA-FASO) sur 27 malades de la drépanocytose en crise vaso-occlusive. Elle a montré qu'une stimulation vasculaire par courant électrique permet de dilater les vaisseaux sanguins et permet de diminuer la douleur en quelques heures.

Bien que ce traitement ne soit pas curatif, il pourrait permettre de soulager les patients en début de vie et d'améliorer ainsi leur qualité de vie.

Une poursuite des études cliniques en Afrique et en France est actuellement envisagée par le fabricant DIAVEIN, afin d'étudier les bénéfices à long terme de ces stimulations électriques, notamment sur les autres symptômes de la maladie.

PARTIE III – PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE DU PATIENT DREPANOCYTAIRE DANS LE CADRE DE LA LOI HPST

1. Les missions du pharmacien d'officine dans le cadre de la loi HPST

1.1. Loi HPST (Hôpital, Patients Santé, Territoire)

Promulguée le 21 juillet 2009 et paru au Journal Officiel (JO) le 22 juillet 2009, ce texte de loi vise à réorganiser et à moderniser l'ensemble du système de santé français.

Cette loi est souvent décrite comme ambitieuse par le fait qu'elle « modifie en profondeur l'ensemble de notre système de santé, car elle touche à la modernisation des établissements de santé, à l'accès de tous à des soins de qualité, à la prévention et à la santé publique, comme à l'organisation territoriale du système de santé... » (Roselyne Bachelot).

Cette loi comprend quatre axes essentiels portants respectivement sur :

- 1. la réorganisation et la modernisation des établissements de santé,
- 2. la répartition des médecins et l'accès aux soins de villes,
- 3. les mesures de santé publique et la prévention,
- 4. l'organisation territoriale du système de santé, notamment par la création des Agences régionales de santé (ARS) chargées de coordonner dans un cadre territorial l'ensemble des politiques de santé (hôpital, médecine de ville, santé publique et prévention) [57].
- Plusieurs titres concernent le pharmacien d'officine :

Le 2^e axe précise son rôle et la coopération entre les professionnels de santé,

Le 3° axe vise la prévention des maladies chroniques et des cancers grâce à l'éducation thérapeutique des patients par les professionnels de santé,

Le 4^e axe explique la création des Agences Régionales de Santé (ARS). Elle est responsable du pilotage du système de santé régional.

Intéressons-nous au titre II de la loi HPST qui redéfinit la profession de pharmacien d'officine et lui attribue ses nouvelles missions, ainsi qu'au titre III qui aborde le sujet de l'éducation thérapeutique du patient (ETP).

1.2. Article 38 de la loi HPST – Les nouvelles missions du pharmacien

Suite à la promulgation de la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et territoires) de nouvelles missions ont été attribuées aux pharmaciens d'officine, élargissant ainsi son champ d'action et faisant de lui un acteur de premier plan dans la coordination des soins.

Elles sont énoncées dans l'article 38 de la loi HPST [55]:

« Art.L. 5125-1-1 A

Dans les conditions définies par le présent code, les pharmaciens d'officine:

- 1° Contribuent aux soins de premier recours définis à l'article L. 1411-11;
- 2° Participent à la coopération entre professionnels de santé;
- 3° Participent à la mission de service public de la permanence des soins;
- **4°** Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé:
- **5°** Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L. 1161-1 à L. 1161-5;
- **6°** Peuvent assurer la fonction de pharmacien réfèrent pour un établissement mentionné au 6° du I de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles ayant souscrit la convention pluriannuelle visée au I de l'article L. 313- 12 du même code qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur;
- 7° Peuvent, dans le cadre des coopérations prévues par l'article L. 4011-1 du présent code, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médications destinés à en optimiser les effets;
- **8°** Peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.» [51]

Ces nouvelles mesures témoignent clairement de la volonté des services publics de replacer le pharmacien comme acteur majeur du parcours de santé du patient et notamment des personnes atteintes de pathologiques chroniques, afin d'améliorer la prise en charge globale.

Tâchons d'expliciter les mesures de cette loi et de voir comment nous pouvons appliquer ces mesures au modèle officinal afin d'étudier dans un second temps la façon dont nous pourrons les appliquer au cas du patient drépanocytaire.

1.2.1. Les soins de premiers recours

Le concept de soins de premiers recours est défini dans l'article 36 de cette même loi HPST:

- La prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des patients ;
- La dispensation et l'administration des médicaments, produits et dispositifs médicaux, ainsi que le conseil pharmaceutique ;
- L'orientation dans le système de soins et le secteur médico-social ;
- L'éducation pour la santé.

Le pharmacien d'officine est au cœur de cette contribution aux soins de premiers secours notamment grâce à:

- sa proximité géographique et au maillage territoire, ce qui en fait un interlocuteur privilégié du patient,
- son accessibilité facile et rapide de jour comme de nuit sans consultation, notamment par le biais du service de garde de nuit et jours fériés. Le pharmacien répond de surcroît à la mission de service public de **permanence des soins** telle que mentionnée dans l'alinéa 3 de l'article 38 de la loi HPST.
- la participation à des campagnes de dépistage (réalisation de test de glycémie par capillarité (diabète), mesure de la pression artérielle (hypertension artérielle), délivrance de tests de grossesse, délivrance de test rapide d'orientation diagnostique de l'infection du VIH à domicile (Autotest VIH®).

Naturellement, à l'issu de ces dépistages, le pharmacien d'officine **oriente des patients dans** le système de soins ou le système médico-social adapté. Par ce biais, on peut illustrer un modèle de coopération entre professionnels de santé comme mentionné dans l'alinéa 2 de l'article 38 de la loi HPST [56].

1.2.2. Les actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé Le pharmacien participe aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé grâce à son rôle de premier plan dans la pharmacovigilance.

Il recueille et déclare au centre régional de pharmacovigilance toutes les informations sur les effets secondaires d'un médicament, notifiés ou non dans le RCP, mais aussi les cas de surdosage, de mésusage, d'abus de médicaments, ou d'erreurs médicamenteuses.

Il participe également à la matériovigilance, à la cosmétovigilance, aux enquêtes épidémiologiques ainsi qu'aux campagnes sanitaires (exemple: vaccination contre la grippe).

1.2.3. L'éducation thérapeutique du patient (ETP)

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

S'inscrivant désormais officiellement dans le parcours de soin du patient, l'éducation thérapeutique du patient est le fer de lance des nouvelles missions de l'officinal.

Elle aura pour objectif d'aider les patients à mieux gérer leurs pathologies chroniques.

« Elle comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage de la gestion de la maladie et de soutien psychosocial.

Elle a pour but d'aider les patients (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer avec les soignants, et à maintenir ou améliorer leur qualité de vie.»

L'objectif étant que les patients deviennent acteurs de leur santé et de les impliquer dans une démarche qui prend en compte toutes les spécificités de leur maladie, leurs conditions de vie et leurs situations personnelles.

Le pharmacien a également pour mission la réalisation d'entretiens pharmaceutiques pour les patients souffrants de pathologiques chroniques. Cela implique officiellement l'officinal dans la prise en thérapeutique personnalisée du patient, dont il était exclu jusque là.

Ces entretiens ont pour rôle, d'après l'article 10 de la convention nationale [55][57]:

- « de renforcer les rôles de conseil, d'éducation thérapeutique et de prévention du pharmacien auprès des patients,
- de la valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament,
- d'évaluer la connaissance par le patient de son traitement, de rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement,
- d'évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement.»

Ces nouvelles mesures témoignent clairement de la volonté des services publics de replacer le pharmacien comme acteur majeur du parcours de santé du patient et notamment des personnes atteintes de pathologiques chroniques.

2. Applications des nouvelles missions du pharmacien dans le cadre de la prise en charge du patient drépanocytaire

2.1. Participation à l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage

2.1.1. Prévenir des facteurs de risque de la crise douloureuse [26] [34]

L'éducation thérapeutique des patients et de leurs entourages (parents, fratrie,...) est essentielle. Elle fait partie intégrante du parcours de soins du patient.

Le pharmacien, par sa proximité avec le patient, a pour mission de rappeler et de vérifier la bonne compréhension des facteurs favorisant les CVO douloureuses.

Par ce biais, le pharmacien d'officine agit directement sur le maintien et la qualité de vie du patient [56].

Parmi les facteurs favorisants les CVO douloureuses, on retrouve:

- l'hypoxie [26][34]

Il s'agit du manque d'oxygène que l'on observe notamment lors d'efforts physiques intensifs (sportifs) ou en condition extrême (comme l'altitude à partir de 1500 mètres). Une activité physique peut être pratiquée mais de façon modérée et adaptée.

Les pratiques sportives telles que la plongée, l'alpinisme (>1500 mètres d'altitude), l'apnée sont à proscrire.

Il ne faut pas non plus négliger les gestes de la vie courante, en effet le simple port de vêtements trop serrés est un facteur favorisant la survenue d'une CVO.

Les causes de ronflement sont à prendre en charge très rapidement.

- la déshydratation [26] [34]

C'est un facteur favorisant et aggravant les CVO.

Il faut donc insister auprès des patients ainsi qu'auprès de leur entourage sur la nécessité de boire entre 2 et 3 litre d'eau par jour.

La quantité est à augmenter selon l'effort fourni: l'activité physique, la chaleur ambiante, l'importance de la sudation, les vols long-courriers, ou lors d'épisodes de diarrhée ou de vomissement.

L'eau du robinet est suffisante pour assurer les besoins hydriques du patient drépanocytaire.

Les sodas sont à déconseiller mais la consommation de jus de fruits est autorisée.

Au cours d'une crise, à domicile ou en hospitalisation, l'utilisation d'eau alcaline et à forte teneur en sel est conseillée (Vichy 0,5 à 1L/jour) pour lutter contre l'acidose, sauf en cas d'hypertension artérielle. [26]

En revanche ce n'est pas une eau à conseiller au long-cours, excepté pour les patients ayant une acidose métabolique chronique par tubulopathie, en raison d'une teneur en sel trop élevée et d'une teneur en calcium insuffisante. L'objectif étant de garder les urines les plus claires possibles.

- le refroidissement (par exemple les bains d'eau froide)
- la fièvre,
- le stress,
- la prise d'excitants, d'alcool, de tabac, ou de drogues illicites.

2.1.2. Prise en charge initiale de la crise douloureuse à domicile [34] [37]

- L'importance d'une observance scrupuleuse de l'antibioprophylaxie nécessaire pour la maîtrise du risque infectieux;
- Le patient doit toujours avoir des antalgiques à domicile (palier I ou II);
- Se mettre au calme et au chaud;
- Boire 1.5 L à 2 L d'eau de Vichy;
- Si les manifestations douloureuses ne cessent pas malgré toutes ces consignes, ou si les douleurs sont violentes d'emblées; le patient doit être formé pour aller directement aux urgences.

2.1.3. Savoir repérer les signes d'alertes de la maladie [34] [37]

Le pharmacien doit également veiller à ce que le patient et son entourage sachent bien repérer les signes d'alerte conduisant à une consultation médicale en urgence:

- la fièvre (>38.5°C) qui doit systématiquement entraîner la recherche d'une infection bactérienne.

Le pharmacien doit vérifier que le patient dispose d'un thermomètre en état de marche à son domicile.

Dans la négative, il conseillera au patient l'achat d'un thermomètre digital (électronique) ou d'un thermomètre auriculaire (ou infrarouge). En raison d'un manque de précision, le thermomètre frontal est à proscrire.

Si le patient possède en déjà un, le pharmacien peut dispenser des conseils sur l'entretien de l'entretien de celui-ci:

- ne pas laisser le thermomètre à proximité d'une source de chaleur (soleil, radiateur, etc.)
- nettoyer uniquement le thermomètre avec de l'alcool à 90°
- vérifier régulièrement l'état des piles, et toujours prévoir un paquet de recharge à l'avance.

Le pharmacien veillera également à la bonne utilisation du thermomètre par le patient ou son entourage. La prise de température peut se faire :

- Par voie rectale: 1 minute ou dès l'apparition du signal sonore selon le modèle.
 C'est la voie de référence. A éviter chez les plus petits en raison du risque de blessure.
 - Sous les aisselles: 5 minutes ou dès l'apparition du signal sonore selon le modèle.
 - Par voie buccale: 2 minutes ou dès l'apparition du signal sonore selon le modèle, uniquement à partir de 5 ans.
 - Par voie auriculaire: quelques secondes ou dès l'apparition du signal sonore selon le modèle. Uniquement à partir de 2 ans, en raison d'un conduit auditif trop étroit avant.
- les changements de comportement,
- les douleurs qui ne cèdent pas au traitement antalgique initial;
- les vomissements;
- les signes d'anémie aiguë:
 - apparition brutale de pâleur,
 - fatigue,
 - altération de l'état général ;
 - augmentation brutale du volume de la rate (ou du volume de l'abdomen);

Les parents d'enfants doivent être initiés à la palpation de rate, afin d'être capable de déceler une éventuelle splénomégalie).

- priapisme aigüe. Le pharmacien doit prévenir les hommes ainsi que les parents des parents de ce phénomène.

2.1.4. Prévention du risque infectieux

2.1.4.1. Au quotidien [37]

Le pharmacien devra rappeler aux parents l'intérêt de l'antibioprophylaxie antipneumococcique par pénicilline V (ORACILLINE®), recommandée chez l'enfant atteint de drépanocytose SS, SC et S β thalassémique, à chaque délivrance afin de limiter la noncompliance au traitement.

Le pharmacien devra également prendre part au suivi du calendrier vaccinal de l'année et vérifier que les rappels ont bien été réalisés par le patient.

2.1.4.2. Lors d'un voyage en zone endémique du paludisme [37]

Les règles de vaccination pour les voyageurs atteints de drépanocytose ne diffèrent en rien de celles applicables pour les voyageurs sains.

Toutefois la prophylaxie contre l'hépatite A (à partir de 1 an) et la typhoïde (à partir de 2 ans) sont vivement recommandées pour limiter les complications aigües.

Le pharmacien insistera sur le fait que ces vaccins complémentaires visent à prévenir le risque de complications graves, mais ne dispense en rien de l'antibioprophylaxie.

Il est également important de rappeler au patient que la prophylaxie antipaludéenne est absolument nécessaire car une infection palustre peut entraîner des complications graves liées à l'hémoglobinopathie et à l'hyposplénisme ou au contraire à l'hypersplénisme dans les formes à rate persistante (crise douloureuse, aggravation aigue de l'anémie, état de choc, surinfection à pneumocoques ou salmonelles, etc).

Il est important de rappeler au patient porteur du trait drépanocytaire qu'il n'est protégé que contre les formes graves, notamment les séquelles neurologiques. Cela ne le dispense pas d'une prophylaxie antipaludéenne.

2.1.5. Amélioration de l'observance et limitation du risque iatrogénique grâce au dossier pharmaceutique

L'utilisation du dossier pharmaceutique (DP) mis à la disposition des patients et des pharmaciens d'officine permet d'observer la bonne observance du traitement de fond comme de l'antibioprophylaxie par le patient [49].

2.1.6. Apprendre et renforcer les techniques particulières de prise de certains médicaments

Il est essentiel d'apprendre aux patients à utiliser correctement les médicaments nécessitant une technique d'administration particulière (par exemple: instillation d'un collyre, inhalation d'un médicament antiasthmatique).

Plus qu'un long discours, une démonstration suivie d'un essai par le patient sont souhaitables pour permettre un apprentissage efficace des bons gestes d'utilisation.

L'apprentissage technique n'étant pas acquis une fois pour toutes, le pharmacien proposera régulièrement aux patients de vérifier les modes de prise des médicaments. Il s'agit de maintenir et renforcer les compétences techniques des patients.

Les bonnes pratiques de délivrance du SIKLOS[®] [53]

Le pharmacien doit les bonnes pratiques d'utilisation du SIKLOS®:

- Rappeler le but de ce traitement; en effet le fait que ce traitement ne soit pas curatif joue fortement sur l'observance. Il est important de rappeler au patient que ce traitement réduit les crises douloureuses et les hospitalisations.
- Avant et après une manipulation, le lavage des mains doit être systématique.
- Si le patient doit prendre un quart ou un demi-comprimé, il doit les casser au niveau des encoches (comprimé quadri-sécable) à distance de la nourriture et sur un essuie-tout afin de ne rien perdre du traitement.
- Remettre les parties non utilisées du comprimé dans le flacon tout en évitant de toucher le site de la cassure et ranger le flacon dans la boîte, pour réutilisation le lendemain ou un autre jour.
- Jeter l'essuie-tout à usage unique à la poubelle avec les miettes de comprimé qui auraient pu tomber et se laver les mains après la manipulation des comprimés.
- Les comprimés doivent être pris tous les jours à la même heure avant le petit-déjeuner, avec de l'eau ou une très petite quantité de nourriture.
- En raison du risque de réactions cutanées (par exemple une pigmentation buccale, unguéale et cutanée) et ou une mucite buccale), les comprimés ne doivent être ni croqués, ni sucés.

Le pharmacien rappellera régulièrement au patient de surveiller attentivement l'apparition d'un des signes suivants, qui nécessitent une consultation médicale en urgence.

Infection sévère

- Fatigue et/ou pâleur
- Bleus, hématomes ou saignements inexpliqués
- Maux de têtes inhabituels
- Difficultés à respirer

Toutes ces recommandations sont rappelées dans un guide édité par le laboratoire fabricant ADDMEDICA, que le pharmacien remet au patient [53]

La toxicité hématologique de l'hydroxycarbamide, notamment liée à la myélosuppression, impose une surveillance étroite de l'état hématologique du patient. Lors d'une délivrance le pharmacien pourra s'assurer que la NFS a bien été faite toutes les deux semaines les 2 premiers mois, puis tous les 2 mois pour les patients stables aux doses inférieures à 30 mg/kg/j. La NFS est maintenue toutes les deux semaines à la dose de 35 mg/kg/j [51].

2.2. Orientation des patients dans le système de santé et médico-social

2.2.1. Carnet de santé et cartes de soins et d'informations : passeport dans entre la ville et l'hôpital

La HAS recommande de mettre en place, avec le consentement des jeunes patients et /ou leurs parents, un «circuit d'urgence», remis sous la forme d'un document écrit, dans lequel le carnet de santé joue un véritable rôle de passeport. Il est donc primordial que le pharmacien rappelle et répète l'importance de ce dernier et l'intérêt de l'apporter à chaque consultation ou hospitalisation de l'enfant, et de l'emporter lors de chaque voyage [37].

Le pharmacien devra s'assurer que la carte d'information et conseil et la carte d'urgence et de soin ont bien été remise au patient drépanocytaire par un médecin du centre de référence [34][37].

« La carte de soins et d'urgence [ANNEXE 1] [58] a été élaborée par le ministère de la santé en collaboration avec les centres de référence et les associations de patients pour permettre d'améliorer la coordination des soins et développer une meilleure circulation des informations médicales entre le patient et les professionnels de santé, dans le respect du secret médical et du principe de confidentialité» [34] [37].

On y répertorie les coordonnées du médecin et des personnes à prévenir en cas d'urgence, les coordonnées des sites et organismes où trouver des informations sur la pathologie.

On y retrouve également des données personnelles sur le malade, à savoir le type de drépanocytose les antécédents, le taux basal l'hémoglobine, les consignes transfusionnelles, etc [34][37].

Le pharmacien vérifiera que cette carte a dûment été remplie par le médecin.

Il tâchera de faire comprendre au patient l'intérêt de toujours avoir cette carte sur soi,
notamment en cas de voyage ou d'hospitalisation dans un autre centre que celui qui assure

son suivi habituel, afin d'avoir une continuité dans la prise en charge [34] [37].

La **carte d'information et conseil** [ANNEXE 2] [59] a davantage un rôle informatif. C'est un outil prépondérant dans l'éducation thérapeutique du sujet malade et de son entourage. Elle apporte des informations pratiques sur la maladie (définition, cause, conseils de prise en charge sous forme de « règles d'or » (quand consulter en urgence, comment mieux prévenir et prendre en charge précocement les complications, etc.), sites d'informations et coordonnées des associations nationales de patients [34][37].

Selon l'Association Pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose voici les «10 règles d'or pour éviter les crises.

Les dix règles d'or suivantes aident le drépanocytaire à être beaucoup moins sujet aux crises. Il s'agit de bonnes pratiques permettant à la personne malade d'éviter les facteurs sensibles. Ainsi, on constate ici que l'hygiène du drépanocytaire est un point à ne pas négliger, même si celle-ci ne permet pas à elle seule d'éviter toutes les crises.

- 1. **Respecter une bonne hygiène de vie:** bien se laver les mains; bien se laver le corps et les dents pour éviter les microbes provoquant les infections; maîtriser les efforts physiques et se reposer.
- 2. **Avoir une alimentation saine et variée:** consommer des fruits et des légumes frais.
- 3. **Surveiller sa température:** avoir constamment à portée de main, un thermomètre. Si celle-ci est supérieure à 38°, consulter rapidement son médecin.
- 4. **Boire beaucoup d'eau**, environ 2.5 litres par jour.
- 5. Éviter les endroits mal aérés, l'altitude (plus de 1500 mètres), les voyages en avion pas ou mal pressurisé et la plongée sous-marine.
- 6. Éviter les écarts de température: éviter le soleil, rester à l'ombre et porter un couvre-chef; éviter les écarts de température entre l'eau et l'air.
- 7. Surveiller la couleur des yeux et les urines trop foncées.

- 8. Éviter le ralentissement de la circulation sanguine: éviter ce qui peut ralentir ou bloquer la circulation du sang (vêtements trop serrés, jambes croisées).
- 9. Éviter l'alcool et le tabac.
- 10. Consulter régulièrement son médecin.» [60]

2.2.2. Retentissement psychologique direct ou indirect de la pathologie: orientation vers une structure adaptée du patient et de l'entourage familiale.

Il a été démontré dans de nombreuses études que ces douleurs pouvaient être sous estimées par le personnel hospitalier.

L'isolement d'un patient non accompagné par un socle familial ou un entourage solide, ou au contraire un conflit familial, professionnel ou un choc émotionnel sont des évènements susceptibles d'engendrer un plus grand nombre de crises douloureuses.

L'ensemble peut aboutir à l'avènement d'un syndrome dépressif.

Au comptoir, le pharmacien doit être attentif aux signes d'alerte et nécessite la mise en place d'un soutien psychologique. Parmi ces signes d'alerte on peut citer une asthénie chronique, un manque voire une perte d'appétit, une anxiété latente, une insomnie.

Le pharmacien peut également orienter l'entourage familial vers un soutien psychologique.

2.2.3. Prise en charge sociale: orientation vers des solutions adaptés

Le pharmacien doit être attentif aux difficultés sociales que le patient peut rencontrer. Faisant parti intégrante de l'éducation thérapeutique du patient, la prise en charge sociale a pour but d'aider à résoudre les problèmes liés à leur pathologie. Le pharmacien peut renvoyer le patient vers une assistante social.

Dans le cadre du travail, les CVO douloureuses entraînent de nombreuses séquelles sur le corps, rendant certaines missions irréalisables.

En accord avec le patient, une demande de statut de travailleur handicapé et/ou d'allocation d'adulte handicapé peut être présentée à la MDPH.

Le dossier doit préciser les contre-indications à la «position debout prolongée», à un effort soutenu, au port de charge lourde et à une exposition aux variations de température.

L'objectif sera d'adapter le poste de travail quand cela est possible, mais surtout de limiter les situations d'absences répétées, de harcèlement moral, inadaptation du poste de travail, générant un stress favorisant les complications et les hospitalisations.

Dans le cadre scolaire, une adaptation du rythme peut être nécessaire en raison des crises douloureuses. Les problèmes sociaux peuvent également constituer des facteurs favorisants de complications et d'hospitalisations. Le pharmacien par son intégration aux soins de premiers recours est en première ligne pour y remédier.

2.2.4 Orientation vers des associations de patients

En France, de nombreuses associations de patients et de professionnels de santé existent.

Afin de parfaire au mieux l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage, pour mieux comprendre leur maladie et les traitements, ainsi que pour maintenir et améliorer leur qualité de vie, le pharmacien d'officine doit systématiquement présenter au malade l'ensemble de ces associations.

Voici une liste des principales associations de patients que l'on retrouve en France métropolitaine:

- APIPD, association pour l'information et la prévention de la drépanocytose

Apipd.fr

Cette association à l'initiative d'une infirmière, mère d'un d'enfant drépanocytaire, se donne pour but de contribuer à une large diffusion des informations concernant le dépistage et les méthodes modernes de traitement de la maladie.

- Association Dorys

Dorys: association de lutte contre la drépanocytose

Dorys regroupe des professionnels de santé qui prônent le renforcement du dépistage dans les populations à risque et une meilleure prise en charge des malades, l'aide à la mise en place de la sécurité transfusionnelle, l'aide à l'amélioration de la qualité de l'eau (l'hydratation est très importante chez les drépanocytaires).

- CIDD, centre d'information et de dépistage de la drépanocytose (CIDD)

Situé à Paris, le CIDD est un organisme chargé de dépister et d'informer sur cette maladie et sa prise en charge et d'apporter un soutien aux malades et à leurs familles.

- Entre associations: Portail des associations de lutte contre la drépanocytose

interasso.drepavie.org

Ce portail regroupe les coordonnées des associations de lutte contre la drépanocytose.

- ROFSED, Réseau Ouest-Francilien de Soins aux Enfants Drépanocytaires

Rofsed.fr

Le ROFSED est un réseau de soins Ville-Hôpital créé dans le but de favoriser la prise en charge de proximité des enfants drépanocytaires. L'hôpital Necker-Enfants Malades reste le Centre de Référence de la drépanocytose pour l'Ouest-francilien et travaille en étroite collaboration avec ces différents médecins.

- SOS GLOBI: Fédération des malades drépanocytaires et thalassémiques

sosglobi.fr/

11 associations françaises se sont regroupées au sein de cette fédération pour lutter contre les maladies des globules rouges : drépanocytose et thalassémie.

2.2.5. Fertilité et projet de grossesse d'un couple à risque

En raison du risque tératogène chez l'animal, une contraception adaptée doit systématiquement être proposée aux femmes en âge de procréer lors de l'instauration d'un traitement par SIKLOS[®].

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

Chez l'homme, l'hydroxycarbamide peut altérer la spermatogénèse, de manière plus ou moins réversible, suivant les cas. La maladie drépanocytaire peut entraîner une anomalie de la qualité et de la quantité du sperme. Avant la mise sous traitement, une cryopréservation du sperme pourra être proposé à ce patient [51].

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

Pour que les couples puissent exercer un choix éclairé, le dépistage par électrophorèse d'Hb doit être systématiquement proposé le plus tôt possible aux populations concernées.

Par ailleurs cas de désir d'enfant, le SIKLOS® doit être arrêté, dans la mesure du possible, 3 à 6 mois avant la grossesse [51].

CONCLUSION

La drépanocytose est la maladie génétique la plus répandue et la plus fréquente dans le monde. A ce jour, sa forme la plus grave toucherait près de 50 millions de personnes à travers le monde.

Encore bien trop souvent considérée comme une maladie exotique qui n'est l'affaire que de quelques spécialistes, elle représente également la première maladie génétique en France avec une répartition très hétérogène. 80% des cas de drépanocytose sont observés en Ile-de-France et aux Antilles.

Les efforts réalisés par les pouvoirs publics notamment avec la généralisation des dépistages précoces auprès des populations cibles au début des années 2000, ainsi la mise en place de prise en charge global pluridisciplinaire ont permis une diminution du taux de mortalité liée à la drépanocytose parmi les enfants en bas âge, que l'on imputerait au recul des complications infectieuses de la drépanocytose durant l'enfance.

La loi HPST attribue de nouvelles missions au pharmacien d'officine et en font un véritable acteur de santé publique.

Dans ce manuscrit, j'ai montré comment ces nouvelles missions pouvaient être appliquées au suivi et à l'encadrement du patient drépanocytaire à tous les âges de la vie.

Le patient drépanocytaire doit être éduqué pour bien comprendre sa maladie et pouvoir suivre sa médication.

Il doit être capable de reconnaître et interpréter les symptômes à risque de sa pathologie, de savoir gérer une CVO à domicile, de planifier la prise de médicaments, de connaître les situations à risque pour sa santé. Cette mission d'éducation thérapeutique peut et doit être pleinement prise en charge par le pharmacien.

A travers son acte pharmaceutique, nous avons également vu les nombreuses recommandations que le pharmacien peut apporter au patient drépanocytaire et à son entourage, avec son devoir de conseil et son acte de dispensation, il permet une amélioration de l'observance, une limitation du risque iatrogénique et une participation accrue au renforcement des messages prodigués au patient par les différents professionnels de santé

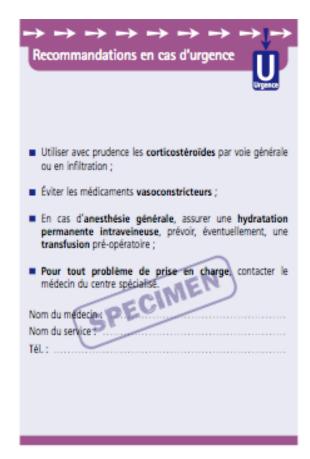
rencontrés tout au long du parcours de soins.

Le pharmacien contribue également aux soins de premiers recours grâce à son accessibilité facile et à sa proximité géographique permise par le maillage du réseau officinal. Il peut donc agir au niveau de la prévention des risques de complications. Il peut également facilement orienter les sujets vers des dépistages réalisés en centre de référence ou des vers structures psycho-sociales afin que le patient ait toutes les clefs en mains, pour être acteur de sa maladie.

A travers l'exposé de ces exemples, le rôle du pharmacien est clairement établi et semble indispensable. Celui-ci doit s'appuyer sur les nouvelles prérogatives que lui offre la loi HPST pour retrouver une légitimité en tant qu'acteur de santé imparable dans la chaîne de soins du malade.

ANNEXE 1. Carte de soin et d'urgence [58]



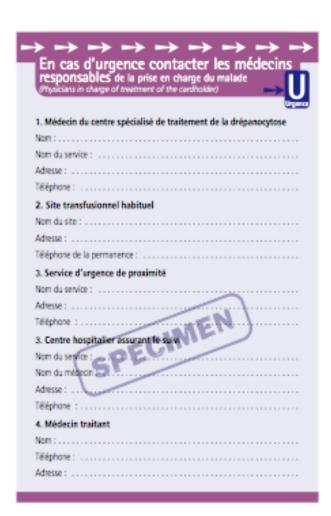


Recommendations in case of medical emergency
 Oral or parenteral corticosteroids should be administered with care
 Avoid use of vasoconstrictive medication
 In case of general anaesthesia, ensure continuous intravenous hydration and plan for a preoperative transfusion.
■ For all management problems, contact the physician from the specialised centre.

\rightarrow	$\rightarrow \rightarrow \rightarrow \rightarrow \rightarrow$	$\rightarrow \rightarrow \rightarrow \rightarrow$
Titula	aire de la carte	Photo d'identité
(Caronasa)		
Nom		
Prénoms		
Né(e) le		
Adresse		
Téléphone	Date:	
	Signature du titulaire ou de son représentant légal	
\rightarrow	$\rightarrow \rightarrow \rightarrow \rightarrow$	
	n cas d'urgence contact	er le(s) personne(s)
	n cas d'urgence contact	
the de	e l'entourage People to cont	
1. Nom	e l'entourage People to cont	
1. Nom Prénom Adresse	e l'entourage People to cont	
1. Nom Prénom Adresse 2. Nom	SPECINAL	ST (Description of the Control of th
1. Nom	e l'entourage People to cont	ST (Description of the Control of th
1. Nom	SPECINAL	ST (Description of the Control of th
1. Nom	SPECINAL	ST (Description of the Control of th
1. Nom	SPECINAL	one:
1. Nom	SPECINISHES	one:

Informations sur la drépanocytose Type de la maladie : (\$/\$ \$/C \$/8+ \$/8*...) Mentions particulières Taux de base : - de l'hémoglobine (g/dl) - VGM (µ1) - Nombre de leucocytes (par mm²) bilirubine totale plasmatique (µMol/l) Déficit en G6PD : coui mon • Existence d'une allo-immunisation goui Si oui, patient référé au Centre National de Référence des Groupes Sanguins® (CNRGS): Si le patient est référé au CNRGS, avant toute transfusion, contactez le médecin de garde du CNRGS au 01 55 25 12 12 (24 h/24) Nom, fonctions, cachet, date et signature du médecin remplissant la carte : (Name, affiliation, stamp, date and signature of the physician filling in this card) (1) CNRGS: 20 rue Bouvier - 8P 79 - 75522 Paris cedex - www.ints.fr







ANNEXE 2. Carte d'information et de conseils du sujet drépanocytaire [59]



Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille

DRÉPANOCYTOSE

Informations et conseils

Lisez attentivement ce document et conservez-le soigneusement avec la carte de soins. Il contient des informations sur la maladie, ses complications et leur prévention.

→ Définition

La Drépanocytose ou anémie falciforme (sickle cell disease), est une maladie génétique, héréditaire, due à une anomalie de l'hémoglobine (hémoglobine dite "S" pour "Sickle" au lieu de l'hémoglobine normale dite "A").

L'hémoglobine est contenue dans les globules rouges et sert à transporter l'oxygène dans les tissus. Normalement, les globules rouges se renouvellent tous les 3 mois. Ils circulent dans des vaisseaux, plus ou moins étroits et doivent donc être souples et déformables.

Dans certaines conditions (manque d'oxygène, froid, fièvre, hydratation insuffisante), l'hémoglobine anomale "S" rend les globules rouges rigides qui prennent alors la forme d'une faucille ou d'un croissant.

Ceux-ci ne peuvent pas se déformer dans les petits vaisseaux et bloquent la circulation et l'arrivée d'oxygène dans les tissus.

→ Cause

La Drépanocytose est une maladie génétique rare

Les personnes originaires de certains pays ont plus de risque d'être atteints : Afrique, Antilles, Europe du Sud, Asie, Moyen Orient, Amérique du Nord, Brésil... Elle atteint autant les hommes que les femmes. Elle n'est pas contagieuse.

Pour être "drépanocytaire", il faut avoir hérité de chacun de ses deux parents du gène anormal (gène en double exemplaire de l'hémoglobine S, responsable de l'hémoglobine anormale SS).
L'individu est dit "porteur sain", non malade, (hétérozygote ou porteur du "trait drépanocytaire", AS) quand, seul, un des parents transmet le gène anormal.

En France un dépistage à la naissance est fait dans les maternités chez le nouveau-né "à risque". L'examen consiste en une prise de sang au talon et permet de repérer les enfants malades pour pouvoir les prendre en charge rapidement.

→ Signes

Les globules rouges des malades "drépanocytaires" sont plus fragiles et sont détruits plus vite que la normale (hémolyse), d'où une baisse du taux d'hémoglobine (anémie) ce qui entraîne une pâleur, une fatigabilité, une couleur jaune des yeux et foncée des urines, ainsi qu'une augmentation de la taille de la rate.

Chaque malade a un taux d'hémoglobine de base qui lui est propre (votre taux doit être mentionné sur votre carte de soins). Parfois, ce taux peut chuter brutalement, ce qui peut nécessiter une transfusion sanguine.

→ Signes

Quand les globules rouges se bloquent dans les vaisseaux sanguins, ils provoquent des crises douloureuses, appelées "crises vaso-occlusives" au niveaudes membres (surtout les pieds et les mains chez le nourrisson), du dos, du ventre... Elles sont souvent déclenchées par les changements de température (froid, brusque refroidissement, forte chaleur en raison de la déshydratation).

Les efforts excessifs, l'altitude, l'hydratation insuffisante, le stress et les infections peuvent aussi provoquer des crises douloureuses. Elles peuvent aussi survenir malgré toutes les précautions, sans cause évidente.

Les malades "drépanocytaires" sont plus sensibles aux infections car leur rate n'assure pas normalement sa fonction de barrière naturelle contre les microbes.

Pour éviter œs complications ou y faire faœ rapidement, suivre les 10 règles d'or.

→Les 10 règles d'or

- 1 Prévoyez un suivi régulier par votre médecin traitant et le médecin spécialiste de la Drépanocytose. Même quand tout va bien, n'interrompez pas votre traitement sans avis médical. Veillez à vous faire vacciner régulièrement (en plus des vaccinations habituelles : vaccin anti-grippe et vaccin contre le pneumocoque).
- Vous pouvez réduire le risque d'infection par quelques règles simples : avoir une bonne hygiène corporelle, se brosser les dents régulièrement, se laver les mains avant chaque repas, éviter les aliments dont l'hygiène est douteuse.
- Soyez attentif à tout début de fièvre ; pour cela, veillez à disposer d'un thermomètre.
 - → Pour les enfants: si la température atteint 38°, consultez votre médecin; au-delà de 38°5, allez directement à l'hôpital.
 - → Pour les adultes : si la fièvre dépasse 38°5, prenez immédiatement de l'amoxicilline, aux doses prescrites et consultez votre médecin en urgence.
- Pour diminuer le risque de crises douloureuses, buvez bea ucoup d'eau: pour un adulte, environ 3 litres/jour; pour un enfant, 1 à 3 litres selon l'âge. A l'école, pensez à emporter une bouteille d'eau. S'il fait chaud, si vous faites un effort physique, buvez davantage.

→Les 10 règles d'or

- Veillez à une oxygénation suffisante :
 - → Évitez les endroits mal aérés, les altitudes de plus de
 - 1 500 mètres, les voyages en avion non ou mal pressurisé.
 - → Évitez tout ce qui peut ralentir ou bloquer la circulation sanguine (vêtements serrés, jambes croisées...).
- Évitez les jeux violents, les sports de compétition et d'endurance, les bains en eau froide. Reposez-vous et évitez le surmenage. Prévenez votre médecin au moins trois mois à l'avance en cas de voyage en zone tropicale.
- 7 Si une intervention chirurgicale est envisagée, informez l'anesthésiste que vous êtes "drépanocytaire" pour qu'il se mette en rapport avec votre médecin spécialiste.
- Surveillez régulièrement la couleur de vos yeux et de vos urines. S'ils deviennent plus jaunes et plus foncés, buvez plus d'eau, et consultez votre médecin. Si vos urines deviennent rouge-brun quelques heures après une transfusion, allez à l'hôpital en urgence. Consultez en urgence en cas de fatigue ou de fièvre.
- En cas de douleur très forte ou résistante au traitement, allez à l'hôpital. En cas d'érection douloureuse depuis plus de 1 heure, consultez rapidement à l'hôpital.
- En cas de projet de grossesse ou de grossesse débutante, consultez votre médecin.

Pour en savoir plus concemant la Drépanocytose, consultez le site "Orphanet" http://www.orpha.net/ à la rubrique "drépanocytose"



Ce document a été établi par un groupe de travail réuni par le ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille composé de professionnels de sant é experts et d'associations (APIPD, SOS Globi et RFLD)

BIBLIOGRAPHIE

1. [En ligne]: http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/drepanocytose

Consulté le 12 décembre 2016

- 2. [En ligne]: https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Drepanocytose-FRfrPub125v01.pdf Consulté le 12 décembre 2016
- 3. [En ligne]: http://biochimiedesproteines.espaceweb.usherbrooke.ca/2d.html Consulté le 12 décembre 2016
- **4.** [En ligne]: http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/SFbioch/POLY.Chp.3.2.html Consulté le 17 décembre 2016
- 5. Cours de la faculté de médecine Pierre & Marie Curie sur l'hémoglobine

[En ligne]: http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/SFbioch/POLY.Chp.3.8.html Consulté le 17 décembre 2016

- **6.** [En ligne]: http://acces.enslyon.fr/biotic/evolut/mecanismes/globines/html/synthese.htm Consulté le 17 décembre 2016
- 7. Cours de SVT sur la drépanocytose proposé par l'académie de Guadeloupe

[En ligne]:

https://pedagogie.acguadeloupe.fr/sciences_vie_et_terre/drepanocytose_dossier_complet_sur_maladie Consulté le 3 janvier 2017

- **8.** [En ligne]: http://www.lab-cerba.com/pdf/0273F.pdf Consulté le 3 janvier 2017
- 9. Mattioni. S; Stankovic. K; Girot. R; Lionnet. F. La drépanocytose en France. Avril 2016, Revue Francophone des Laboratoires, Volume 2016, Issu 481 Pages 61-66
- **10. Baudouin b.** Les hémoglobines normales et pathologiques. Avril 2016, Revue Francophone des Laboratoires, Volume 2016, Issu 481 Pages 27–34
- 11. Deneuve. S; Maire. L; Bachelot. V; Dammacco. P, Drépanocytose homozygote et nécessité d'une réparation par lambeau libre : comment assurer la réussite du projet thérapeutique. Avril 2017, Annales de Chirurgie Plastique Esthétique, Volume 62, Issu 2, Pages 171-175

- 12. [En ligne]: http://www.ladrepanocytose.com/pages/drepa.php?idT=10&idA=007 Consulté le 3 janvier 2017
- **13.** [En ligne]: http://cytologie-sanguine.com/html/globulesrouges3.php Consulté le 27 mars 2017
- **14.** [En ligne]: http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA59/A59_9-fr.pdf] OMS 2006 Consulté le 2 avril 2017
- 15. Organisation mondiale de la santé. Comité régional de l'Afrique. Drépanocytose : une stratégie pour la région africaine de l'OMS : rapport du Directeur régional. Genève: OMS; 2011.

 [En ligne]: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/1727/1/afr_rc60_8_fr%5b1%5d.pdf

 Consulté le 27 mars 2017
- **16.** [En ligne]: http://www.ladrepanocytose.com/pages/drepa.php?idT=10&idA=005 Consulté le 2 avril 2017
- 17. Gomes.E; Castetbon.K; Goulet.V. Mortalité liée à la drépanocytose en France : âge de décès et causes associées (1979-2010), 10 mars 2015, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.

 [En ligne]: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2015/8/2015_8_2.html
- **18. Serraj. K; Mecili. M ; Housni. B, Andrès. E.** Complications aiguës de la drépanocytose de l'adulte : de la physiopathologie au traitement, décembre 1996, Revue officielle de la société d'hématologie française, vol 18, pages 239-50
- **19. Brugnara. C; Franceschi. L**; Essais cliniques de nouvelles thrapeutiques pharmacologiques de la drépanocytose, juillet-aout 2006, Revue de la Société Française d'Hématologie (SFH), Volume 12, Numéro 4, pages 239-245.
- **20. Drépanocytose et adhérence cellulaire** mai-juin 1998, Revue de la Société Française d'Hématologie (SFH), Volume 4, Numéro 3.
- **21. Galacteros. F,** Bases physiopathologiques de la drépanocytose, prise en charge et actualités thérapeutiques. mercredi 13 décembre 2000
- **22. Renaudier. P.** Revue générale Physiopathologie de la drépanocytose, 2014, Transfusion Clinique et Biologique 21, pages 178–181
- **23. Pincez. T et al,** Atteintes pulmonaires au cours de la drépanocytose chez l'enfant, octobre 2016, Archives de Pédiatrie, Volume 23, issue 10, Pages 1094-1110

24. [En ligne]: http://urgencesmondor.aphp.fr/IMG/pdf/drepano_sta.pdf Consulté le 2 avril 2017

25. Chekoury. A ; Laporte. M ; Dupuy. E, Les accidents vasculaires cérébraux dans la drépanocytose, avril 2016, Revue Francophone des laboratoires, Volume 2016, Pages 61–66

26. Habibi. A et al, Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015, La Revue de Médecine Interne 36, pages 5S3-5S84

27. [En ligne]:

 $http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201004/ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf$

Consulté le 23 mars 2017

- **28. Serraj. K; Mecili. M; Housni. B; Andrès. E,** Complications aiguës de la drépanocytose de l'adulte : de la physiopathologie au traitement, Octobre-Novembre-Décembre 2012, Médecine Thérapeutique, Volume 18, numéro 4.
- **29.** [En ligne]: http://ac.els-cdn.com/S1775878515000843/1-s2.0 S1775878515000843main.pdf?_tid= 2abb3910-1532-11e7-a1c9-00000aacb35e&acdnat=1490869267_4aea3ed81f16292415daf03aff772d54
- **30.** [En ligne]: http://www.afdphe.org/drépanocytose Consulté le 23 mars 2017

31. Dossier d'information de la HAS : Dépistage néonatal de la drépanocytose en France

 $[En \ ligne]: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1728538/fr/depistage-neonatal-de-la-drepanocytose-en-france$

Consulté le 23 mars 2017

32. Communiqué de presse de la HAS : Maladies rares : la HAS recommande un dépistage systématique à la naissance du déficit en MCAD

 $[En \ ligne]: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1070812/fr/maladies-rares-la-has-recommande-undepistage-systematique-a-la-naissance-du-deficit-en-mcad$

- **33. Bachir.D,** La drépanocytose, Juin-juillet 2000, *Révue Française des Laboratoires*, volume 2000, Issue 324, Pages 29-35
- **34.** [En ligne]: http://evidal.fr/showReco.html?recoId=4032 Consulté le 2 avril 2017

- 35. [En ligne]: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_pnds_drepano_enfant_web.pdf

 Consulté le 2 avril 2017
- **36.** [En ligne]: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5016_siklos_.pdf Consulté le 2 avril 2017
- 37. [En ligne]: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2009/7/21/2009-879/jo/article_38 Consulté le 2 avril 2017
- **38.** [En ligne]: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Drepanocytose_reco.pdf Consulté le 2 avril 2017
- 39. COUPRIE. N, Hemoglobinopathies, laboratoire d'hématologie spécialisée Marcel Merieux, [En ligne] http://www.lbmroanne.com/docs/hemato/Hémoglobinopathies.pdf
 Consulté le 28 janvier 2017
- 40. Association Pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose

[En ligne]: http://www.apipd.fr/wp-content/plugins/pdfjs-viewer-shortcode/pdfjs/web/viewer.php?file=http://www.apipd.fr/wp-content/uploads/2015/05/historique-drepanocytose-new-logo.pdf&download=true&print=true&openfile=false

Consulté le 27 mars 2017

- 41. Girot. R; Begue. P; Galacteros. F, La drépanocytose, 2003, Editions John Libbey eurotext, Paris.
- **42. Lionnet. F et al.** Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte, 2009, La Revue de l'interne en médecine, vol 30, pages 162-223
- 43. Rapport d'orientation de la HAS, Dépistage néonatal de la drépanocytose en France Pertinence d'une généralisation du dépistage à l'ensemble des nouveau-nés (2013)

[En ligne]: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/rapport_dorientation_depistage_neonatal_de_la_drepanocytose_en_france.pdf Consulté le 22 mars 2017

- **Serraj. K**; **Mecili .M**; **Housni. B, Andrès. E.** Complications aiguës de la drépanocytose de l'adulte : de la physiopathologie au traitement, octobre, novembre, décembre 2012, Médecine thérapeutique, vol 18, pages 239-50, Editions John Libbey eurotext, Paris.
- **45.** Laigné. A, La drépanocytose regards croisés sur une maladie orpheline, 2004, Editions Karthala

46. http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA59/A59_9-fr.pdf] OMS 2006 Consulté le 3 avril 2017

47. [En ligne]: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/

Consulté le 3 avril 2017

48. [En ligne]: http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-Information/therapie-genique

Consulté le 31 mars 2017

49. [En ligne]: http://www2.cnrs.fr/image.php?id_media=1366&id_site=18 Consulté le 4 avril 2017

50. [En ligne]: https://www.frm.org/maladies/description-therapie-genique.html Consulté le 3 avril 2017

- **51. Touboul. C, Bachir. D, Pissar. S;** Le diagnostic prénatal de la drépanocytose, janvier-février 2008 Médecine Thérapeutique/Pédiatrie, vol. 11, n° 1.
- **Rees.D**; The Rationale For Using Hydroxycarbamide In The Treatment Of Sickle Cell Disease, avril 2011, Journal of the European Hematology Association, avril 2011, pages 488-497
- 53. Guide d'information destiné aux patients drépanocytaires traités par Siklos®, élaboré par ADDMEDICA

 $[En \ ligne]: http://www.addmedica.com/AM/Resources/CM2-130/fr-FR/Document/Guide-information-patients.pdf$

Consulté le 02/04/2017

54. ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS. Qu'est-ce que le dossier pharmaceutique ?

[En ligne] 2017. Disponible sur : http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier- Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP

Consulté le 08/03/17

- **55.** Art.L. 5125-1-1 A du code de la Santé Publique
- **56. Loi HPST PHARMACIEN** Article 38, chapitre V du titre II du livre Ier de la cinquième partie du code de la santé publique est ainsi modifié:

1° L'intitulé est ainsi rédigé : « Pharmacie d'officine » Article R.5124-59 du Code de la Santé Publique

57. DUPUY.M, Ph D, 21 mars 2014: Les nouvelles missions du pharmaciens d'officine apportées par la loi HPST illustrées par l'entretien pharmaceutique des patients insuffisants respiratoires.

58. [En ligne]:http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/L-education-t thérapeutique

Consulté le 31 mars 2017

- **59.** [En ligne]: http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/convention-nationale-titulaires-d-officine/avenant-n-1-a-la-convention-nationale.php

 Consulté le 31 mars 2017
- **60.** [En ligne]: http://pharmelia.com/connaissez-vous-les-nouvelles-missions-de-votre-pharmacien/ Consulté le 31 mars 2017
- **61.** [En ligne]: http://www.jle.com/download/jpc285569le_role_du_pharmacien_dans_l_education_therapeutique_du_patient--WOAkbn8AAQEAAAMCIKAAAAAB-a.pdf
 Consulté le 31 mars 2017
- **62.** [En ligne : http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Quels-concepts Consulté le 31 mars 2017
- **63.** [En ligne]: http://pap-pediatrie.fr/hematologie/consultation-en-urgence-dun-enfant-drepanocytaire Consulté le 31 mars 2017
- **64.** [En ligne]: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/drepanocytose_soins.pdf [annexe 1] Consulté le 31 mars 2017
- **65.** [En ligne]: http://www.tousalecole.fr/sites/default/files/medias/integrascol/documents/DGS-information%20drepanocytose.pdf [annexe 2]

 Consulté le 31 mars 2017
- **66.** [En ligne]:http://www.apipd.fr/drepanocytose/traitements-et-bonnes-pratiques/ Consulté le 31 mars 2017
- **67.** [En ligne]: http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien Consulté le 31 mars 2017
- 68. [En ligne]: http://diavein.com
 Consulté le 31 mars 2017

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Les figures:

- Figure 1: Représentation d'une hémoglobine A d'après Russel, P.J. Genetics Harper Collins
- Figure 2: Carte de la famille des gènes codant les chaînes de type Alpha et Beta de l'hémoglobine humaine
- Figure 3: Synthèse des chaînes de globine au cours du développement
- Figure 4: Observation au microscope des drépanocytes
- Figure 5: Illustration de la transmission autosomique récessive par 2 parents hétérozygotes
 AS
- Figure 6: Répartition des zones impaludées
- Figure 7: Répartition de la drépanocytose
- Figure 8: Observation au microscope d'un globule rouge en cours de polymérisation
- Figure 9: Schéma physiopathologique de la drépanocytose
- Figure 10: Mécanismes impliqués dans déshydratation du globule rouge drépanocytaire
- Figure 11: Schéma de la prise en charge de la crise douloureuse
- Figure 12: Cas de dactylite chez un nourrisson
- Figure 13: Représentation des principaux mécanismes d'action du SIKLOS®
- Figure 14: Schéma des deux voies possibles de la thérapie génique

Le tableau:

• Tableau 1: Valeurs normales des différentes hémoglobines à la naissance et à l'âge adulte

AKBARALY Mourtaza

Accompagnement du patient drépanocytaire à l'officine dans le cadre de la loi HPST

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

2017

MOTS CLES

Drépanocytose, Pharmacien, Officine, Prise en charge, Loi HPST, Education thérapeutique, Prévention, Santé Publique, Maladie génétique

RESUME

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente et la plus répandue dans le monde mais aussi en France du fait des dernières grandes vagues migratoires en provenance d'Afrique.

En France, la drépanocytose est devenue une priorité de santé publique en 2004.

Bien qu'elle soit la première maladie génétique en France, celle-ci reste encore méconnue notamment dans le milieu officinal en raison d'une prise en charge principalement hospitalière, mais aussi à cause de la répartition très hétérogène de la maladie sur le territoire national.

Dans cette thèse d'exercice, j'ai exposé le rôle d'acteur de santé publique du pharmacien d'officine et de quelle manière les nouvelles prérogatives apportées par la loi HPST aident le pharmacien dans la prise en charge globale du patient drépanocytaire.

JURY

Président: Dr Jean Pierre ARNOULD

Maître de conférences des Universités - HDR, Biologiste des Hôpitaux

Membres:

Dr Gilles MAIRESSE

Maître de conférences des Universités

Dr Jean-Marie HABIN

Docteur en pharmacie, Maître de stage.