

Impact de la drépanocytose à l'âge adulte

Geoffrey CHEMINET

Médecine interne, Hôpital Européen Georges Pompidou
Centre National de Référence des syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte

Journée Greffe Pédiatrique – Filière MCGRE – 06/10/2023

geoffrey.cheminet@aphp.fr



« L'enfant n'est pas un adulte en miniature »

→ L'adulte n'est pas un enfant en grand format !

Epidémiologie et prévalence de la drépanocytose à l'âge adulte

- **Estimation 2016** : 20 000 à 30 000 patients en France, dont la moitié en Ile de France¹
- **Espérance de vie** (SS/Sb⁰-thalassémie) :
 - 1994 USA : environ 45 ans²
 - 2016 UK : environ 60 ans³
- **Mortalité en France**⁴:
 - Âge médian décès 36 ans (2003-2010)
 - Causes de décès : AVC, infections, insuffisance d'organe

¹ Leleu *et al*, Plos One 2021

² Platt *et al*, NEJM 1994

³ Gardner *et al*, Blood 2026

⁴ Gomes *et al*, Bull Epidemiol Hebd 2015

Une maladie grave chez l'adulte

Études de cohortes chez les > 18 ans

	USA et RU	USA	USA	France (Créteil)	UK (Londres)
Auteur / Revue/année	Gladwin Plos One 2014	DeBaun Blood 2019 2 cohortes	Maitra Haematologica 2017	Damy Eur Heart Journal 2015	Gardner, Blood 2016
Effectifs	632	300	161	656	712
Années	2007-2012 (prospectif)	2003-2016 (rétrospectif)	2004-2014 (prospectif)	1999-2011 (rétrospectif)	2004-2013 (rétrospectif)
SS + S beta°	73%	ND (<90%)	82%	100%	63%
Age médian (IQR)	37 (26-47)	28,9	36 (27-44)	31 (25-40)	32 (SS/Sbeta°)
% sous HU	38%	59%	58%	ND	10%
Mortalité	3,5% à 2,4 ans	15,3 % à 7 ans	18 % à 7,2 ans	7,6% à 4 ans	7,3% à 8 ans chez SS/Sbeta° 6% tous patients

12 à 15 % de mortalité à 8 ans pour des drépanocytaires tous génotypes d'environ 30 ans
suivis en centre experts

→ vs. env 15% mortalité à 5 ans pour des LNH non Hodgkinien même tranche âge

Complications aiguës




Acute Complications	Whole Population <i>n</i> = 235
Vaso-occlusive crisis	
Number of admissions for VOC in the last 12 months	1 (0–2)
Acute chest syndrome, <i>n</i> (%)	162/231 (70.1)
Number of episodes over lifetime	1 (0–3)
Age at first episode (years)	21 (16.4–26)
≥ 1 ICU admission for ACS over lifetime	95/216 (44)
Priapism, <i>n</i> (%)	36/99 (36.4)
Age at 1st priapism episode (years)	16.8 (12.3–22.5)
Stroke, <i>n</i> (%)	19/224 (8.5)
Age at first stroke (years)	20.3 (11.1–33.5)
Splenic complications	
Splenic sequestration, <i>n</i> (%)	15/223 (6.7)
Splenectomy, <i>n</i> (%)	15/223 (6.7)
Age at splenectomy (years)	11.3 (9–14.8)
Cholecystectomy, <i>n</i> (%)	134/224 (59.6)
Age at cholecystectomy (years)	17 (12.6–23.8)
Thrombo-embolic events, <i>n</i> (%)	20/230 (8.7)
Pulmonary embolism, <i>n</i> (%)	15/229 (6.6)
Age at 1st thrombo-embolic event (years)	28.2 (24.1–32.7)

- 1 CVO hospitalisée/an
 - > 10 % des patients peuvent avoir ≥ 3 CVO hospit/an (Bartolucci *et al*, eBioMedicine 2016)
- 70 % des patients ont eu au moins 1 STA dans leur vie
- Fréquence des complications thrombo-emboliques (EP, TVP (sur KT ou non))

Focus : STA

Etude descriptive 105 épisodes de STA chez l'adulte – HEGP

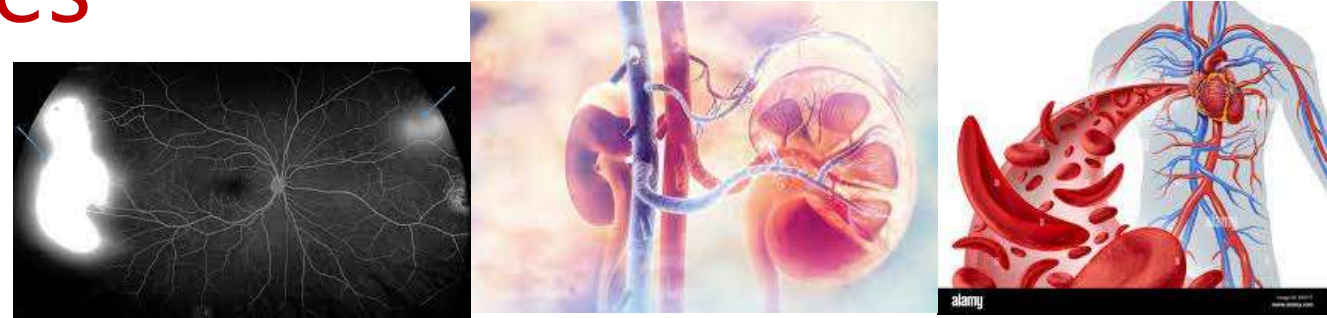
Acute chest syndrome in adult patients with sickle cell disease: The relationship with the time to onset after hospital admission

Geoffrey Cheminet^{1,2}  | Antoine Brunetti³ | Djamal Khimoud² | Brigitte Ranque^{1,2,4} |
Adrien Michon² | Edouard Flamarion² | Jacques Pouchot^{1,2} | Anne-Sophie Jannot^{1,3,5} |
Jean-Benoît Arlet^{1,2,6}

- **Antécédent de STA : 81 %**
 - En médiane 3 [2-5] épisodes antérieurs, dont 1 [0-2] ayant conduit à une réanimation
- 27/105 épisodes (**29 %**) = **récidive**
- **30 %** de transfert en **réanimation**
- **50 % transfusion**
- **1 % mortalité**

Complications chroniques

Chronic Complications	Whole Population <i>n</i> = 235
Retinopathy, <i>n</i> (%)	103/207 (49.8)
Age at diagnosis of retinopathy (years)	24.7 (20.3–30.5)
Laser photocoagulation, <i>n</i> (%)	52/185 (28.1)
Cardiac involvement, <i>n</i> (%)	67/177 (37.9)
Age at diagnosis of cardiopathy (years)	26.3 (20.6–30.4)
LV systolic dysfunction, <i>n</i> (%)	14/228 (6.1)
LV and/or LA dilatation, <i>n</i> (%)	56/161 (34.8)
Age at diagnosis of LV dilatation (years)	25.2 (20.4–30.1)
TRV ≥ 2.5 m/s, <i>n</i> (%)	33/86 (38.4)
Cerebral vasculopathy, <i>n</i> (%)	33/102 (32.3)
Brain aneurysms, <i>n</i> (%)	14/98 (14.3)
Silent cerebral infarcts, <i>n</i> (%)	10/85 (11.8)
Moyamoya, <i>n</i> (%)	2/97 (2.1)
Vessel stenosis, <i>n</i> (%)	7/98 (7.1)
Nephropathy, <i>n</i> (%)	64/164 (39)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	124 (109–134)
Hyperfiltration [§] , <i>n</i> (%)	60/220 (27.3)
Chronic kidney insufficiency, <i>n</i> (%)	7/220 (3.2)
ACR > 3 mg/mmol, <i>n</i> (%)	53/144 (36.8)
ACR (mg/mmol)	1.8 (0.8–6.8)
Bone complications	
Avascular osteonecrosis (AON), <i>n</i> (%)	70/217 (32.3)
Age at diagnosis of AON (years)	19.8 (16.7–28.1)
H-shaped vertebrae, <i>n</i> (%)	47/88 (53.4)
Fracture, <i>n</i> (%)	57/181 (31.5)
Osteomyelitis, <i>n</i> (%)	45/214 (21)
Age at 1st osteomyelitis episode (years)	10.8 (6.6–19.4)
Skin ulcers, <i>n</i> (%)	24/188 (12.8)
Age at first episode (years)	18.6 (16.4–26.8)



- Fréquence des atteintes chroniques d'organe
 - Facteur de risque de mortalité
 - TRV ≥ 2.5 m/s (Damy *et al*, Eur H Journ 2016 ; Shah *et al*, Am J Hematol 2021)
 - Association avec le phénotype hémolytique
- Impact sur la qualité de vie

Dépression : adulte



- Prévalence de la dépression chez l'adulte drépanocytaire : **24 % en moyenne**
 - Méta-analyse 36 études internationales ; scores de dépression ; 1665/6939 patients \geq cut-off du score considéré
 - 30 % aux USA, 50 % en Europe
 - *En comparaison* : diabète 12-40 % ; cancer 20-40 %
- **Dépression associée à :**
 - Nombre de CVO hospitalisées
 - Intensité de la douleur
 - Ressenti négatif de la douleur sur la qualité de vie

Dépression : adolescent



- *188 patients âgés de 12 à 18 ans (moyenne = 15) aux USA ; évaluation neurocognitive*
 - Anxiété : 1,3 %
 - Dépression : 6%
- tous chez les ados les plus âgés

Problématique semblant croissante avec le temps
Prévalence importante chez l'adulte
Difficile à quantifier parfois au milieu du reste de la prise en charge

Profil « super-utilisateur »

- *Etude américaine basée sur la cohorte de la CSSCD (Cooperative Study of Sickle Cell Disease, > 3000 patients)*
 - 80 % des patients : 0-3 CVO hospitalisées/an (*low utilizers*)
 - **5 % ≥ 6 CVO/an** (*high utilizers*)
- Comparaison 25 *high* vs 9 *low* :
 - PNN/bili + élevée
 - + de **consommation de morphine** dans les 6 derniers mois
 - + **d'anxiété** et de **dépression**
 - + de **sensibilité à la douleur**
 - - de diplômes licence/master

Profil « super-utilisateur »

- *Etude américaine monocentrique rétrospective (Wisconsin) avant/après ouverture d'une clinique spécialisée SCD avec traitement « intensif »*
- Traitement « **intensif** »
 - Frequent outpatient clinic visits, daily inpatient rounding, day hospital(5 j/7) to address pain and other urgent medical and social needs
 - 2 doctors, 2 nurses, 1 social assistant
- **Super-utilizers 17/115 (15 %)** ; 60 % femmes, 100 % douleur chronique) \geq 12 admissions/year (28/patient-yr)

Profil « super-utilisateur »

Post intervention

	Rate of ED/hospital admission per patient-year	Rate of 30 day re-admission
Super utilizers	27.9 -> 13.5 (p<0.0001)	13.5 -> 1.8 (p<0.0001)
Whole cohort	7.1 -> 6.1 (NS)	2.6 -> 0.7 (p=0.006)

Profil « super-utilisateur » : exemple à l'hôpital Tenon

2019

HOSPITALISATION COMPLETE

328	patients venus	1	fois
89	patients venus	2	fois
49	patients venus	3	fois
45	patients venus	4	fois
13	patients venus	5	fois
12	patients venus	6	fois
10	patients venus	7	fois
6	patients venus	8	fois
3	patients venus	9	fois
3	patients venus	10	fois
8	patients venus	11	fois
1	patients venus	13	fois
5	patients venus	14	fois
2	patients venus	15	fois
1	patients venus	16	fois
1	patients venus	17	fois
1	patients venus	18	fois
2	patients venus	19	fois
2	patients venus	20	fois
1	patients venus	21	fois
1	patients venus	22	fois
3	patients venus	24	fois
1	patients venus	27	fois
1	patients venus	29	fois
2	patients venus	30	fois
1	patients venus	31	fois
1	patients venus	34	fois
1	patients venus	44	fois
1	patients venus	52	fois
1	patients venus	58	fois
1	patients venus	67	fois
1	patients venus	68	fois
1	patients venus	72	fois
1	patients venus	73	fois
1	patients venus	75	fois
1	patients venus	77	fois

**Actions
correctrices**



2022

HOSPITALISATION COMPLETE

300	patients venus	1	fois
96	patients venus	2	fois
47	patients venus	3	fois
33	patients venus	4	fois
13	patients venus	5	fois
13	patients venus	6	fois
4	patients venus	7	fois
6	patients venus	8	fois
7	patients venus	9	fois
2	patients venus	11	fois
1	patients venus	12	fois
1	patients venus	13	fois
1	patients venus	14	fois
3	patients venus	15	fois
2	patients venus	16	fois
1	patients venus	17	fois
1	patients venus	22	fois

Profil « super-utilisateur »

- Etude américaine basée sur la cohorte de la *Cooperative Study of Sickle Cell Disease*, > 3000 patients

- 80 % des patients : 0-3 CVO hospitalières/an (*low utilizers*)
- 5 % \geq 6 CVO/an (*high utilizers*)

- Comparaison 25 % *low* :

- PNN/bili +
- + de consommation de morphine dans les 6 derniers mois
- + de dépression
- + de sensibilité à la douleur
- + de diplômes licence/master

Super utilizers en IDF : 4 % des patients = 30 % des admissions

Douleur chronique chez le patient drépanocytaire adulte

- **Near-daily pain >25% ; pain most days >50%**
- Causes liées ou non aux complications de la drépanocytose :
 - Ostéonécroses
 - Ulcères cutanés
- Sensibilisation à la douleur ++ : douleur chronique → douleur aiguë + intense
- Intrication douleur chronique/dépression/complications de la maladie

Allo-immunisation et problématiques transfusionnelles

- *2008-2018 population enfant + adulte EFS Ile de France*¹
 - 6496 patients transfusés = 239944 CGR
 - **Allo-immunisation : 27 %** (1742/6496)
 - Faible risque si pas d'allo-immunisation après 20 CGR reçus
 - Allo-immunisation plus fréquente (mais moins grave) chez les multi-transfusés (≥ 50 CGR) vs peu transfusés (≤ 12 CGR) : 23.6 % vs 7,5 %
- *2011-2014 DHTR prospectif patients adultes transfusés Mondor*²
 - 694 transfusions = 311 patients, 30 mois
 - **DHTR : 4 %** (15/360 transfusions ponctuelles, **20 % pregnancy**)
 - **Mortalité : 6 %**

¹ Floch *et al*, Blood Advances 2023

² Narbey *et al*, Am J Hematol 2017

En résumé : pourquoi les greffer jeunes ?

- **Eviter à l'âge adulte :**

- Fréquence des **complications vaso-occlusives** (parfois graves, notamment STA)
- **Complications chroniques** d'organes (cœur, rein)
- **Intrication médico/psycho/sociale** : dépression, douleur chronique, désinsertion
- **Mésusage**
- Profils « **super utilisateurs** »
- **Problématiques immuno-hématologiques** : (poly)allo-immunisation et DHTR

Merci de votre attention