

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 (rérospectif) | 2004-2014 (prospectif) | 1999-2011 (rérospectif) | 2004-2013 (rérospectif) |
| 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 aigues



| 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))

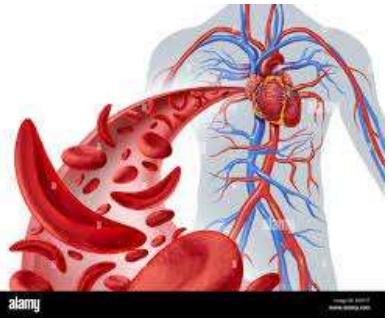
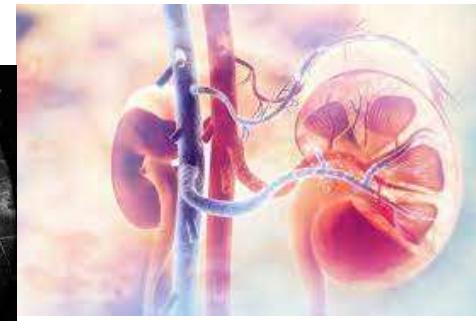
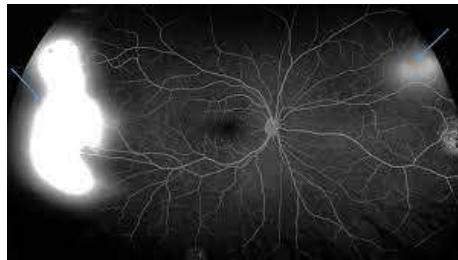
Acute chest syndrome in adult patients with sickle cell disease: The relationship with the time to onset after hospital admission

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 \geq 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/mn/1.73 m ²) | 124 (109–134) |
| Hyperfiltration \ddagger , <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 \geq 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
 - + de **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

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

2022

HOSPITALISATION COMPLETE

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

Actions correctrices



Courtesy F. Lionnet, not published

Profil « super-utilisateur »

- *Etude américaine basée sur la cohorte de l'International Cooperative Study of Sickle Cell Disease, > 3000 patients*
- 80 % des patients : 0-3 CVO bimestriels (low utilizers)
- 5 % \geq 6 CVO/an (high utilizers)
- Comparaison 25 patients « super-utilisateurs » vs 9 « low » :
 - PNN/bili +
 - + de consultation et + d'opérations
 - + de prescription de morphine dans les 6 derniers mois
 - + 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 aigue + 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 (\geq 50 CGR) vs peu transfusés (\leq 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