



Association entre les crises vaso-occlusives hospitalisées et la mortalité chez les patients drépanocytaires de plus de 16 ans : une étude nationale Française

Pr. Jean-Benoît ARLET¹, Hannah LENNON², Miranda BAILEY³, Eleonore HERQUELOT², Ludovic LAMARSALLE², Fanny RAGUIDEAU², Pr. Pablo BARTOLUCCI³

¹ Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs et autres pathologies rares du globule rouge et de érythropoïèse, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

² HEVA, Lyon, France

³ Novartis Gene Therapies, Bannockburn, IL, USA

⁴ Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs et autres pathologies rares du globule rouge et de érythropoïèse, Hôpital Albert Chenevier – Henri Mondor, Créteil, France

Liens d'intérêts

- Pr. Jean-Benoît Arlet et Pr. Pablo Bartolucci ont reçu des émoluments ou des budgets recherche par Novartis.
- Hannah Lennon, Eleonore Herquelot, Ludovic Lamarsalle et Fanny Raguideau sont employés par HEVA, une CRO rémunérée par Novartis pour réaliser l'étude.
- Miranda Bailey est employée par Novartis.

Introduction

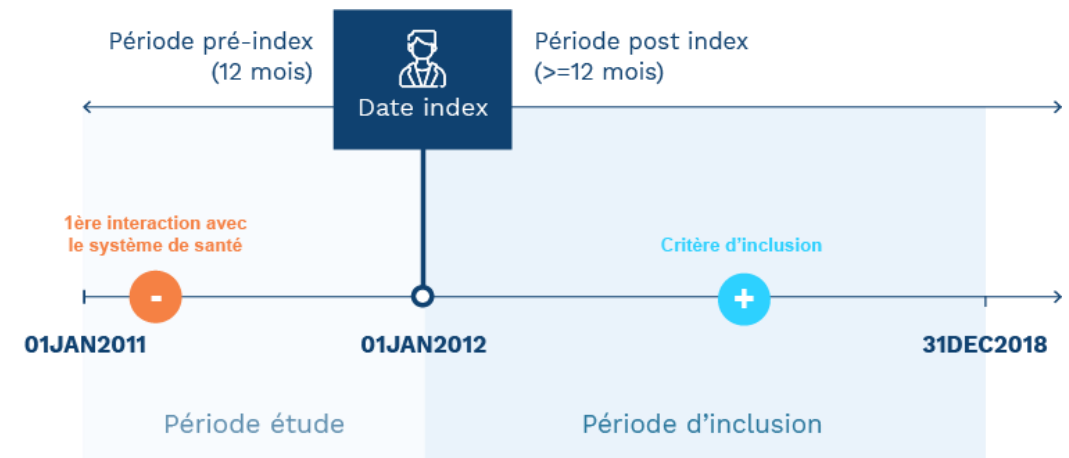
- Les complications aiguës les plus fréquentes de la drépanocytose sont les crises vaso-occlusives (CVO) douloureuses osseuses et les syndromes thoraciques aigus.
- Une première étude avait suggéré une relation entre la fréquence des CVO et une mortalité accrue.
- Alors que la prise en charge de la drépanocytose s'est améliorée, il paraît important d'étudier à nouveau cette association.
- Objectif de l'étude: **évaluer l'association entre CVO hospitalisées et mortalité chez les patients drépanocytaires adultes en France.**



Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. N Engl J Med. 1991 Jul 4;325(1):11–6.

Méthodes

- **Étude de cohorte observationnelle rétrospective** réalisée à partir des bases de données du Système National des Données de Santé (SNDS) qui inclut les données hospitalières, les données de remboursement de soins en ville et la date de décès de la quasi-totalité des français.
- Inclusion des **patients âgés de plus de 16 ans atteints de drépanocytose** (hospitalisés et/ou présentant une ALD avec un code CIM-10 D57.0-2) entre le 01/01/2012 et le 31/12/2018.
- La date index a été définie comme la première interaction avec le système de soins (en lien ou non avec la drépanocytose). Les patients ont été suivis pendant un minimum de 1 an et jusqu'à la fin de l'étude (31/12/2018).



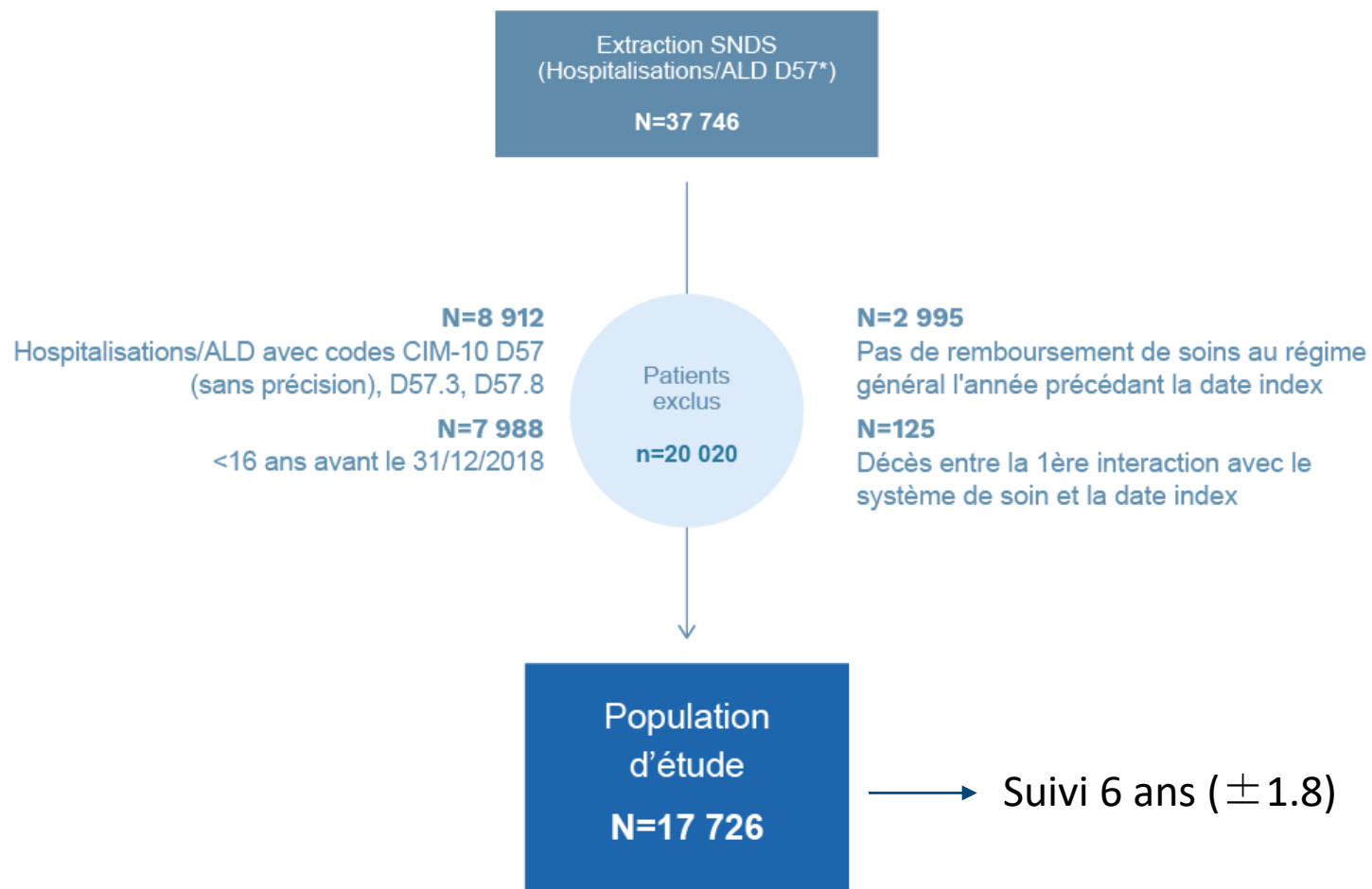
Méthodes

- Définition de la **CVO hospitalisée**
 - diagnostic principal ou relié « drépanocytose avec crises » (code D57.0)
 - Avec **au moins une nuit d'hospitalisation** précédée par un **passage par le SAU**
- Le **nombre annuel moyen de CVO hospitalisées** défini par :
 - nombre total de CVO hospitalisées pendant le suivi divisé par le nombre d'années de suivi.
 - 3 groupes : <1 / 1 à 3 / ≥ 3 CVO moyenne par an.
- L'effet du nombre cumulatif de CVO hospitalisées sur le décès a été estimé par des modèles de Cox prenant l'âge comme échelle de temps et ajustés sur le genre.

Résultats

Population de l'étude

- **17 726 patients** drépanocytaires âgés de plus de 16 ans
- Suivi moyen 6 ans (± 1.8)
médiane 7 ans



Résultats

Caractéristiques à l'inclusion



11 568
(65,3%)

Genre
(femme)*



35.0 ans
(±15,8)

Âge moyen
(ET)

Répartition nombre moyen annuel de CVO**

CVO	Proportion de patients	Âge moyen en années (±ET)	Proportion de femmes
<1	90,3%	36,3 (±15,8)	66,7%
[1-3[	7,4%	23,8 (±9,0)	51,8%
≥3	2,3%	21,3 (±7,1)	52,9%

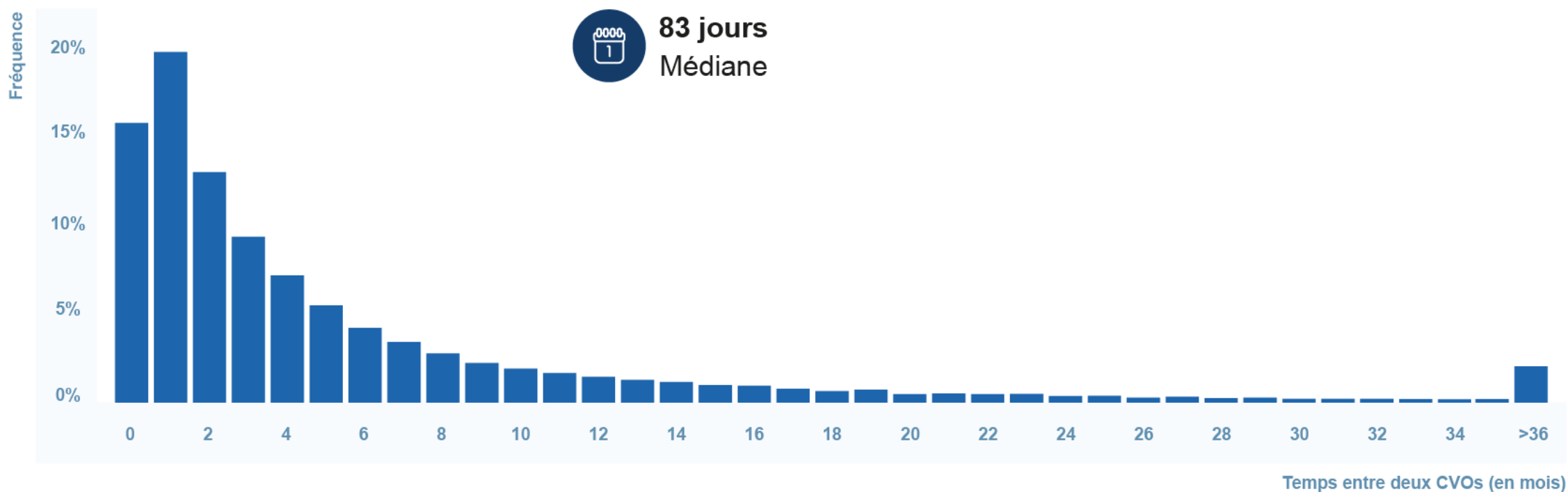
- Environ **20%** des patients ont reçu au moins une délivrance d'hydroxyurée
 - 15,7% chez patients <1 CVO
 - 69,9% chez patients 1-3 CVO
 - 88,2% chez patients >3 CVO

* Principalement par hospitalisation au moment grossesse

** Ne sont pas inclus les CVO prises en charge aux urgences et non hospitalisées

Résultats

Délai moyen entre les CVO hospitalisées successives (patients avec plus de 1 CVO)



Résultats

Caractéristiques à l'inclusion



11 568
(65,3%)

Genre
(femme)*



35.0 ans
($\pm 15,8$)

Âge moyen
(ET)



914
(5,2%)

Patients
décédés



456
(49,9%)

Hommes



60,1 years
($\pm 19,7$)

Âge moyen
(ET)



694
(75,9%)

À l'hôpital

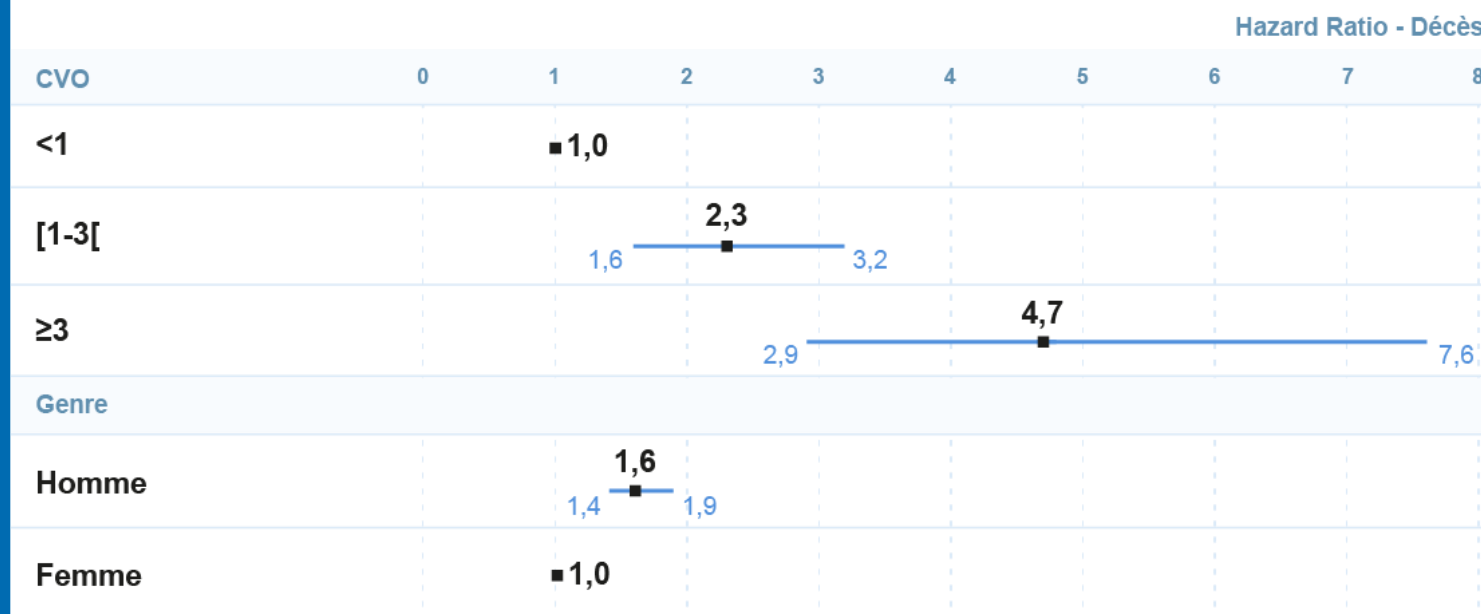
Décès au cours du suivi (moyen 6 ans ± 1.8)

* Principalement par hospitalisation au moment grossesse

Résultats

Facteurs de risque de mortalité

- Patients avec ≥ 3 CVO hospitalisées par an au cours du suivi avaient 4,7 fois plus de risque de décéder que patients avec <1 CVO hospitalisée.
- Les hommes avaient 1,6 fois plus de risque de décéder au cours du suivi que les femmes.



Résultats

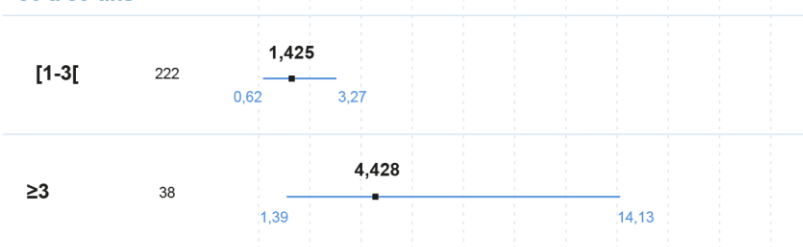
Facteurs de risque de mortalité: effet de l'âge

- Effet différent selon les tranches d'âge
 - significatif dans presque toutes les catégories d'âge (manque de puissance dans les tranches d'âge supérieures).
- L'interaction entre l'âge et nbre annuel de CVO hospitalisées est significative ($p = 0,037$).

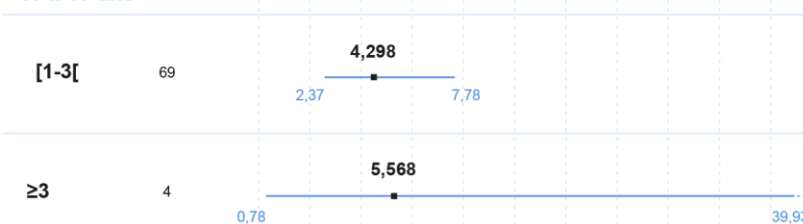
16 à 29 ans



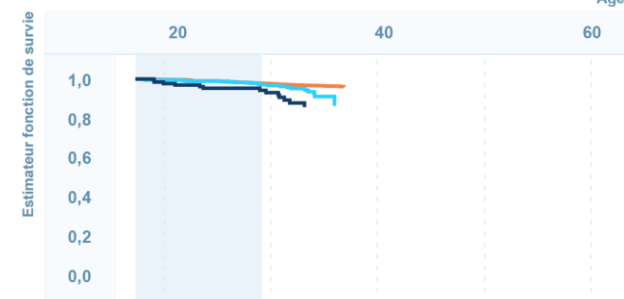
30 à 39 ans



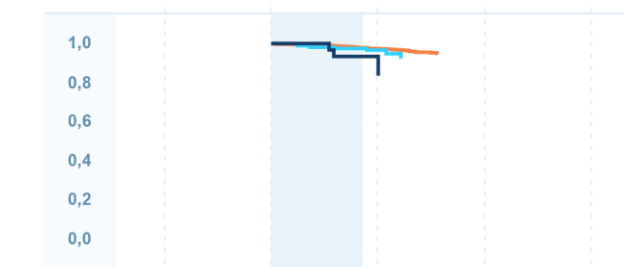
40 à 49 ans



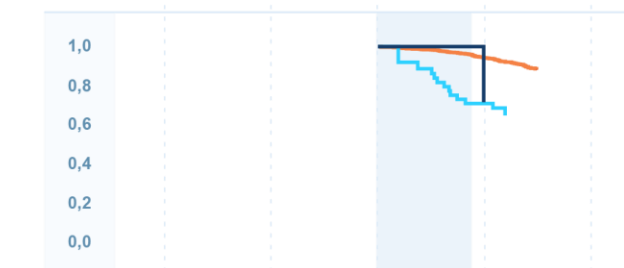
16 à 29 ans



30 à 39 ans



40 à 49 ans



Interprétation

- Le nombre annuel de CVO hospitalisées a un effet significatif sur le risque de décès.
- L'association plus importante dans les groupes plus âgés et chez les hommes.
- Une nouvelle CVO survenait dans les 83 jours suivant une précédente hospitalisation pour CVO pour 50% des patients présentant plus de 1 CVO (**1/3 dans le mois suivant la crise**)

Limites/Biais

- Les CVO avec passage au SAU et non hospitalisés ne sont pas prises en compte
 - sous estimation des CVO en comparaison à d'autres études
- Bcp de femme dans le groupe 1 (<1 CVO)
 - femmes drépanocytaires + hospitalisées au moment de la grossesse
 - mauvais codage en obstétrique de patients avec trait drépanocytaire (D573 au lieu de D570) au moment de la grossesse?

Sur une cohorte en France, en vie réelle:

Les patients drépanocytaire adultes avec des CVO hospitalisées fréquentes ont un risque accru de décès

Conclusions

La réduction du nombre de CVO annuelle chez les patients drépanocytaires doit être un objectif thérapeutique prioritaire



Remerciements

- Aurore Yocolly de Novartis Pharma AG et Nathalie Carpentier de Novartis Pharma S.A.S. pour la coordination de cette publication.
- La CNAMTS (département DEMEX) pour l'extraction des données du SNDS.