

Taux d'hémoglobine et complications chez les patients atteints de drépanocytose : une analyse d'une large base de données de sante nord-américaine – Symphony Health

William B. Ershler, MD¹ ; Laura M. De Castro, MD, MHS² ; Zahra Pakbaz, MD³, Aaron Moynahan⁴ ; Derek Weycker, PhD⁴ ; Thomas E. Delea, MSIA⁴ ; O. Alfa Cissé, MD⁵; F. Darson, PhD⁵; Anne Beaubrun, PhD⁶ ; Irene Agodoa, MD⁶ ; Andy Nguyen, PhD⁵ .

¹Inova Schar Cancer Institute, Fairfax, VA, États-Unis; ²UPMC Hillman Cancer Center, Pittsburgh, PA, États-Unis; ³UC Irvine Chao Family Comprehensive Cancer Center, Orange, CA, États-Unis; ⁴Policy Analysis Inc. (PAI), Brookline, MA, États-Unis; ⁶Global Blood Therapeutics, Paris, France; ⁶Global Blood Therapeutics, South San Francisco, CA, États-Unis.

Coordonnées de l'auteur correspondant :

Nom : William B. Ershler, MD
Adresse : 8081 Innovation Park Drive, Suite 4408, Fairfax, Virginia 22031
N° de téléphone : (571) 472-1069 Adresse e-mail : William.Ershler@inova.org

CONTEXTE

- La drépanocytose est une maladie génétique grave provoquant la polymérisation de l'Hb. Elle entraîne la falciformation des GR, une anémie hémolytique et des vaso-occlusions douloureuses.¹
- Avec le temps, plusieurs organes peuvent être atteints en raison d'une réduction de l'apport en oxygène vers les tissus, avec des conséquences cliniques à type d'AVC, d'IRC, d'IRT et d'HTP.^{1,2}
- Des publications antérieures suggèrent que de faibles taux d'Hb sont associés à des atteintes d'organes.³
- A notre connaissance, il n'existe pas d'étude de cohorte récente mettant en évidence la relation entre le taux d'Hb et les diverses atteintes d'organes chez les patients atteints de drépanocytose

GR, globules rouges; AVC, accident vasculaire cérébral; IRC, insuffisance rénale chronique; IRT, insuffisance rénale terminale; HTP, hypertension pulmonaire; Hb, hémoglobine

OBJECTIF

- Étudier la relation entre le taux d'Hb et l'apparition de nouvelles atteintes d'organes dans une vaste cohorte d'adolescents et d'adultes atteints de drépanocytose.

MÉTHODES

- Etude observationnelle rétrospective évaluant les données de santé de patients âgés de ≥ 12 ans présentant des preuves diagnostiques de drépanocytose sur la base de ≥ 3 réclamations (patients hospitalisés ou ambulatoires) entre janvier 2012 et juillet 2020 dans la base de données nord-américaine **Integrated Dataverse de Symphony Health Solutions**.
 - Les patients ayant au moins une valeur d'Hb sans aucune greffe de moelle osseuse ou de cellules souches documentée entre janvier 2013 et juillet 2019 ont été inclus.
- L'analyse de cette étude comprenait l'apparition d'atteintes globales d'organes et l'atteinte isolée des organes (IRC, HTP, ulcère de la jambe et AVC).
- Les incidences non ajustées relatives aux atteintes globales d'organes et à l'atteinte isolée des organes, ainsi que les rapports de cotes correspondants non ajustés ont été stratifiés par taux d'Hb de 1 g/dL (de < 7 g/dL [référence] à ≥ 12 g/dL) à l'aide de modèles EEG avec une distribution binomiale, une fonction de lien logistique et une structure de corrélation échangeable.
- Des modèles d'EEG multivariés ont été utilisés pour évaluer l'association indépendante entre les taux d'Hb et les complications liées aux AO, en ajustant pour les caractéristiques des patients et les autres types de complications.
- Les analyses étaient limitées aux patients qui ne présentaient pas d'AO à la date de référence ; les observations survenant après la première preuve du résultat de l'étude ont été exclues de l'analyse.

EEG, équation d'estimation généralisée

RÉSULTATS

Patients

- Sur une période de 8 ans, 94 615 patients ont été identifiés; 17 422 patients présentaient plus d'une valeur d'Hb, soit un total de 44 913 observations uniques de taux d'Hb.
- Age moyen (ET) : 37,9 (19,0) ans ; femmes : 63,1 % ; adolescents âgés de 12 à 17 ans : 9,6 % (tableau 1).
- Taux initial moyen d'Hb (ET) : 9,7 (1,9) g/dL; antécédents d'AO : 25,6 %.
- Durée moyenne (ET) de suivi par observation pour tout événement : 358 (45) jours.

Risque d'apparition de nouvelles atteintes d'organes

- Le risque sur un an d'apparition de nouvelles AO quelles qu'elles soient et de complications d'AO était le plus élevé chez les patients présentant un taux d'Hb < 7 g/dL par rapport à ceux présentant un taux d'Hb ≥ 7 g/dL (figure 2)
- Ce risque diminuait significativement par augmentation de 1 unité du taux d'Hb ($P < 0,01$ pour toute AO, IRC, HTP, ulcères de jambe et AVC).
- L'ulcère de jambe étaient la nouvelle complication la plus fréquemment observée (n = 42 286), suivie de l'AVC (n = 41 372), de l'HTP (n = 40 907) et de l'IRC (n = 36 309).

Probabilité d'apparition d'une AO :

- Les femmes présentaient généralement un rapport de cotes inférieur (IC à 95 %) pour toutes les AO, à l'exception d'un risque plus élevé d'AVC.
 - Toute AO : 0,765 (0,676 à 0,865)
 - IRC : 0,676 (0,573 à 0,796)
 - HTP : 0,836 (0,667 à 1,048)
 - Ulcère de jambe : 0,473 (0,320 à 0,697)
 - AVC : 1,295 (0,956 à 1,754)
- Le rapport de cotes (IC à 95 %) de toute LOC augmentait généralement avec l'âge.
 - De 18 à 34 ans : 4,118 (2,753 à 6,161)
 - De 35 à 49 ans : 6,279 (4,173 à 9,447)
 - De 50 à 64 ans : 8,993 (5,946 à 13,599)
 - ≥ 65 ans : 11,345 (7,293 à 17,649)

LIMITES

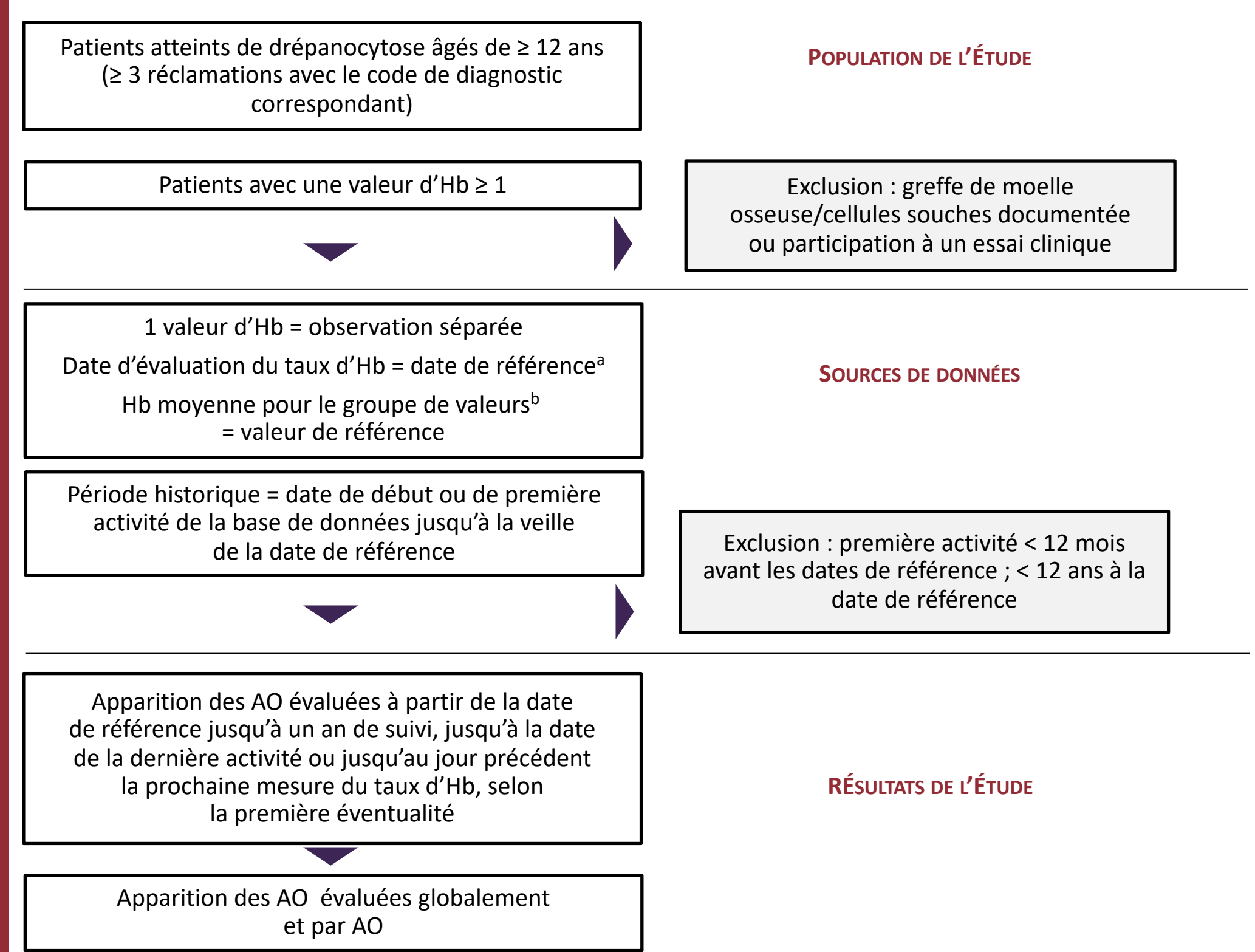
- L'analyse de plusieurs observations provenant du même patient en tant que données non indépendantes peut conduire à des estimations biaisées.
- L'utilisation d'un algorithme opérationnel pour identifier les AO peut avoir entraîné des erreurs de classification (faux positifs et faux négatifs).
- Il est possible que les patients aient quitté un prestataire participant pour en rejoindre un autre ou qu'ils aient été mal codés comme présentant une drépanocytose plutôt qu'un trait drépanocytairre, ce qui pourrait potentiellement causer leur surestimation.
- Les patients atteints de drépanocytose peuvent être systématiquement différents parmi les strates de valeurs d'Hb en termes de caractéristiques non observées, malgré un ajustement afin de prendre en compte les facteurs de confusion résiduels.
- L'analyse utilisée ici n'a pas permis de relier les génotypes des patients aux taux d'Hb.

Tableau 1. Caractéristiques initiales des adolescents et des adultes atteints de drépanocytose dans la base de données Symphony^a

Variable	Hb (g/dL)							
	Tous (N = 44 913)	< 7 (N = 3 099)	≥ 7 à < 8 (N = 6 231)	≥ 8 à < 9 (N = 8 386)	≥ 9 à < 10 (N = 8 127)	≥ 10 à < 11 (N = 7 329)	≥ 11 à < 12 (N = 5 601)	≥ 12 (N = 6 140)
Données démographiques								
Âge (années), moyenne (ET)	37,9 (19,0)	41,4 (14,7)	36,9 (15,2)	35,1 (15,7)	36,5 (17,0)	38,3 (17,7)	39,6 (31,4)	40,8 (16,1)
Groupe d'âge (années), n (%)								
12 à 17	4 327 (9,6)	179 (5,8)	618 (9,9)	1 011 (12,1)	904 (11,1)	768 (10,5)	476 (8,5)	371 (6,0)
18 à 34	17 534 (39,0)	898 (29,0)	2 452 (39,4)	3 709 (44,2)	3 494 (43,0)	2 852 (38,9)	2 081 (37,2)	2 048 (33,4)
35 à 49	11 441 (25,5)	1 022 (33,0)	1 731 (27,8)	1 979 (23,6)	1 800 (22,1)	1 665 (22,7)	1 406 (25,1)	1 838 (29,9)
50 à 64	8 202 (18,3)	831 (26,8)	1 150 (18,5)	1 231 (14,7)	1 246 (15,3)	1 267 (17,3)	1 126 (20,1)	1 351 (22,0)
≥ 65	3 409 (7,6)	169 (5,5)	280 (4,5)	456 (5,4)	683 (8,4)	777 (10,6)	512 (9,1)	532 (8,7)
Sexe, n (%)								
Hommes	16 559 (36,9)	1 131 (36,5)	2 133 (34,2)	2 965 (35,4)	2 918 (35,9)	2 502 (34,1)	1 865 (33,3)	3 045 (49,6)
Femmes	28 354 (63,1)	1 968 (63,5)	4 098 (65,8)	5 421 (64,6)	5 209 (64,1)	4 827 (65,9)	3 736 (66,7)	3 095 (50,4)
Antécédents médicaux^b								
Antécédents de LOC, n (%)								
Tout	11 486 (25,6)	1 332 (43,0)	2 029 (32,6)	2 343 (27,9)	2 202 (27,1)	1 637 (22,3)	1 000 (17,9)	943 (15,4)
IRC	7 429 (16,5)	962 (31,0)	1 284 (20,6)	1 435 (17,1)	1 382 (17,0)	1 024 (14,0)	691 (12,3)	651 (10,6)
Hypertension pulmonaire	3 139 (7,0)	436 (14,1)	637 (10,2)	736 (8,8)	601 (7,4)	382 (5,2)	189 (3,4)	158 (2,6)
AVC	2 481 (5,5)	173 (5,6)	324 (5,2)	469 (5,6)	536 (6,6)	452 (6,2)	268 (4,8)	259 (4,2)
Ulcère de la jambe	1 394 (3,1)	243 (7,8)	372 (6,0)	317 (3,8)	194 (2,4)	119 (1,6)	85 (1,5)	64 (1,0)

^aChaque observation (N = 44 913) a été prise en compte séparément dans les analyses.
^bLes antécédents de complications et d'autres affections comorbides ont été identifiés à partir de la date de début de la base de données (1^{er} janvier 2012) ou de la date de la première activité, selon la dernière éventualité, jusqu'à la veille de la date de référence.
IRC, insuffisance rénale chronique; LOC, lésion des organes cibles; Hb, hémoglobine.

Figure 1. Schéma de l'étude pour l'analyse des données issues des réclamations



^aLa date de référence était la date de la première évaluation du taux d'Hb ; la période de suivi était le délai entre la date de référence et la fin d'une période d'un an, la date de la dernière activité ou la veille de la prochaine observation du taux d'Hb, selon la première éventualité.

^bMesures du taux d'Hb à < 30 jours d'intervalle = même groupe de valeurs.
AO : atteintes d'organes

Figure 2. Rapports de cotes non ajustés pour les événements liés à la drépanocytose par augmentation d'une unité du taux d'Hb par rapport à la valeur de référence (< 7 g/dL)

Toutes les atteintes d'organes (n = 44 913)

Hb (g/dL)	Nbre d'obs.	Nbre d'obs. avec AO	% d'obs. avec AO	Rapport de cotes
≥ 12	6 140	220	3,6	
≥ 11 à < 12	5 601	229	4,1	
≥ 10 à < 11	7 329	332	4,5	
≥ 9 à < 10	8 127	456	5,6	
≥ 8 à < 9	8 386	542	6,5	
≥ 7 à < 8	6 231	528	8,5	
< 7 (référence)	3 099	312	10,1	

IRC (n = 36 309)

Hb (g/dL)	Nbre d'obs.	Nbre d'obs. avec AO	% d'obs. avec AO	Rapport de cotes
≥ 12	5 324	128	2,4	
≥ 11 à < 12	4 743	143	3,0	
≥ 10 à < 11	6 125	206	3,4	
≥ 9 à < 10	6 555	258	3,9	
≥ 8 à < 9	6 768	282	4,2	
≥ 7 à < 8	4 778	264	5,5	
< 7 (référence)	2 016	164	8,1	

Hypertension pulmonaire (n = 40 907)

Hb (g/dL)	Nbre d'obs.	Nbre d'obs. avec AO	% d'obs. avec AO	Rapport de cotes
≥ 12	5 928	32	0,5	
≥ 11 à < 12	5 345	42	0,8	
≥ 10 à < 11	6 835	76	1,1	
≥ 9 à < 10	7 337	139	1,9	
≥ 8 à < 9	7 444	168	2,3	
≥ 7 à < 8	5 454	194	3,6	
< 7 (référence)	2 564	89	3,5	

Ulcères de jambe (n = 42 286)

Hb (g/dL)	Nbre d'obs.	Nbre d'obs. avec AO	% d'obs. avec AO	Rapport de cotes
≥ 12	5 895	13	0,2	
≥ 11 à < 12	5 369	13	0,2	
≥ 10 à < 11	7 016	25	0,4	
≥ 9 à < 10	7 754	33	0,4	
≥ 8 à < 9	7 835	59	0,8	
≥ 7 à < 8	5 659	44	0,8	
< 7 (référence)	2 758	35	1,3	

AVC (n = 41 372)

Hb (g/dL)	Nbre d'obs.	Nbre d'obs. avec AO	% d'obs. avec AO	Rapport de cotes
≥ 12	5 784	56	1,0	
≥ 11 à < 12	5 213	47	0,9	
≥ 10 à < 11	6 669	61	0,9	
≥ 9 à < 10	7 348	65	0,9	
≥ 8 à < 9	7 720	84	1,1	
≥ 7 à < 8	5 775	70	1,2	
< 7 (référence)	2 863	57	2,0	

Pour chaque patient admissible, chaque valeur d'Hb a été identifiée et incluse comme une observation distincte dans le dossier analytique.
AO : atteintes d'organes; IRC : insuffisance rénale chronique; Hb : hémoglobine.

CONCLUSIONS

- Dans cette analyse, la probabilité de développer la plupart des complications liées à la drépanocytose était significativement plus élevée chez les personnes présentant des taux d'Hb faibles par rapport à celles présentant des taux d'Hb plus élevés.
- Ces résultats soulignent l'impact potentiellement négatif de l'anémie hémolytique et des taux d'Hb faibles sur l'incidence des atteintes d'organes chez les patients drépanocytaires.
- Les options thérapeutiques qui améliorent le taux d'Hb peuvent permettre de limiter les atteintes d'organes et potentiellement apporter des bénéfices cliniques et économiques substantiels aux patients atteints de drépanocytose.

RÉFÉRENCES

- Kato GJ, Piel FB, Reid CD, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18010.
- Ataga KI, Gordeuk VR, Agodoa I, Colby JA, Gittings K, Allen IE. Low hemoglobin increases risk for cerebrovascular disease, kidney disease, pulmonary vasculopathy, and mortality in sickle cell disease: a systematic literature review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(4):e0229959.
- National Heart Lung and Blood Institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease. Expert Panel Report, 2014. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2014.

DIVULGATIONS

William B. Ershler : Comité consultatif médical : Global Blood Therapeutics, Novartis, Pharmacosmos ; bureau de l'intervenant : Global Blood Therapeutics, Novartis. Laura M. De Castro : Comité consultatif médical : Global Blood Therapeutics, Novartis, FORMA Therapeutics, GlycoMimetics. Zahra Pakbaz : Comité consultatif : Amgen, Dova, Novartis ; conseillère médicale, intervenante : Terumo BCT ; intervenante : Global Blood Therapeutics, Novartis. Aaron Moynahan : Employé : Policy Analysis Inc. ; financement de la recherche : Global Blood Therapeutics, Novartis. Derek Weycker : Employé, actionnaire : Policy Analysis Inc. ; financement de la recherche : Global Blood Therapeutics, Novartis. Thomas E. Delea : Employé, actionnaire : Policy Analysis Inc. ; financement de la recherche : Global Blood Therapeutics, Novartis. Irene Agodoa : Ancienne employée, actionnaire : Global Blood Therapeutics. L'assistance éditoriale a été fournie par Dylan Mori, PhD (Healthcare Consultancy Group), avec le financement de Global Blood Therapeutics). Cette étude a été financée par Global Blood Therapeutics.

REMERCIEMENTS

Nous remercions tous les patients atteints de drépanocytose, leurs soignants et les professionnels de santé qui contribuent à ces études.