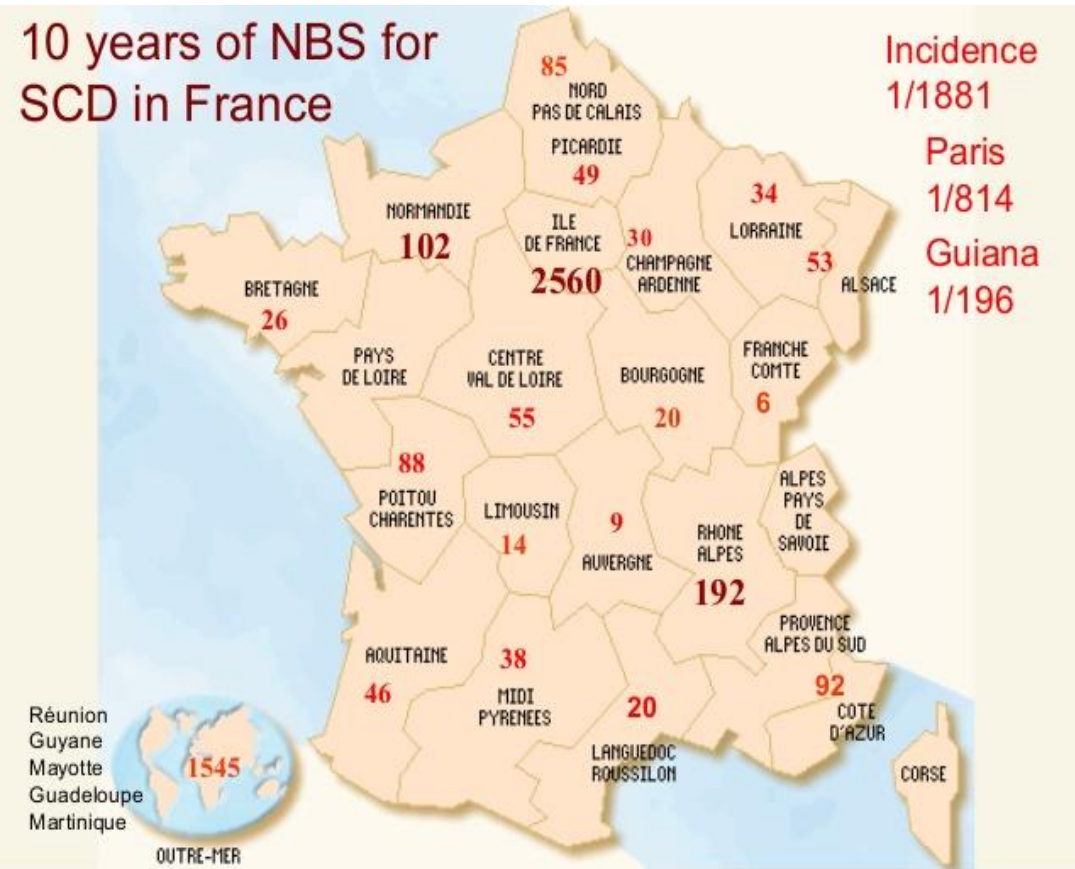


Oxygénothérapie hyperbare dans le traitement de la crise vaso-occlusive chez le patient drépanocytaire de plus de 8 ans

Projet d'essai multicentrique randomisé contrôlé en
double-aveugle contre placebo

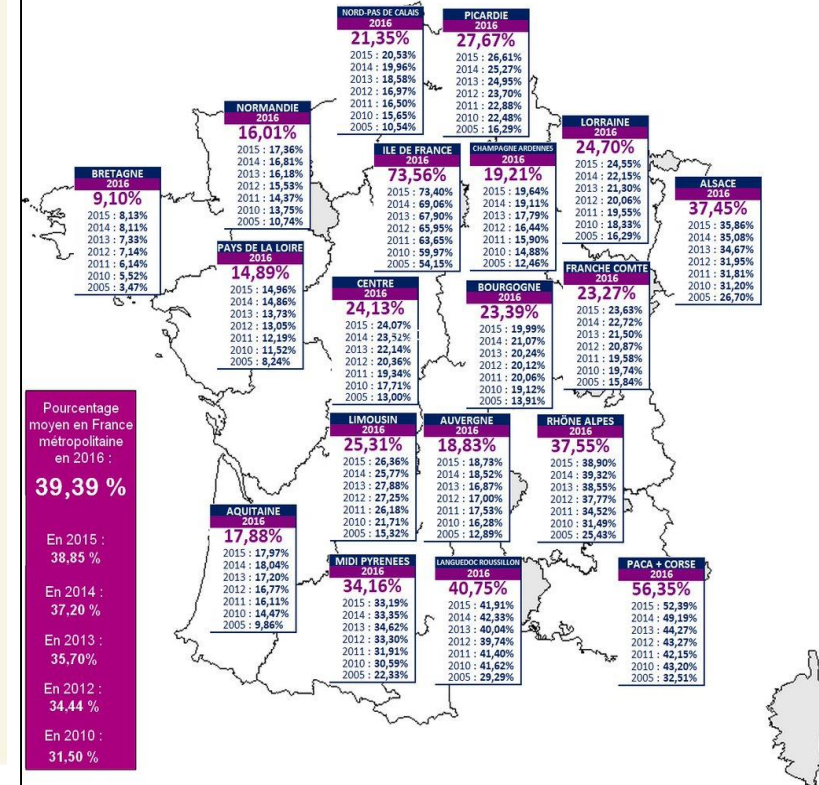
Dr P Louge¹, Pr J Serratrice², Dr R Pignel¹, Pr A Gervais³, Dr K Sami⁴, Pr J Stirnemann²



■ **Dépistage de la drépanocytose : évolution du pourcentage de nouveaux-nés à risque dépistés en France métropolitaine de 2005 à 2016 (source : AFDPHE)**

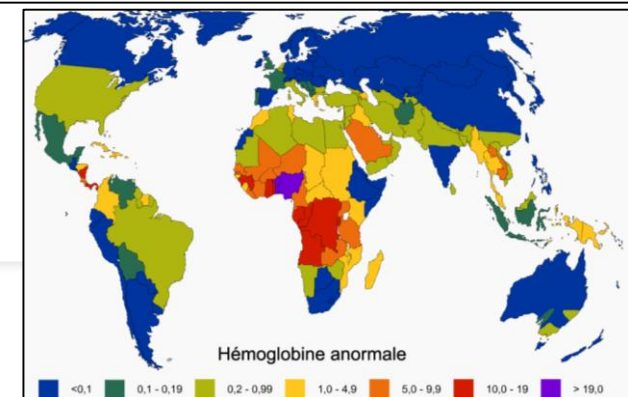
DRÉPANOCYTOSE

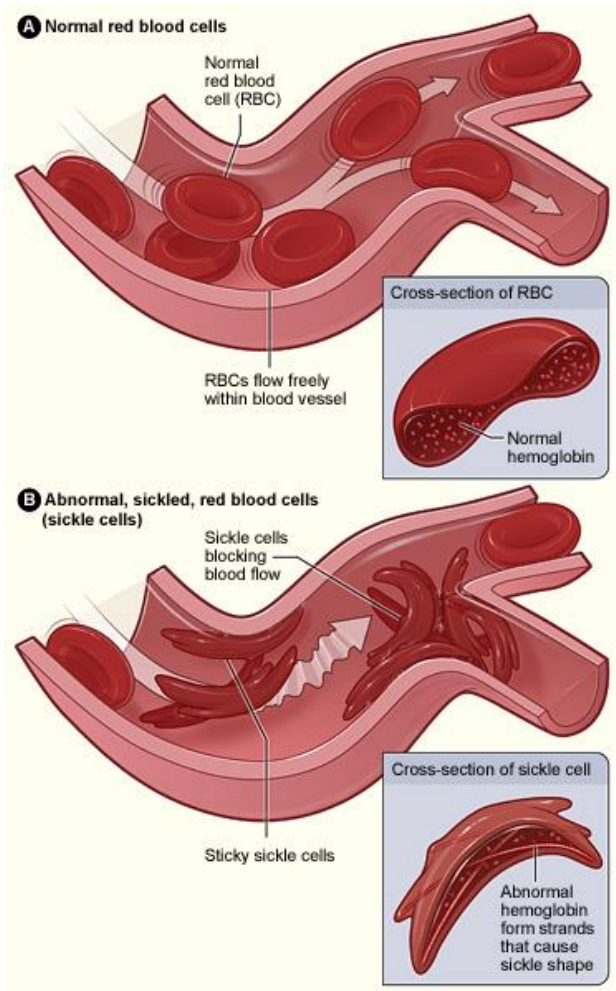
La drépanocytose est une maladie génétique qui ne concerne quasiment exclusivement que les populations extra-européennes : elle touche essentiellement les personnes originaires des Antilles, d'Afrique noire et d'Afrique du nord.



Pathologie génétique la plus répandue au monde

En augmentation constante en Europe





OHB

Hypoxie

Acidose, Froid
Déshydratation
Hyperthermie
Infection, etc...

Arrêt de la polymérisation ?

Polymérisation de l'HbS

Défalciformation ?

Hématies falciformes rigides

Hypoxie Tissulaire

⤵ Vasodilatation

NO inhibé

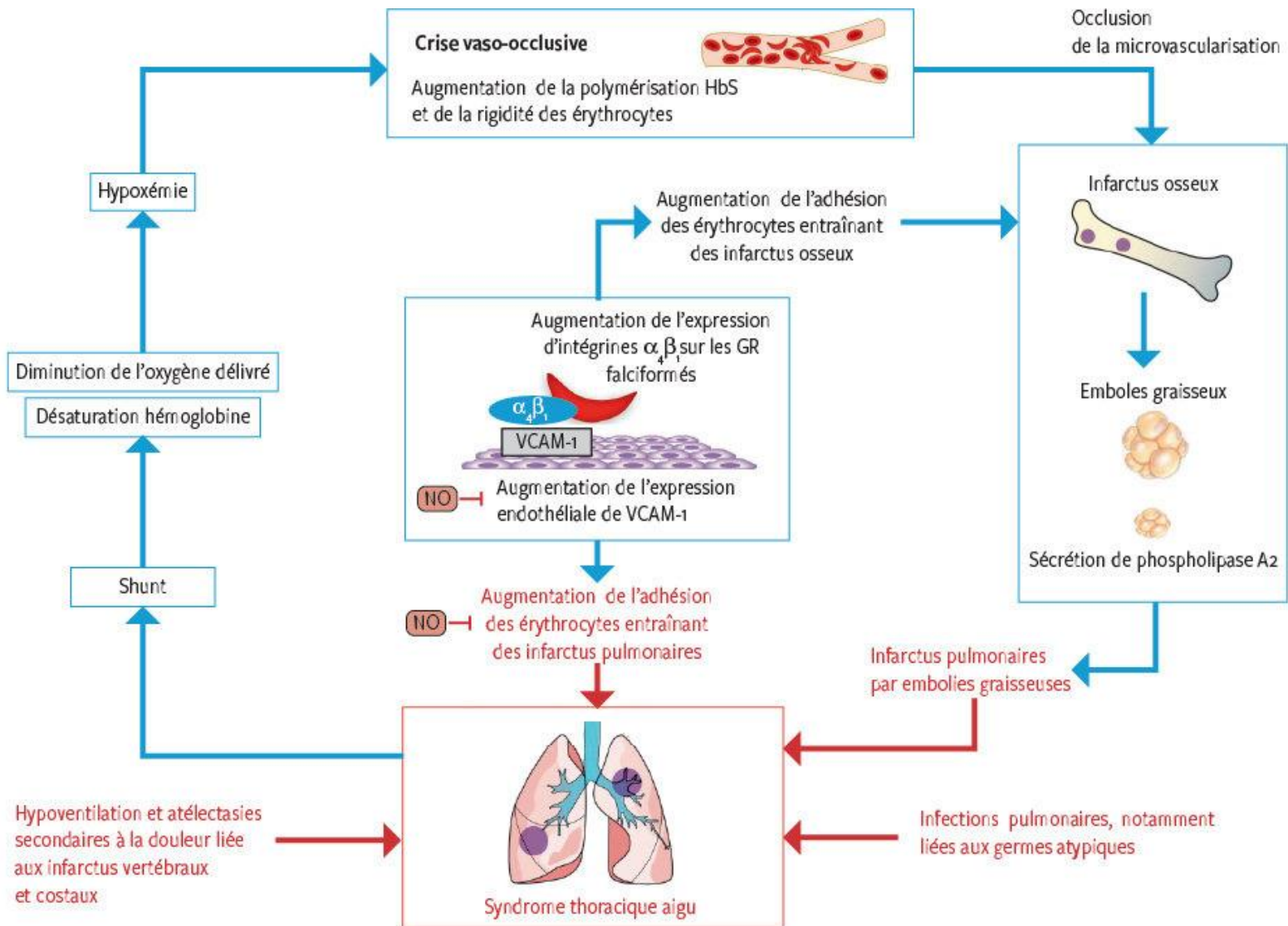
Ischémie

⤴ Adhésion endothéliale

Hb Libre

Hémolyse
Anémie

Occlusion
micro-circulatoire



Consensus Development Conference

Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: preliminary report

Daniel Mathieu, Alessandro Marroni and Jacek Kot

Level of evidence

A B C

Type 3 indications

Brain injury in highly selected patients (acute and chronic TBI, chronic stroke, post anoxic encephalopathy)			X
Interstitial cystitis			X
Limb replantation			X
Post-vascular procedure reperfusion syndrome			X
Radio-induced lesions of the larynx			X
Radio-induced lesions of the CNS			X
Selected non-healing wounds secondary to systemic processes			X
Sickle cell disease			X

Indication type 3 : L'OHB peut être considérée comme possible mais avec un niveau de preuve faible

Niveau C : recommandation ne reposant pas sur des preuves scientifiques adéquates mais soutenue par des données disponibles et l'opinion des experts

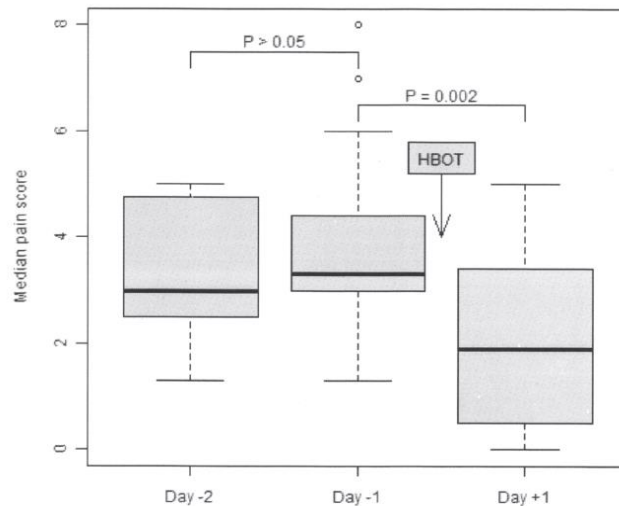
Pré-étude (HPHP / Val de Grâce)

Hyperbaric oxygen therapy for vaso-occlusive crises in nine patients with sickle-cell disease

Jérôme Stirnemann, Edouard Letellier, Nazmiye Aras, Marc Borne, Louis Brinquin and Olivier Fain

Figure 1

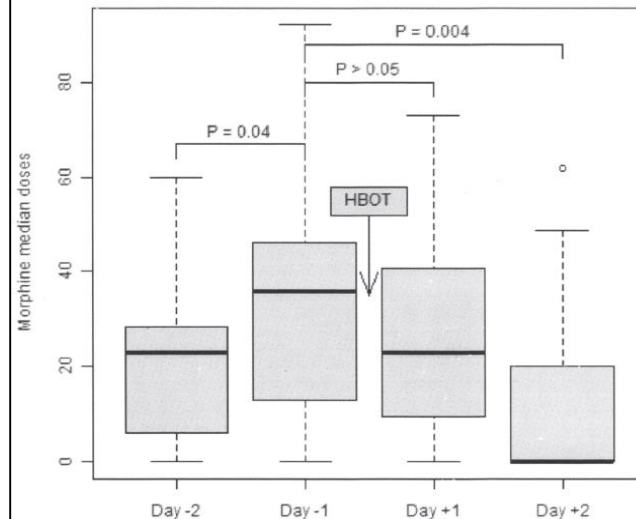
Changes in mean pain score in patients before and after hyperbaric oxygen therapy (HBOT); median scores are shown for two days prior to HBOT (Day -2), the day before the session (Day -1) and the day after the session (Day +1)



↘ EVA de 3.3 à 1.9 ($p = 0.002$)

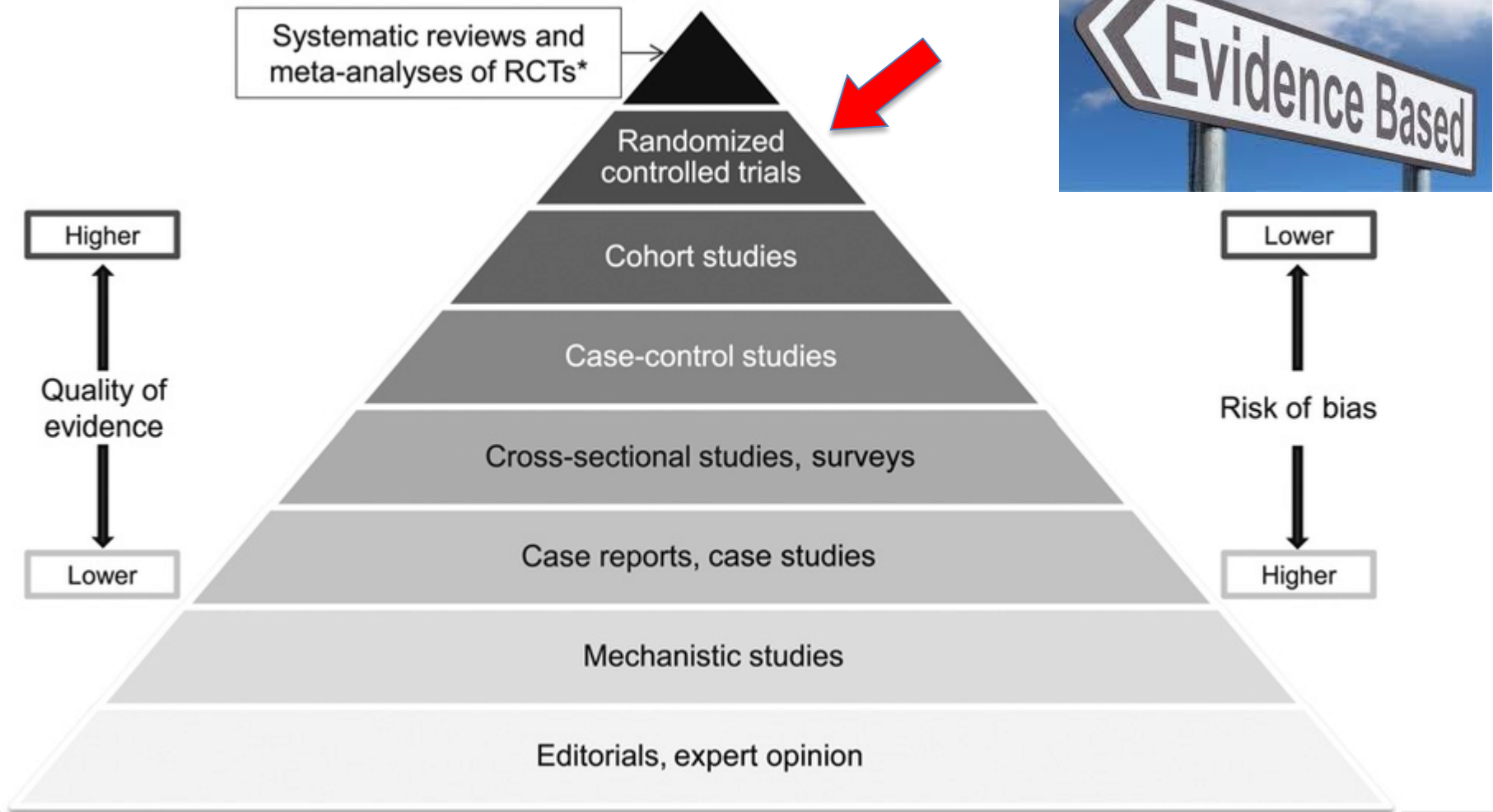
Figure 2

Changes in morphine dose in patients before and after hyperbaric oxygen therapy (HBOT); median doses are shown for two days prior to HBOT (Day -2), the day before the session (Day -1) and the day after the session (Day +1)



↘ Dose de morphine à J1 et J2 ($p = 0.08 - 0.004$)

Intérêt des études contrôlées « en aveugle »





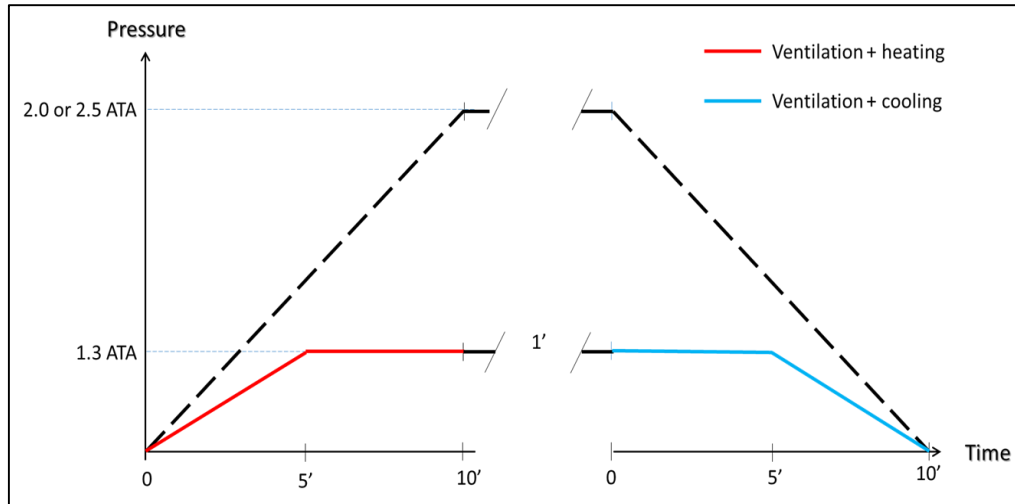
➤ Etudes Paracliniques (2023)

➤ Etude Clinique (2021/23)

➤ Validation du bras Placebo (2019)

➤ Dossier SuissEthic (2019-20)

Validation d'un bras aveugle (SHAM):



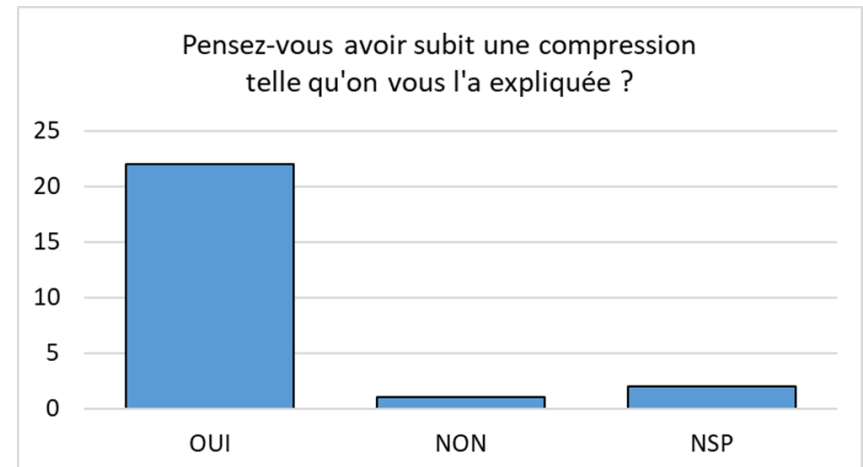
85 % de réponses positives

1 réponse négative...

Une compression à 3 mètres avec éléments confondants semble être un placebo suffisant en hyperbarie

Avantages :

- ✓ Très peu de risque (BT)
- ✓ PiO_2 à 0,27 (peu d'effet O_2)



Etude HUG envisagée :

- ✓ Multicentrique
 - HUG (60 patients/an)
 - Lyon (> 100 patients/an)

Calcul d'effectif pour une diminution EVA de 2 : 50 patients/bras

- ✓ Randomisée
 - Bras OHB (95', 2 ATA, $\text{FiO}_2 = 1$)
 - Bras « placebo » (95', 1.3 ATA, $\text{FiO}_2 = 0.21$)
- ✓ Double aveugle
 - Patients
 - Médecins Evaluateurs

Etude HUG envisagée :

- ✓ Objectif primaire : Démontrer l'efficacité de l'OHB sur le **niveau de douleur** dans la crise vaso-occlusive drépanocytaire

Différence de douleur entre H0 (aux urgences, avant la séance d'OHB) et H6 (4h après la fin de la séance d'OHB, dans le service clinique). La douleur sera évaluée par une Echelle Visuelle Analogique (EVA)

- ✓ Objectifs secondaires : comparaison OHB/Placebo

- Marqueurs biologiques (CRP, LDH)
- Indications de transfusion
- Dose de morphino-mimétiques
- Durée de séjour

Etude HUG envisagée :

- ✓ Etude complémentaire primaire : Evolution de marqueurs biologiques

Centrifugation / traitement des prélèvement sanguins au centre hyperbare

Création d'un bio-banque



- ✓ Etude complémentaire secondaire :

Suivi au long court (récidive, complications à long terme)

Etude de cohorte

Etude HUG envisagée :



✓ Critères d'inclusion :

- patients âgé de plus de 8 ans,
- drépanocytaire (type SS, SC, thalassémie $S\beta_0$ et $S\beta_+$),
- présentant une crise vaso-occlusive avec ou sans syndrome thoracique aigu ne répondant pas aux antalgiques de niveau 2,
- capable de réaliser des manœuvres de Valsalva
- Ayant signé un consentement éclairé.

✓ Critères d'exclusion :

- Grossesse en cours,
- Indication à une ventilation artificielle (VNI ou IOT)
- CI à l'hyperbarie,
- Anomalie au DTC (> 200 cm/s), ATCD d'AVC
- ONB > 2 l/mn pour maintenir une $SpO_2 > 92\%$.

Protocole de PEC de la douleur aiguë drépanocytaire au SAU (adulte)

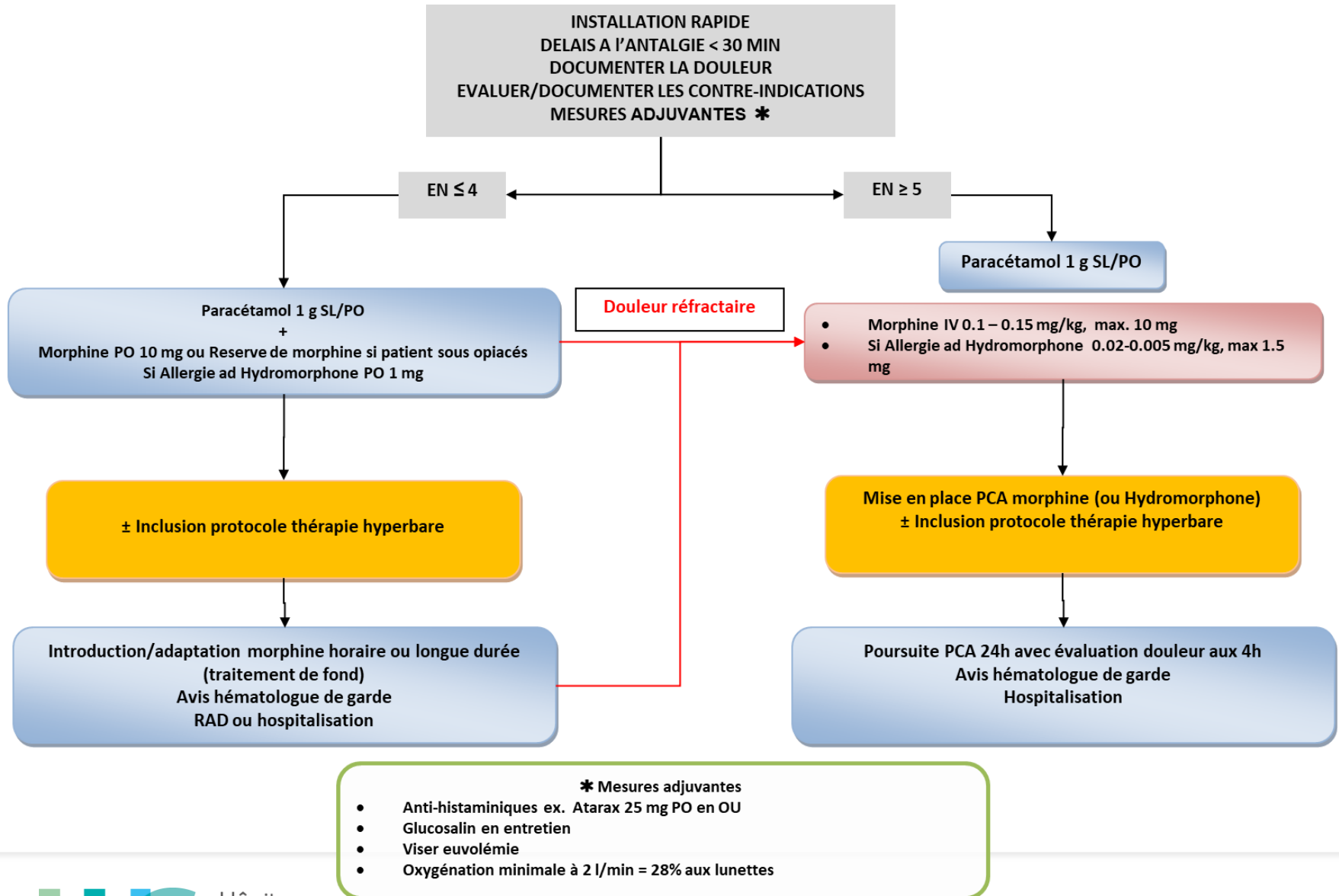
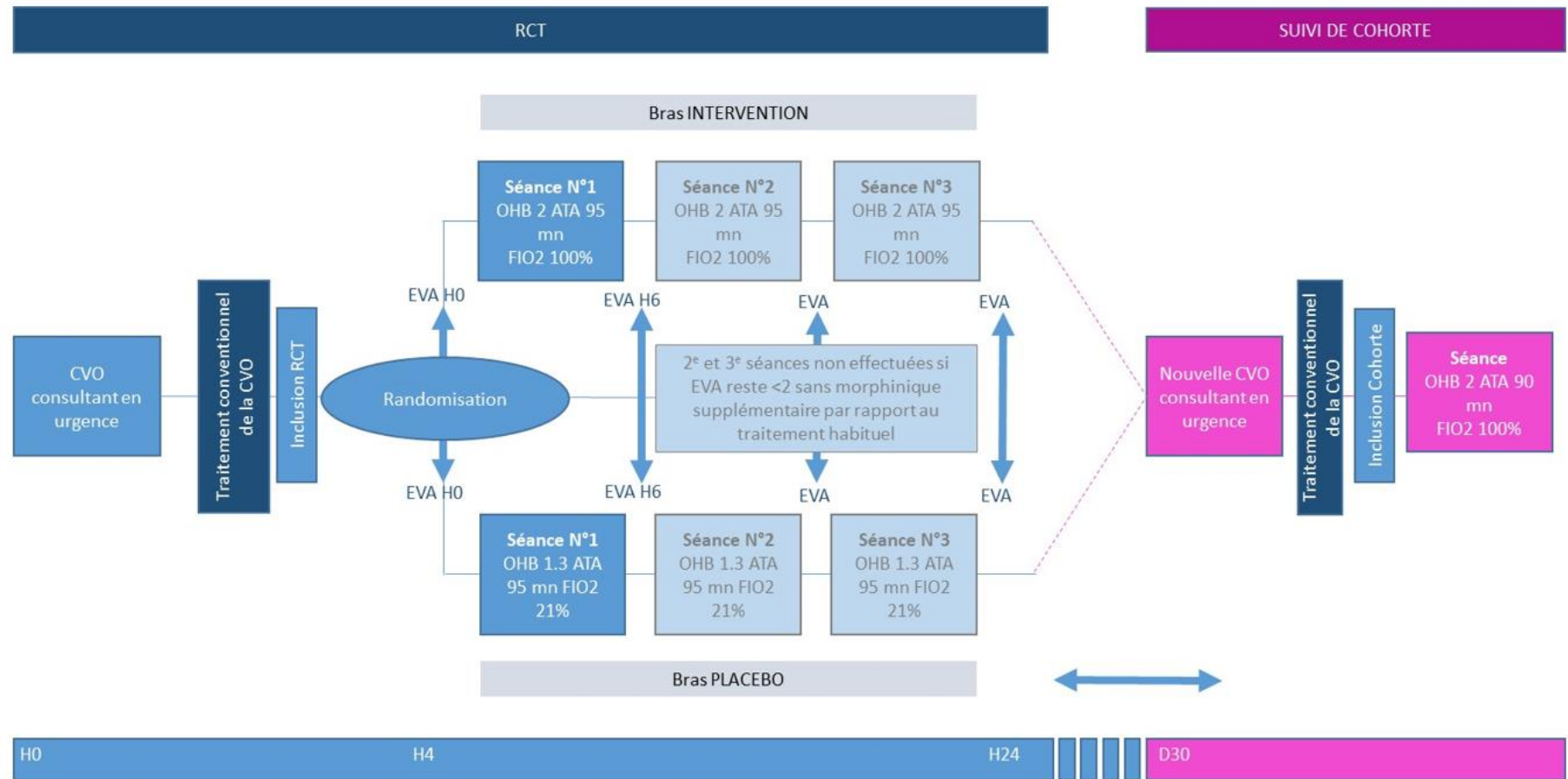


Schéma d'ensemble de l'étude :

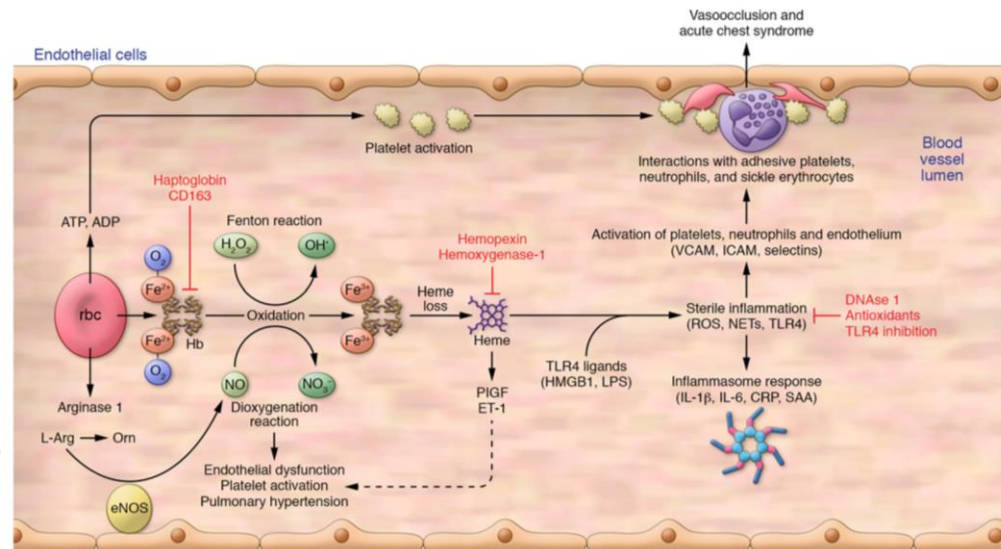


Inclusion RCT : Inclusion par le médecin hyperbariste, vérification des critères d'exclusion par le médecin hyperbare et signature du consentement /RCT

Inclusion Cohorte : Inclusion par le médecin hyperbariste, vérification des critères d'exclusion par le médecin hyperbare et signature du consentement /RCT

Etude ancillaire : marqueurs biologiques

- ✓ **Stress oxydant** : TBARS, AAR, Oxyblot, Glutathionylation,
- ✓ **Cytokines pro et anti inflammatoires** : IL-2, IL-6, IL1 β , Tnf α , IL-10, IL-12
- ✓ **Microparticules** : Endothéliales + Glycocalyx, Erythrocytaires, Leucocytaires
- ✓ **Molécules d'adhésion** : ICAM, VCAM, E-Selectine
- ✓ **ADN mitochondrial circulant**



Planning prévu :

Year	2020			2021				2022				2023				2024
Trimester	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1 & 2
Milestones																
Preparation of the study																
Study protocol finalized																
Ethics approval		CH	FR													
Standardisation of practice completed		CH	FR													
Pilot phase and adjustments																
Data management system ready																
QA/monitoring system ready																
Safety reporting system ready																
Recruitment and follow-up																
Inclusions CH (number of patients included)				6	7	6	6	6	7	6	6					
Inclusion FR (number of patients included)				6	7	6	6	6	7	6	6					
Follow-up																
Data cleaning																
Analyses and dissemination																
Final analysis																
Abstracts and publications																
Final report																

Study period

CH : Swiss site (Geneva) ; FR : French site (Lyon)

Coût estimé de l'étude :

11. Requested funding

Requested funding	Total (CHF)	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4
Total (CHF)	594'548	139'450	206'700	130'200	118'198

Equipment	Total (CHF)	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4
Material of enduring value, equipment	16'000	16'000	0	0	0
Total (CHF)	16'000	16'000	0	0	0
Total (%)	3%	11%	0%	0%	0%

Research funds	Total (CHF)	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4
Travel	2'100	700	700	700	0
Additional project costs (incl. consumables)	60'000	7'750	1'500	750	50'000
Direct costs of infrastructure use	303'000	75'750	151'500	75'750	0
Costs for granting access to research data (Open Research Data)	5'000	0	0	0	5'000
Collaboration costs	42'448	5'750	0	0	36'698
Charges for official authorisations	7'000	7'000	0	0	0
Total (CHF)	419'548	96'950	153'700	77'200	91'698
Total (%)	71%	70%	74%	59%	78%

Salaries	Total (CHF)	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4
Salary for further employees	120'000	20'000	40'000	40'000	20'000
Total (CHF)	120'000	20'000	40'000	40'000	20'000
Total (%)	20%	14%	19%	31%	17%

Social security contributions	Total (CHF)	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4
Social security contributions	39'000	6'500	13'000	13'000	6'500
Total (CHF)	39'000	6'500	13'000	13'000	6'500

Merci pour votre attention !

