

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2015

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Hématologie, option maladies du sang

Par

Hélène DOYEN
Née le 03 Décembre 1984 à Neuilly-sur-seine (92)

Présentée et soutenue publiquement le 16 Septembre 2015

TITRE

Devenir des patients, atteints d'hémopathies malignes, hospitalisés en réanimation au
CHU de Tours : étude rétrospective, sur une période de 5 ans.

Jury

Président de Jury :
Monsieur le Professeur Philippe COLOMBAT

Membres du jury :
Monsieur le Professeur Emmanuel GYAN
Monsieur le Professeur Dominique PERROTIN
Monsieur le Docteur Denis GAROT
Madame le Docteur Séverine LISSANDRE

Devenir des patients atteints d'hémopathies malignes hospitalisés en réanimation au CHU de Tours : étude rétrospective, sur une période de 5 ans.

La durée et la qualité de vie des patients atteints d'hémopathies malignes sont nettement améliorées par l'émergence de traitements récents. L'indication d'un transfert en réanimation, en cas de défaillance, de ces patients fragiles, reste souvent difficile. Nous avons décrit, dans cette étude, l'expérience tourangelle en nous intéressant à tous les patients atteints d'une hémopathie maligne, transférés en réanimation, sur une période de 5 ans. Nous avons étudié la survie à 1 an post-transfert en réanimation et les facteurs associés à cette survie. Deux cent trente quatre patients ont été étudiés. Les hémopathies en cause étaient principalement des lymphomes de haut grade (30%), des leucémies aiguës myéloblastiques (18.2%) et des myélomes (18.2%). Le transfert était motivé par l'existence d'une défaillance respiratoire dans 56% des cas et hémodynamique dans 42.7% des cas. Cinquante-cinq pour cent des patients ont été ventilés et 44.4% ont reçu des amines vasopressives. L'infection reste le diagnostic le plus fréquemment posé en réanimation (64%). A un an post-réanimation, 60.7% des patients sont décédés : 47.2% en réanimation, 24.6% à 3 mois et 28.2% à 1 an. Les facteurs associés à la mortalité en réanimation sont l'âge supérieur à 75 ans, le score IGS II supérieur à 75, les traitements de suppléance d'organe, et le fait d'avoir reçu de la chimiothérapie en réanimation. Ces résultats, en accord avec ceux de la littérature, montrent qu'un groupe de patients tire bénéfice de la réanimation. Cependant, ils incitent à mieux définir ce groupe, en développant la collaboration entre hématologues et réanimateurs.

Caractères (avec espaces) : 1633

Mots-clés : hémopathies malignes, réanimation, mortalité

Outcomes in patients with hematological malignancies admitted to the ICU at the hospital of Tours: a 5-year-retrospective study

Quality of life and length of survival in patients with hematological malignancies are improving with the emergence of recent treatments. However, decision of transfer to intensive care unit (ICU) remains challenging for these patients. In this study, we described outcomes of patients with hematological malignancies admitted to the ICU at the hospital of Tours over a period of 5 years. We evaluated survival until a year after ICU discharge, and assessed predictors of mortality. Two hundred and thirty four patients were included. The most common hematological diseases were high grade non Hodgkin lymphoma (30%), acute myelogenous leukemia (18.2%) and multiple myeloma (18.2%). The main reasons leading to ICU admission were acute respiratory failure (56%) and shock (42.7%). Fifty-five percent of the patients required invasive mechanical ventilation, and 44.4% received vasopressive drugs. The more common diagnosis made in ICU was infection (64%). One year after ICU discharge, 60.7% of patients had died: 47.2% in ICU, 24.6% at 3 months and 28.2% at 1 year. Multivariate analysis revealed the following variables were significantly associated with in-ICU mortality: age over 75 years old, IGSII (Simplified Acute Physiology Score) over 75, use of life-supporting interventions and use of chemotherapy in ICU. In accordance with recent literature, these results show that a group of patients benefits from ICU care. Nonetheless, better definition of this specific group remains needed, by expanding hematology and ICU physicians interactions.

Characters (with spaces): 1550

Key words: hematological malignancies, intensive care med, mortality

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie* Professeur
Mathias BUCHLER, *Relations internationales* Professeur Hubert
LARDY, *Moyens – relations avec l'Université* Professeur Anne-
Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale* Professeur
François MAILLOT, *Formation Médicale Continue* Professeur
Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC – J.

LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER – J. MOLINE - Cl.
MORAINÉ - J.P. MUH - J. MURAT - Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A.
SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel.....	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian.....	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique.....	Cardiologie
	BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; Addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; Radiothérapie
MM.	BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian.....	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles.....	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian.....	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre.....	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck.....	Urologie
	BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
	CALAIS Gilles.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe.....	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry.....	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe.....	Neurologie
	COSNAY Pierre.....	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles.....	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne.....	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loic.....	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
	DIOT Patrice.....	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
	FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe.....	Psychiatrie d'Adultes
	GYAN Emmanuel.....	Hématologie ; thérapie cellulaire
	GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain.....	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
	GRUEL Yves.....	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice.....	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis.....	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge.....	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier.....	Urologie
	HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Régis.....	Pédiatrie
	HERAULT Olivier.....	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline.....	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël.....	Chirurgie générale
	LABARTHE François.....	Pédiatrie
	LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard.....	Médecine et Santé au Travail
	LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon.....	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent.....	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François.....	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric.....	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-MarieMédecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. LEBEAU Jean-PierreMédecine Générale
MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT JeanMédecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ANGOULVANT Théodora.....Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M. BAKHOS David.....Physiologie
Mme BERNARD-BRUNET Anne

MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David.....	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie..	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick.....	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline.....	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILLOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
M.	BOULAIN Thierry.....	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)

Mme CRINIÈRE LisePraticien Hospitalier
(*endocrinologie*)
M. GAROT DenisPraticien Hospitalier
(*sémiologie*)
Mmes MAGNAN JuliePraticien Hospitalier
(*sémiologie*)
MERCIER EmmanuellePraticien Hospitalier (CSCT)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme DELORE ClaireOrthophoniste
MM. GOUIN Jean-MariePraticien Hospitalier
MONDON KarlPraticien Hospitalier
Mme PERRIER DanièleOrthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme LALA EmmanuellePraticien Hospitalier
M. MAJZOUB SamuelPraticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

*A Monsieur le Professeur Philippe Colombat,
Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse
Merci de m'avoir accueillie dans votre équipe*

*A Monsieur le Professeur Dominique Perrotin,
Merci de m'avoir accueillie dans votre service,
Grâce à vous, je n'oublierai jamais que les anti-inflammatoires, c'est mal !*

*A Monsieur le Professeur Emmanuel Gyan,
Merci Emmanuel pour les connaissances que tu m'as apportées et ton enseignement
scientifique
Merci de me faire confiance pour le clinicat à venir*

*A Denis Garot,
Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail
J'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés
Malgré, parfois, une certaine maltraitance à l'égard de tes schtroumpfs..*

*A Séverine,
Merci pour ton implication dans ce travail de thèse
Pour ta patience, ta bonne humeur (parfois pour deux), la qualité et la pertinence de tes
remarques (en même temps, c'est pour ça que je t'ai choisie...)
Pour avoir fait de cette thèse un beau travail
Merci !*

*Aux médecins du service d'Hématologie, Caroline et Marjan, pour m'avoir transmis leurs
connaissances
Marc, pour m'avoir appris la rigueur ! et pour tes bons conseils..*

*Aux équipes du service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, d'Hôpital de jour, de
Réanimation..*

*Aux équipes de Gastro-entérologie, où j'ai fait mes premiers pas d'interne... Marie, Ziad,
Emma et les autres*

*A l'équipe n°9 de Henri Mondor pour cette année de Master, plus riche en recherches qu'en
trouvailles.. Anaïs, Aurélie, Fanny, Karen tout particulièrement*

*A Anouck, Karen et Jocelyne, pour m'avoir grandement aidé dans ce fastidieux recueil de
données, et toujours avec le sourire ! Un grand merci*

*A Leslie et Christophe, pour leur aide précieuse dans cette entreprise périlleuse et obscure
que représentaient (et représentent toujours) les statistiques...*

Aux personnes rencontrées tout au long de mon internat, et devenues amies depuis :

Ginette (et oui, tu valais bien une double dédicace), Christine et Ninon, future violoncelliste en herbe, j'vous kiffe tout simplement!!

Les Hélène(s), pour votre constante bonne humeur, et en toutes circonstances, que c'est appréciable

A Elodie et Dam' pour les soirées dans le jardin, l'initiation aux mariages moule-frîtes, l'atelier jardinage et surtout votre gentillesse et bienveillance à mon égard

A Anne Blandine et Stéphanie, pour ce stage passé en Hémato, et surtout à nos soirées vieux murier se terminant parfois au PMU avec Jean Jacques...

A Marion, pour t'occuper si bien de Tismatite..

A Martin, et à nos duels en sports de raquettes, ne désespère pas de réussir à gagner un jour...

A Clairelyn, Jeanne à la mano, Juliette et les autres

Pour avoir fait de ce stage de réa que j'appréhendais tant une période de (presque) épanouissement... Et à nos Yäger passés et à venir surtout..

A l'académie musicale de la Ténarèze, pour ces 20 années de partages humains et musicaux, si précieux

*A Matthieu, :-**

A la famille, Odette, Mamie So, quiche n°1, quiche n°2, Alex et Virginie, Anne Claire, et les bambinos Justine, Jérémy, Timéo et Mila, sans oublier Babo Mamo Lipfy Monique n°2 Maxime et Adam

Aux parents, pour m'avoir encouragé et permis de concrétiser ce long parcours ; vous n'y croyiez plus, mais c'est fini !!!

A Roger, à Geo

LISTE DES ABREVIATIONS

APACHE II : *Acute Physiological Score Chronic Health Evaluation*
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive
EER : épuration extra-rénale
GB: globules blancs
GVH: *Graft versus Host* (greffon contre l'hôte)
HSCT : *Hematopoietic stem cell transplantation* (greffe de cellules souches hématopoïétiques)
HTA: hypertension artérielle
IC: intervalle de confiance
IFN: interféron
IGS: indice de gravité simplifié
IQR: interquartile
ITK: inhibiteur de tyrosine kinase
LAL : leucémie aiguë lymphoblastique
LAM : leucémie aiguë myéloblastique
LDH : lactate déshydrogénase
LH : lymphome Hodgkinien
LLC : leucémie lymphoïde chronique
LMC : leucémie myéloïde chronique
LNH: lymphome non-Hodgkinien
MALT: *Mucosa-associated lymphoid tissue*
MM: myélome multiple
MPM : *Mortality Prediction Model*
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORR: Odd ratio
PFS : *progression free survival* (survie sans progression)
PNN : polynucléaires neutrophiles
RC : rémission complète
RP : rémission partielle
SFH : Société Française d'Hématologie
SMD : syndrome myélodysplasique
SOFA : *Sequential Organ Failure Assessment*
TBRP : très bonne réponse partielle
TP : taux de prothrombine
USC : unité de soins continus
VM : ventilation mécanique
VNI : ventilation non invasive

SOMMAIRE

INTRODUCTION	12
RATIONNEL	13
1. Les hémopathies malignes	13
a. Définition	13
b. Epidémiologie	14
c. Evolution des thérapeutiques en Hématologie	16
2. La prise en charge en réanimation	19
a. Généralités	19
b. Score de co-morbidité et scores de gravité utilisés en réanimation	21
3. Patients atteints d'une hémopathie maligne et transférés en réanimation	26
a. Evolution du pronostic ces dernières décennies	26
b. Survie, facteurs pronostiques	29
c. Qualité de vie en post-réanimation	31
d. Avis collaboratif de la Société Française d'Hématologie et de la Société de Réanimation de Langue Française	32
PROBLEMATIQUE	33
MATERIEL ET METHODES	34
1. Schéma d'étude	34
2. Population et unités d'hospitalisation concernées	34
3. Circuit et recueil des données	34
4. Sélection des patients	35
5. Données recueillies	35
6. Analyses statistiques	37
RESULTATS	39
1. Caractéristiques hématologiques	39
2. Caractéristiques des patients en réanimation	43
3. Etude de la mortalité	45
4. Etude de la survie (Courbes de Kaplan-Meier et modèle de Cox)	52
DISCUSSION	54
BIBLIOGRAPHIE	59
ANNEXES	65
- Annexe 1 : Classification OMS 2008 des hémopathies lymphoïdes	65
- Annexe 2 : Fiche de recueil de données	66
- Annexe 3 : Score IGS II	68

INTRODUCTION

Le nombre de patients vivant avec une hémopathie maligne augmente progressivement. Les progrès diagnostiques et thérapeutiques en hématologie et une meilleure gestion des complications ont permis une augmentation de la survie. L'évolution tumorale, les comorbidités aiguës ou les complications liées aux traitements de l'hémopathie peuvent conduire à des situations où le pronostic vital est engagé, avec nécessité de prise en charge dans un service de réanimation. La décision de transfert en réanimation représente un dilemme éthique autant pour les hématologues que pour les réanimateurs, impliquant un partenariat des deux spécialités avec les spécificités de chacun. D'un côté, il est parfois difficile pour les réanimateurs de connaître le pronostic des hémopathies et la particularité des traitements anti-tumoraux et de leurs complications. De l'autre côté, les hématologues n'appréhendent pas toujours la lourdeur des traitements dispensés lors d'un séjour en réanimation et les conséquences d'un tel traitement sur la poursuite de la prise en charge hématologique anti-tumorale.

Les travaux collaboratifs entre réanimateurs et hématologues concernant la question du devenir des patients atteints d'hémopathie transférés en réanimation sont nombreux, avec des taux de survie pouvant être très variables. Les plus récentes montrent des résultats convaincants, incitant à transférer les patients d'hématologie en réanimation.

Cependant, dans notre pratique quotidienne, la décision d'un tel transfert n'est jamais évidente. L'hématologue en charge du patient a souvent de grandes difficultés à abandonner et à décider que, compte-tenu du pronostic défavorable à plus ou moins court terme de l'hémopathie, le patient ne doit pas être admis en réanimation. Le réanimateur a lui parfois tendance à s'arrêter au terme « hémopathie maligne » et à considérer que le patient ne bénéficiera pas de soins intensifs. Ces décisions, prises la plupart du temps dans l'urgence et dans des conditions émotionnelles lourdes, restent difficiles. Les outils nous permettant d'éclairer cette décision sont rares.

Ainsi, nous avons voulu évaluer notre pratique tourangelle en étudiant, sur une période de cinq ans, tous les patients porteurs d'une hémopathie maligne transférés en réanimation pour une complication aiguë. Nous avons étudié la survie à un an post-transfert en réanimation, et les facteurs associés à cette survie.

RATIONNEL

Les différents types d'hémopathies malignes, leur fréquence, l'évolution de leur incidence ces dernières décennies et les avancées thérapeutiques en hématologie seront décrites dans un premier temps. Dans un second temps, nous évoquerons les particularités de la prise en charge en réanimation avec la description des différents scores de défaillance d'organe et de comorbidités utilisés en pratique. Enfin, nous nous intéresserons au devenir des patients avec une hémopathie ayant été transférés en réanimation, l'amélioration récente du pronostic, les facteurs associés à la mortalité, et les difficultés tant sur le plan médical, éthique qu'économique liées à la décision d'un transfert dans un service de réanimation d'un patient atteint d'une hémopathie maligne.

1. Les hémopathies malignes

a. Définition

Les hémopathies malignes sont des cancers du sang, dérivant de la transformation anormale de cellules d'origine hématopoïétique, classées selon quatre lignées de différenciation : myéloïde, lymphoïde, histiocytaire/dendritique et mastocytaire. Elles sont caractérisées par l'accumulation de cellules hématopoïétiques, soit relativement bien différenciées (maladies d'évolution généralement lente, dites « chroniques »), soit très immatures (maladies d'évolution rapide, dites « aiguës ») mais qui, dans tous les cas, échappent à la régulation normale.

Parmi ces hémopathies, on distingue :

- Les leucémies aiguës, d'évolution spontanée rapide et agressive, dont il existe deux entités : les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), dont on estime à 810 le nombre de nouveaux cas en France en 2012, et les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) avec 2791 nouveaux cas en France en 2012. Le pronostic des LAM reste très mauvais avec une survie relative à 5 ans qui ne dépasse pas 20%, alors que les LAL ont un meilleur pronostic avec une survie à 3 ans évaluée à environ 50% toutes LAL confondues chez des patients de moins de 60 ans.

- Les syndromes lymphoprolifératifs qui désignent des proliférations clonales de cellules lymphocytaires B et T/NK à leurs différents stades de différenciation et d'activation.

D'un côté, les lymphomes non hodgkiniens (LNH), qui peuvent dériver de lymphocytes B ou T, dont il existe plus de trente sous-types, sont classés selon le système de classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS)(1)(Annexe 1). Parmi les sous-types les plus fréquents, nous pouvons citer le lymphome B diffus à grandes cellules, qui représente la forme la plus fréquente des lymphomes non hodgkiniens (environ 33% des lymphomes non-hodgkiniens), puis le lymphome folliculaire, la LLC/lymphome lymphocytaire, le lymphome à cellules du manteau et les lymphomes associés aux muqueuses (MALT) de la zone marginale extra-ganglionnaires. D'un autre côté, le lymphome de Hodgkin caractérisé par la présence de la cellule de Sternberg dérivant d'un lymphocyte B, et par un pronostic plutôt favorable avec une survie relative à 5 ans évaluée à 79% (2). Enfin le myélome multiple, qui correspond à une prolifération plasmocytaire médullaire, s'accompagnant souvent de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale et de manifestations osseuses et/ou rénales

- Les syndromes myéloprolifératifs, chroniques, dont l'évolution terminale peut se faire sous la forme d'une transformation en leucémie aiguë. On en distingue quatre types : la thrombocytémie essentielle, la leucémie myéloïde chronique, la polyglobulie primitive, et la splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive.

- Les syndromes myélodysplasiques sont des pathologies caractérisées par une hématopoïèse inefficace, dont l'incidence augmente avec l'âge, touchant préférentiellement des sujets âgés, avec un risque d'évolution vers une leucémie aiguë.

- Enfin, des entités cliniques rarissimes parmi lesquelles nous pouvons citer les proliférations histiocytaires/dendritiques, avec l'histiocytose langheransienne, et mastocytaires avec la mastocytose systémique.

Ainsi, le terme « hémopathie maligne » regroupe des pathologies très différentes, dans leur présentation clinique, leur évolution, leur pronostic et leur prise en charge, pouvant toucher les personnes à tous les âges de la vie, de la petite enfance à un âge avancé.

b. Epidémiologie

En 2012, le nombre de nouveaux cas d'hémopathies malignes en France métropolitaine est estimé à 35000 dont 19400 chez l'homme et 15600 chez la femme. Dans la moitié des cas, il s'agit de personnes de plus de 60 ans. Les quatre localisations les plus fréquentes, représentant 50% de l'ensemble des hémopathies malignes, sont le myélome multiple/plasmocytome (4888 nouveaux cas), la leucémie lymphoïde chronique

(LLC)/lymphome lymphocytaire (4464), le lymphome B diffus à grandes cellules (4096) et les syndromes myélodysplasiques (4059) (3) .

L'incidence de la plupart de ces hémopathies est en augmentation, avec des tendances évolutives différentes selon le type et le sous-type d'hémopathie maligne considérés. On distingue d'abord le groupe des hémopathies malignes dont le taux d'incidence (standardisé sur la population mondiale) augmente de 1 à 2% par an sur la période de 1980 à 2012 chez l'homme et la femme. Il s'agit du myélome multiple/plasmocytome, des leucémies aiguës myéloïdes et de la LLC/lymphome lymphocytaire. Pour ces trois pathologies, le nombre de nouveaux cas augmente sur la période 1980-2012 chez l'homme et la femme, respectivement de 229% et 197% pour le myélome/plasmocytome, de 159% et 147% pour les leucémies aiguës myéloïdes (Figure 1) et de 129% et 133% pour la LLC/lymphome lymphocytaire.

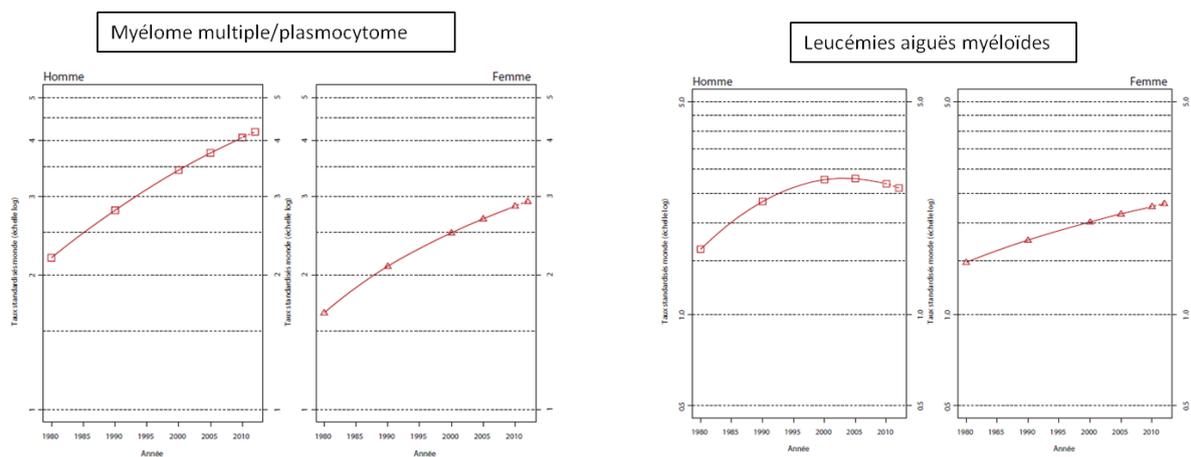


Figure 1 : Evolution en France de l'incidence des myélomes multiples/plasmocytomes (courbes de gauche), et des leucémies aiguës myéloïdes (courbes de droite) au cours du temps (3).

On observe également le même phénomène d'augmentation chez l'homme et la femme pour des localisations étudiées sur des périodes d'observations moins longues pour le lymphome folliculaire (respectivement + 126% et +82% entre 1995 et 2012) et le lymphome de la zone marginale (respectivement +71% et +88% entre 2003 et 2012), ou de façon plus marquée chez la femme pour le lymphome hodgkinien classique (respectivement +17% et +57% entre 2003 et 2012) et les syndromes myélodysplasiques (respectivement +13% et +44% entre 2003 et 2012). Pour certains types, le nombre de nouveaux cas est quasiment stable sur la période d'observation considérée, comme pour le lymphome du manteau ou les lymphomes T/NK à

cellules matures (2003-2012), la leucémie/lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI) (1990-2012) ou la leucémie myéloïde chronique (1980-2012). Au contraire, le lymphome lymphoplasmocytaire ou maladie de Waldenström a un taux d'incidence standardisé qui diminue en moyenne de 1,2% par an chez l'homme et de 1,8% par an chez la femme.

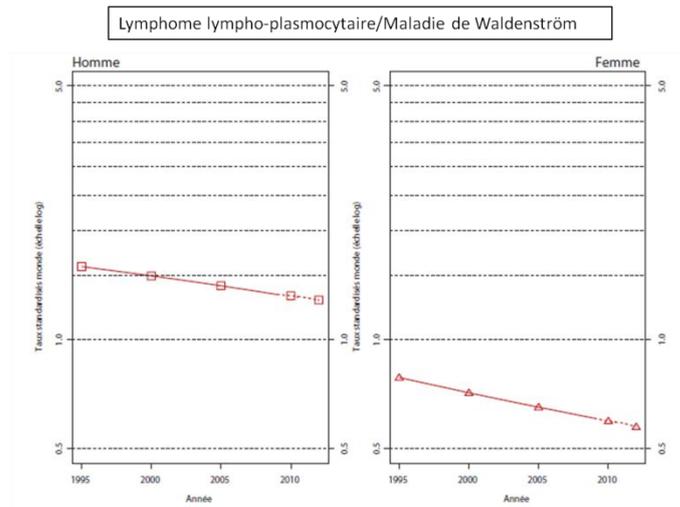


Figure 2 : Evolution en France de l'incidence des lymphomes lympho-plasmocytaires ou maladies de Waldenström au cours du temps (3).

On assiste, ainsi, à une augmentation de l'incidence des hémopathies et, bien qu'individuellement elles restent des entités rares, elles représentent environ 10% des nouveaux cas de cancer. Les lymphomes se situent au 7^{ème} rang des cancers, en termes de nouveaux cas décrits par an. Le nombre de patients vivants avec une hémopathie est donc de plus en plus important et leur devenir a changé, depuis une dizaine d'années, avec l'émergence de nouveaux traitements, permettant d'allonger la durée de vie et ce, dans de bonnes conditions.

c. Evolution des thérapeutiques en Hématologie

Le traitement des hémopathies malignes a considérablement évolué au cours des dernières années, avec une augmentation de la survie globale pour la plupart des hémopathies. Entre les périodes 1980-1984 et 2000-2004, la survie globale à 5 et 10 ans des patients avec une LLC a augmenté de 54.2% à 60.2% et de 27.8% à 34.8% respectivement (4). De la même manière pour les LAM, la survie globale a augmenté entre ces deux périodes, excepté pour les patients

âgés de plus de 75 ans (5). Pour les lymphomes non-hodgkiniens, la survie globale à 5 et 10 ans est passée de 50.4% à 66.8% et de 39.4% à 56.3% entre 1990-1992 et 2002-2004 (6), et pour les myélomes, de 28.8% à 34.7% et de 11.1% à 17.4% pour ces mêmes périodes (7).

Il y a eu l'ère de la chimiothérapie dans les années 1970, l'apparition des anticorps monoclonaux à la fin des années 1990, et nous vivons maintenant une nouvelle ère de thérapies ciblées.

La leucémie myéloïde chronique (LMC) a été la première maladie hématologique dans les années 1998-2000 à bénéficier d'une thérapie ciblée améliorant de façon majeure l'évolution de la maladie. Grâce à l'Imatinib (Glivec®), inhibiteur de la tyrosine-kinase (ITK) activée en conséquence de la mutation responsable de la maladie, la LMC, jusque-là constamment mortelle en l'absence d'allogreffe, est devenue une maladie chronique avec des taux de survie de plus de 90% (8). Plus de 1000 patients ont été randomisés entre un traitement par Imatinib ou Interféron alpha avec de faibles doses de Cytarabine, traitement de référence avant les ITK. Après un suivi médian de 19 mois, le taux estimé de réponse cytogénétique majeure était de 87.1% dans le groupe Imatinib comparé à 34.7% dans le groupe recevant de l'IFN alpha avec la Cytarabine. Les taux estimés de réponse cytogénétique complète étaient respectivement de 76.2% et 14.5% dans les deux groupes (9). En cas d'intolérance ou de résistance à l'Imatinib, le Nilotinib ou le Dasatinib (ITK de deuxième génération), qui possèdent chacun un profil d'efficacité et de tolérance qui lui est propre peuvent être utilisés. A ce jour, ces deux traitements ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en première ligne de traitement. Par rapport à l'Imatinib, les deux ITK montrent une meilleure efficacité : dans l'étude DASISION, 86% des patients sous Dasatinib et 82% de ceux sous Imatinib ont atteint une rémission complète cytogénétique après 24 mois. Soixante-quatre pourcents des patients sous Dasatinib et 46% des patients sous Imatinib ont présenté une réponse moléculaire majeure, et 2.3% des patients sous Dasatinib et 5% de ceux traités par Imatinib ont développé une progression de la maladie vers la phase accélérée ou la crise blastique (10).

A la fin des années 90, l'anticorps chimérique anti CD-20, Rituximab, a lui aussi permis de réaliser de grandes avancées dans les lymphomes de type B et dans la LLC, avec une augmentation significative des taux de réponse, en particulier de réponse complète, et de la survie globale des patients (11)(12). Un essai randomisé comparant la chimiothérapie standard par CHOP et Rituximab au CHOP seul chez des patients de plus de 60 ans en 1^{ère} ligne, a montré des taux de réponse complète plus élevés dans le groupe R-CHOP comparé au groupe CHOP seul (76% vs 63%, $p = 0,005$). La survie à 2 ans était prolongée avec 70% de

patients encore en vie dans le groupe R-CHOP comparé à 57% chez ceux traités par CHOP seul.

Depuis deux ou trois ans, les avancées scientifiques, avec notamment l'apparition de nouvelles cibles thérapeutiques, ouvrent de nouvelles perspectives de meilleure efficacité et permettent de proposer des traitements à des patients réfractaires aux molécules habituelles.

En seulement un an, le traitement de la LLC, forme la plus fréquente des leucémies de l'adulte a été transformé par l'apparition de nouvelles molécules, avec une meilleure tolérance que les thérapeutiques antérieures (13), permettant de traiter des patients habituellement décrits comme « unfit », c'est-à-dire présentant trop de comorbidités ou trop fragiles pour recevoir des traitements agressifs. Pour les patients n'ayant pas encore reçu de traitement, et qui ne pourraient pas tolérer les toxicités des traitements standards de la LLC, l'Obinutuzumab et l'Ofatumumab, deux immunothérapies anti-CD20 données en association avec la chimiothérapie standard par Chlorambucil, retardent la progression tumorale d'environ 1 an. Une étude publiée dans le *Lancet*, incluant 447 patients avec un âge médian de 69 ans (35 à 92 ans), non traités antérieurement, a comparé l'association Chlorambucil-Ofatumumab (221 patients) au Chlorambucil seul (226 patients). Les patients traités par l'association Chlorambucil-Ofatumumab présentaient plus de rémissions complètes, et avaient une meilleure survie sans progression (PFS) : 22,4 mois comparée à 13,1 mois avec le Chlorambucil seul [Hazard ratio 0,57 (95% CI 0,45-0,72)](14). Quant aux patients précédemment traités, en rechute ou développant une résistance aux traitements standards, de nouvelles molécules ciblées, l'Ibrutinib et l'Idélalisib sont disponibles. Toutes deux viennent d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de 1^{ère} ligne des LLC à haut risque avec délétion 17p ou mutation de p53, et pour le traitement des LLC en rechute. Un essai de phase III, incluant 220 patients en rechute précoce, a comparé Rituximab + Idélalisib au Rituximab seul. Le taux de réponse globale était de 77% dans le bras Rituximab + Idélalisib et de seulement 15% dans le bras Rituximab(15). L'essai RESONATE a comparé, chez 350 patients en rechute ou réfractaires, l'Ibrutinib en monothérapie à l'Ofatumumab. Avec un suivi très court (9,4 mois), une différence statistiquement significative a été observée en faveur du bras Ibrutinib en terme de réponse globale (42.6% versus 4.1%, $p < 0,001$), de survie sans progression (non atteinte versus 8,1 mois) et de survie globale (90% versus 81% à 1 an) (16).

De même dans le lymphome de Hodgkin, le Nivolumab, un anticorps anti-PD1, a montré son efficacité dans les lymphomes de Hodgkin en rechute ou réfractaires, avec une réponse objective rapportée dans 87% des cas, dont 17% de réponse complète et 70% de réponse partielle. Le taux de survie sans progression à 24 semaines était de 86% (17).

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet de traiter certaines hémopathies malignes et non malignes, principalement les leucémies aiguës de mauvais pronostic. Alors que la première greffe allogénique était réalisée en 1968, et que cette procédure était grevée d'une lourde mortalité, de nombreux progrès ont été faits, notamment dans la prise en charge de la réaction du greffon contre l'hôte (GvH), des complications infectieuses (cytomégalovirus et aspergillose invasive par exemple), et l'apparition de conditionnements atténués adaptés à l'âge et à l'état du patient. Une étude a comparé le devenir de patients allogreffés pendant les périodes 1993-1997 et 2003-2007, mettant en évidence une diminution de la mortalité sans rechute de 52%, de la rechute ou de la progression de l'hémopathie de 21% et de la mortalité globale de 41% (18).

Certaines de ces avancées thérapeutiques ont bouleversé le pronostic des hémopathies. D'autres permettent de proposer à des patients, réfractaires à tous les traitements habituels, des options prolongeant leur durée de survie et permettant de maintenir une bonne qualité de vie.

2. La prise en charge en réanimation

a. Généralités

La réanimation médicale est une spécialité qui prend en charge des patients présentant ou susceptibles de présenter une ou plusieurs défaillances viscérales aiguës (respiratoires, hémodynamiques, hépatiques, rénales, et neurologiques). Cette prise en charge demande une haute technicité basée sur la connaissance de la ventilation artificielle, de l'exploration et du monitoring cardiaque, des moyens d'assistance circulatoire, et des méthodes d'épuration extra-rénale.

L'hospitalisation en réanimation est donc justifiée par l'existence d'une ou plusieurs dysfonctions d'organes nécessitant une surveillance attentive rapprochée et/ou un traitement.

La prise en charge en réanimation permet à certains patients de survivre à une situation médicale dont l'évolution aurait pu être fatale, avec pour conséquence une prolongation de leur durée de vie. Mais l'hospitalisation en réanimation est aussi grevée d'une mortalité importante, et n'est pas bénéfique pour tous les patients, tant sur le plan de la survie que des conséquences sur la qualité de vie en post réanimation.

En effet, les facteurs de stress sont multiples (nuisances sonores, lumière, douleur, difficultés de compréhension et de communication), et la réanimation peut être vécue comme une agression pour les patients, avec une technicité des soins, des impératifs de sécurité et de surveillance qui créent des conditions de vie très difficiles. Les familles et les proches peuvent, eux aussi, souffrir de ces prises en charge semblant parfois déshumanisées (absence de communication avec le patient, atteinte corporelle, environnement hautement technique). Ainsi, le séjour en réanimation peut induire un traumatisme psychique avec des conséquences à moyen et long terme et un impact économique non négligeables (19).

Le secteur de la réanimation a également connu des évolutions ces dernières années, notamment dans le type de patients pris en charge, plus âgés et présentant plus de comorbidités. De nombreux progrès médico-techniques ont été réalisés. Par exemple, pour les patients pris en charge en réanimation pour un choc septique, la mortalité en réanimation a diminué de 17% environ entre 2000 et 2010, chez des patients avec des gravités comparables, notamment du fait de l'élaboration de recommandations nationales permettant une harmonisation et une optimisation des thérapeutiques(20)(21).

Concernant le syndrome de détresse respiratoire aiguë, une pathologie fréquente et grave en réanimation, la mortalité globale rapportée dans de grandes études randomisées récentes était évaluée approximativement à 30% (22), soit en baisse comparé aux années 1980 où la mortalité rapportée se situait plutôt aux alentours de 40-50% (23).

L'apparition et l'utilisation de plus en plus fréquente de la ventilation non-invasive est bénéfique, permettant une diminution du risque d'intubation oro-trachéale et des complications qui y sont liées comme par exemple le développement de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. Une étude a montré que le taux de pneumopathie nosocomiale (10% versus 19%, $p=0,03$) et la mortalité (22% versus 41%, $p< 0,001$) étaient plus faibles chez les patients ayant eu de la ventilation non invasive comparé aux patients

ayant eu une intubation oro-trachéale (24). Un des principaux facteurs ayant permis d'améliorer le pronostic des patients admis en réanimation est probablement la précocité de la prise en charge spécialisée.

Malgré ces améliorations, la mortalité des patients pris en charge en réanimation reste globalement élevée, avec des sous-populations de patients pour lesquels le bénéfice d'une telle prise en charge n'est pas certain. Il est difficile d'identifier les patients pour lesquels l'admission en réanimation sera bénéfique, et pour aider à la prise de décision d'admission en réanimation, différents scores de gravité et échelles ont été proposés.

b. Score de co-morbidité et scores de gravité utilisés en réanimation

Les indices de gravité ont été largement appliqués en réanimation depuis le début des années quatre-vingt. Le médecin réanimateur doit décider quel patient il doit admettre en réanimation et s'il doit poursuivre des soins à visée curative. Ces décisions sont fondées sur une estimation du pronostic final, sur la nécessité du traitement et sur son bénéfice final. Des scores généraux de gravité ont été établis à partir de paramètres cliniques et biologiques. Les scores généraux couvrant plus d'une maladie sont l'Indice de Gravité Simplifié (IGS), l'Acute Physiological Score Chronic Health Evaluation (APACHE II et III) et le Mortality Probability Model (MPM).

Même si les différents systèmes prédictifs restent très spécifiques en termes de prédiction de la mortalité, ils restent insuffisamment sensibles. Par exemple, une probabilité de mortalité de 0,2 signifie que l'on peut s'attendre au décès de 20 personnes sur un groupe de 100, mais dans le même temps il demeure impossible de prédire qui va mourir au sein de ce même groupe. Ainsi, ces scores sont avant tout des outils épidémiologiques, et peuvent être utilisés pour évaluer globalement la gravité des malades, mais ils ne sont d'aucune utilité à l'échelon individuel.

Dans notre étude, nous avons fait le choix d'utiliser les scores IGSII et SOFA pour l'évaluation de la sévérité de la pathologie, et le score de Charlson pour l'évaluation des co-morbidités.

• IGS II (25)

L'indice de gravité simplifié (IGS) est l'indice le plus utilisé en France et en Europe. Il s'agit d'un score généraliste, permettant d'évaluer la gravité des patients, de comparer des groupes de patients homogènes et de prédire la mortalité hospitalière (26).

Il a été établi à partir d'une base de données européenne et nord américaine de 13152 patients. Il comporte d'une part un score allant théoriquement de 0 à 194 et un risque de décès hospitalier calculé par une équation de régression logistique. Le score IGS II inclut dix-sept variables : 12 variables physiologique, l'âge, le type d'admission (médicale, chirurgicale programmée ou non programmée), et trois maladies sous-jacentes (SIDA, cancer métastatique et maladie hématologique). Il faut considérer dans le calcul les valeurs les plus anormales observées pendant les 24 premières heures de l'hospitalisation. (Tableau 1)(Annexe 3).

Le score IGSII, exprimé sous forme logarithmique, est ensuite transformé en probabilité de survenue de l'évènement étudié, c'est-à-dire le décès. A titre d'exemple, lorsque l'IGSII passe de 20 à 30 d'un patient à l'autre, la probabilité de décès augmente de 3 à 10% et lorsque l'IGSII augmente de 80 à 100, la probabilité de décès passe de 92 à 98%. Pour les valeurs intermédiaires, une faible variation de l'IGSII modifie de façon majeure la probabilité de décès ; lorsque l'IGSII augmente de 45 à 50, la probabilité de décès augmente de 34 à 46%.

Age < 40 40 à 59 60 à 69 70 à 74 75 à 79 ≥ 80	Fréquence cardiaque (b/min) < 40 40-69 70-119 120-159 ≥ 160	PAS < 70 mmHg 70-99 mmHg 100-199 mmHg ≥ 200 mmHg	Température < 39°C ≥ 39°C	Rapport PaO₂/FiO₂ (mmHg) si sous VA ou sous CPAP < 100 100-199 ≥ 200
Diurèse (L/24h) < 0,5 L 0,5-0,999 L ≥ 1 L	Urée sanguine < 10 mmol/l 10 à 29,9 mmol/l ≥ 30 mmol/l	Leucocytes < 1000/mm ³ 1000 à 19000/mm ³ ≥ 20000 /mm ³	Kaliémie < 3 mmol/l 3 à 4,9 mmol/l ≥ 5 mmol/l	Natrémie < 125 mmol/l 125 à 144 mmol/l ≥ 145 mmol/l
HCO₃⁻ < 15 mmol/l 15 à 19 mmol/l ≥ 20 mmol/l	Bilirubine (si ictère) < 68,4 µmol/l 68,4 à 102,5 µmol/l > 102,6 µmol/l	Glasgow < 6 6-8 9-10 11-13 14-15	Maladies chroniques Aucune SIDA Hémopathies malignes Cancers métastatiques	Type d'admission Chirurgie programmée Médecine Chirurgie urgente

Tableau 1 : Score IGS II

• Score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Les scores évaluant les défaillances d'organe quantifient le nombre et la profondeur de la défaillance de six organes (cerveau, cœur, poumon, rein, foie, sang). Ils peuvent être répétés quotidiennement afin d'apprécier l'évolution de ces défaillances d'organes au cours de la prise en charge (27). Les scores de sévérité et de défaillance d'organe peuvent également être utilisés pour prédire le devenir des patients d'onco-hématologie admis en réanimation, et ainsi constituer une aide dans la décision médicale. Ainsi, une étude s'intéressant au pronostic des patients ayant une hémopathie maligne admis en réanimation a montré que les patients décédés en réanimation avaient des scores SOFA plus élevés comparés aux survivants (11.5 +/- 3.1 versus 8.5 +/- 3.0), et que le taux de mortalité était significativement plus élevé chez les patients dont le score augmentait comparé à ceux dont le score restait stable ou diminuait (72% versus 58% et 21% respectivement) (28)(Tableau 2).

Le score SOFA comprend 6 variables, chacune représentant un système d'organe, avec une attribution de 0 (absence de dysfonction d'organe) à 4 (haut degré de défaillance organique) points pour chaque système.

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO2/FiO2	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 Avec ventilation artificielle	≤ 100 Avec ventilation artificielle
Coagulation Plaquettes	> 150 G/L	≤ 150 G/L	≤ 100 G/L	≤ 50 G/L	≤ 20 G/L
Hépatique Bilirubine	> 20 µmol/L	20-32 µmol/L	33-101 µmol/L	102-104 µmol/L	> 204 µmol/L
Cardio vasculaire Hypotension	Absence	MAP < 70 mmHg	Dopa ≤ 5 Ou Dobutamine	Dopa > 5 Ou Epinéphrine ≤ 0,1 Ou Norepi ≤ 0,1	Dopa > 15 Ou Epin > 0,1 Ou Norepi > 0,1
Système Nerveux Central Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Rénal Créatinine ou diurèse	< 110 µmol/L	110-170	171-299	300-440 Ou < 500 ml/jour	> 440 Ou < 200 ml/jour

Tableau 2 : Score de SOFA (29)

Le ΔSOFA modélise l'évolution du score SOFA pendant les 3 premiers jours. Il est calculé comme suivant : [(score de SOFA à J3) – (score de SOFA à J1)] / (score de SOFA à J1). Il est également prédictif de la mortalité hospitalière en analyse multivariée, pour une population de 92 patients avec une hémopathie maligne admis en réanimation(30).

En pratique, ces scores de gravité sont avant tout des outils épidémiologiques. Ils peuvent être utilisés pour évaluer globalement la gravité des malades et donner une probabilité de décès. Mais les imperfections de ces scores, dont leur faible sensibilité, ne permettent pas de les utiliser comme aide à la décision individuelle.

- Indice de co-morbidité de Charlson

A la fois le nombre et la gravité des co-morbidités ont une influence directe sur l'espérance de survie, le risque d'évènements toxiques et l'autonomie des patients. Elles peuvent être décompensées ou aggravées par le traitement de l'hémopathie ; réciproquement, elles peuvent aggraver le pronostic de l'hémopathie essentiellement en contre-indiquant le traitement de référence.

L'indice de co-morbidité de Charlson (31) a été élaboré en 1984 sur une cohorte de 604 patients tout venant admis dans un service médical pendant 1 mois et suivis durant 1 an. Il a été ensuite validé sur une cohorte de 685 femmes atteintes d'un cancer du sein, traitées entre 1962 et 1969 et suivies durant 10 ans. Cette population de validation avait une faible incidence de co-morbidité et un risque faible de mortalité. L'indice de Charlson comprend une liste fermée de 19 pathologies, regroupées en 4 sous-groupes de pondération différente. L'impact de l'âge ayant été démontré pour les suivis supérieurs à 5 ans, une pondération selon la classe d'âge variant de 1 à 5 a été secondairement ajoutée (Tableau 3).

Poids assigné	Comorbidités
1	<ul style="list-style-type: none"> • Infarctus du myocarde • Insuffisance cardiaque congestive • Artériopathie • Accident vasculaire cérébral sauf hémiplégie • Démence • Maladie pulmonaire chronique • Connectivite • Ulcère gastro-duodénal • Hépatopathie légère • Diabète sans complication
2	<ul style="list-style-type: none"> • Hémiplégie • Atteinte rénale modérée ou sévère • Diabète compliqué • Cancer non métastatique • Leucémie • Lymphome/ Myélome multiple
3	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatopathie modérée à sévère
6	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer métastatique • SIDA
1	Age:
2	50-59 ans
3	60- 69 ans
4	70-79 ans
5	80-89 ans
	≥ 90 ans

Tableau 3 : Indice de co-morbidité de Charlson

L'indice de Charlson a été validé et corrélé à la survie dans de nombreuses études, concernant des populations plus ou moins âgées, avec principalement des pathologies cardio-vasculaires et des cancers (32)(33). Une étude française rétrospective a montré que l'indice de Charlson était un facteur indépendant de prédiction de l'obtention d'une rémission complète chez les sujets âgés atteints de LAM (34). L'étude d'E. Azoulay étudiant de façon prospective le devenir des patients avec une hémopathie transférés en réanimation montrait une association entre le score de Charlson et la mortalité en analyse multivariée(35).

L'indice de Charlson reste l'outil d'évaluation des co-morbidités le plus utilisé en oncogériatrie. Il a une bonne fiabilité inter-juges et une bonne reproductibilité. Surtout, il est utilisable avec les données administratives et peut donc être utilisé lors d'études rétrospectives. Cependant, l'indice de Charlson présente plusieurs défauts (36) : défaut d'exhaustivité ne permettant pas de relever la totalité des co-morbidités du sujet âgé (aucun point pour l'HTA, la dénutrition, la dépression), pondération discutable (6 points pour le SIDA dont le pronostic n'est actuellement plus le même qu'au milieu des années 1980) ou peu adaptée (l'item leucémie, correspondant à un score égal à 2 regroupe des pathologies au pronostic très différent comme la LLC et les leucémies aigues).

3. Patients atteints d'une hémopathie maligne et transférés en réanimation

De multiples complications peuvent émailler le parcours des patients traités en hématologie, et ainsi nécessiter un transfert en réanimation : les manifestations liées aux hémopathies, comme le syndrome de lyse tumorale (37), la leucostase (38) et le syndrome d'activation macrophagique (39), les infections secondaires à l'immunodépression liée aux hémopathies ou induites par les traitements, et les complications des traitements intensifs et des thérapies ciblées. Il a été reporté que 7% des nouveaux cas d'hémopathie et plus de 15% des LAM de novo pouvaient justifier d'un transfert en réanimation (40)(41).

a. Evolution du pronostic ces dernières décennies

Dans les années 1970-1980, le pronostic des patients ayant une pathologie tumorale (tout cancer ou hémopathie) transférés en réanimation était sombre, avec une mortalité avoisinant 65% en réanimation et 80% à l'hôpital (42).

Ainsi, l'admission en réanimation d'un patient porteur d'une hémopathie maligne a longtemps été controversée, du fait du pronostic à court ou moyen terme très défavorable, les moyens mis en œuvre semblant démesurés, tant sur le plan éthique qu'économique.

La mortalité des patients atteints d'hémopathie maligne admis en réanimation a nettement diminué au fil du temps, passant de plus de 80% au début des années 1990, à environ 50% dans les années 2000 [Figure 3, (43)].

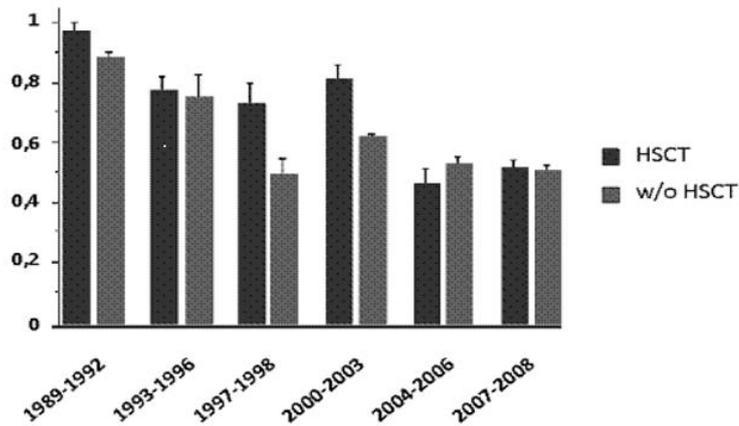


Figure 3: Mortalité des patients atteints de cancer et admis en réanimation (43) chez les patients ayant eu une greffe de cellules souches périphériques ou de moelle osseuse (HSCT), ou non (w/o HSCT)

Une étude a comparé le devenir de patients atteints de myélome admis en réanimation entre 1990 et 2006, montrant une baisse de la mortalité de 75% pour la période 1990-1995 à 49% pour la période 1996-2001, et à 40% pour la période 2002-2006 (44) (Figure 4).

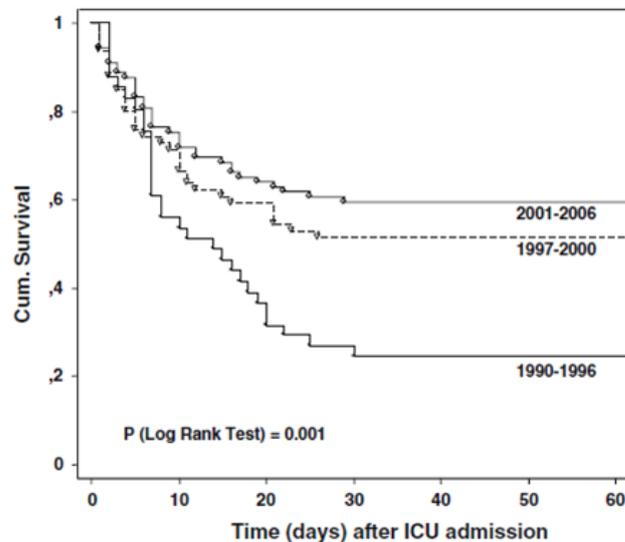


Figure 4: Survie hospitalière des patients atteints de myélome multiple pour chacune des 3 périodes: 1990-1996, 1997-2000 et 2001-2006

Plusieurs études ont montré des taux de survie augmentés pour les patients pris en charge pour un choc septique (Figure 5).

Ainsi, dans l'étude de Larché et al. (45), la mortalité à 1 mois était évaluée à 79.4% pour les admissions ayant eu lieu entre 1995 et 1997, et à 55.5% pour la période 1998-2000. De

manière similaire, Pène et al. (46) retrouvaient des taux de survie à court terme significativement plus élevés pendant la période 2002-2005, comparé à la période précédente : les taux de survie à 28 jours, en réanimation et à l'hôpital étaient de 47.3% vs 27.8% (p=0,003), 41.2% vs 26.7% (p=0,02), et 36.5% vs 21.1% (p=0,01) respectivement.

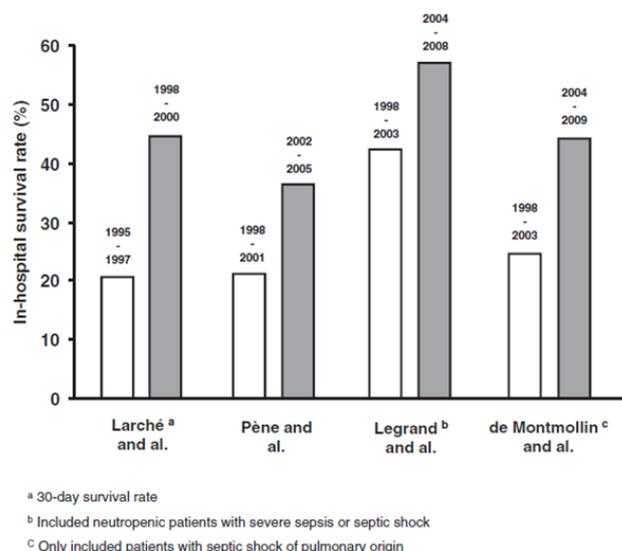


Figure 5 : Amélioration de la survie chez les patients pris en charge en réanimation pour un choc septique (45)(46)(47)(48).

Les patients pris en charge pour une défaillance respiratoire ont vu leur pronostic amélioré, notamment en privilégiant l'utilisation d'une ventilation non invasive. Dans l'étude de Gristina et al. (49), la mortalité chez des patients admis en réanimation pour une défaillance respiratoire était moindre en cas de ventilation non invasive efficace (42% de mortalité), en comparaison avec la ventilation mécanique d'emblée (69% de mortalité), ou la ventilation mécanique après échec de VNI (77% de mortalité). La ventilation mécanique après échec de VNI était associée à une mortalité plus importante, mais de manière non significative (65% vs 58%, p=0.12). Par contre, en cas de ventilation mécanique dans un contexte d'aspergillose pulmonaire invasive, le pronostic demeure sombre, avec des taux de mortalité évalués à 62% en réanimation et 82% à 6 mois, sans amélioration notable pendant une période d'étude allant de 1998 à 2011 (50).

Cette amélioration du pronostic des patients d'hématologie pris en charge en réanimation peut s'expliquer à la fois par les progrès thérapeutiques dans le domaine de l'hématologie, avec

une meilleure gestion des complications liées aux traitements et à l'hémopathie, et du côté de la réanimation avec l'amélioration des outils diagnostiques et thérapeutiques.

b. Survie, facteurs pronostiques

La plupart des études sont rétrospectives, incluant des patients d'hématologie et d'oncologie. L'analyse de la littérature récente concernant uniquement des patients avec une hémopathie maligne retrouve des taux de survie extrêmement variables selon les études, allant de 26 à 84% de mortalité en réanimation, de 39.1 à 90% de mortalité hospitalière, et de 56.7 à 88% de mortalité à 1 an (Tableau 4).

L'étude de Yeo et al. (51) qui retrouve une mortalité à 84.1% en réanimation, 89.9% à l'hôpital et 99.1% à 1 an comprenait une proportion importante de patients ayant une leucémie aiguë, avec souvent des difficultés de traitement du fait d'un âge avancé, d'échecs thérapeutiques antérieurs, de l'absence de donneur empêchant la réalisation d'une allogreffe, expliquant ainsi le taux important de décès observés.

Les études s'intéressant uniquement à des sous-populations de malades ayant eu un traitement de suppléance d'organe comme la ventilation mécanique ou l'épuration extra-rénale (EER) décrivent des taux de mortalité plus importants, aux alentours de 60 à 70% en réanimation ou à l'hôpital, ce qui est en accord avec des patients plus sévères.

Les travaux mettant en évidence une mortalité plus faible, évaluée à 25-30% en réanimation, incluaient en général une population hématologique moins grave. Par exemple, dans l'étude d'Evison et al. (52), l'âge médian des patients était de 43 ans, avec 20% d'admissions pour une surveillance opératoire, et 49% étaient en première ligne de traitement de leur hémopathie.

L'étude d'E. Azoulay (35) est une des rares études à être prospective, et à concerner un nombre important de patients. Les résultats présentés sont plutôt encourageants, avec des taux de mortalité hospitalière et à 1 an évalués respectivement à 39.3% et 56.7%.

	Année	Nombre de patients	Population étudiée	Mortalité en réanimation	Mortalité hospitalière	Mortalité à 3 mois	Mortalité à 6 mois	Mortalité à 1 an
Evison et al. , (52)	2001	78	Hémopathies	26%				
Kroschinsky et al., (53)	2002	104	Hémopathies	44%			66%	71%
Massion et al., (54)	2002	84	Hémopathies	38%	61%		75%	
Khassawneh et al., (55)	2002	78	Autogreffe, ventilation mécanique		74%			
Benoit et al.,(56)	2003	124	Hémopathies	42%	54%		66%	
Depuydt et al., (57)	2004	166	Hémopathies, ventilation mécanique	62%	71%			
Owczuk et al.,(58)	2004	40	Hémopathies, ventilation mécanique	65%				
Thiery et al., (59)	2005	105	Hémopathies (2/3) et cancers solides (1/3)				61,8%	
Cornet et al., (60)	2005	58	Hémopathies	62%				88%
Cherif et al., (61)	2007	85	Hémopathies	30%			62%	
Hampshire et al., (62)	2009	7689	Hémopathies	43,1%	59,2%			
Schellongowski et al., (40)	2011	62	LAM de novo	55%				
Park et al., (63)	2011	94	Hémopathies, EER	77%				
Burghi et al., (50)	2011	67	Aspergillose pulmonaire, ventilation mécanique invasive ou non invasive	62%			82%	
Bird et al., (64)	2012	199	Hémopathies	33,7%	45,7%		59,3%	
Molina et al., (65)	2012	300	Hémopathies, ventilation mécanique	69%				
Yeo et al.,(51)	2012	227	Hémopathies	84,1%	89,9%	93,2%	96,2%	99,1%
Azoulay et al., (35)	2013	1011	Hémopathies		39,3%	47,5%		56,7%
Namendys et al., (66)	2013	102	Hémopathies	46,1%	57,8%			

Tableau 4 : Survie des patients atteints d'hémopathie et transférés en réanimation. Analyse de la littérature sur 15 ans (52)(53)(54)(55)(56)(57)(58)(59)(60)(61)(62)(40)(63)(50)(64)(65)(51)(35)(66).

Dans la plupart de ces travaux, des facteurs associés à la mortalité ont été recherchés, avec des différences montrées selon les études (Tableau 5).

On retrouve néanmoins de manière récurrente le recours aux traitements de suppléance d'organe, l'allogreffe, les scores de sévérité comme le SAPSII, l'APACHEII ou le SOFA, et le nombre de défaillances d'organe. Dans deux études, le fait d'avoir une leucémie aiguë comme hémopathie sous-jacente constituait un facteur de risque de mortalité (51)(57). Le statut de l'hémopathie ne semblait pas influencer le pronostic avec l'absence d'impact sur la mortalité en réanimation ou à l'hôpital (54), mais les descriptions hématologiques dans ces articles sont succinctes.

Etude	Facteurs associés à la mortalité	Facteurs associés à la survie
Evison et al., (52)	Nombre de défaillances d'organe, défaillance hépatique	
Kroschinsky et al., (53)	VM, SAPS II, CRP	
Massion et al., (54)	Défaillance respiratoire, infection fongique, nombre de défaillances, allogreffe	
Benoit et al., (56)	Leucopénie, vasopresseurs, urée > 0,75 g/l.	Bactériémie récente
Depuydt et al.,(57)	SAPS II, diagnostic de LAM.	Sexe féminin ,bactériémie récente, intubation <24h après l'admission
Owczuk et al., (58)	SAPS II	
Cherif et al., (61)	Ventilation mécanique, APACHE II	
Hampshire et al., (62)	Allogreffe, Hodgkin, sepsis sévère, âge, durée d'hospitalisation avant admission en réanimation, nombre de défaillances d'organe, APACHE II.	
Schellongowski et al., (40)	SAPS II	
Park et al., (63)	Etiologie de l'insuffisance rénale, SAPS II, SOFA	
Burghi et al., (50)	Infection bactérienne concomitante.	Utilisation de voriconazole
Bird et al., (64)	VM, au moins 2 défaillances d'organe	
Molina et al., (65)	APACHE II, échec VNI, allogreffe.	VNI en 1 ^{ère} intention, insuffisance cardiaque à l'admission
Yeo et al.,(51)	VM, LA, APACHE II, vasopresseurs	
Azoulay et al., (35)	Mauvais PS, indice de Charlson, allogreffe, SOFA à l'admission, admission après un ACR ou pour détresse respiratoire aigue, infiltration organe par hémopathie, aspergillose invasive	Statut hémopathie en RP/RC, admission < 24h,
Namendys et al.,(66)	Neutropénie à l'admission, vasopresseurs, VM, créatinine > 106 µmol/L	

Tableau 5 : Variables associées à la mortalité des patients ayant une hémopathie transférés en réanimation, en analyse multivariée. Analyse de la littérature sur 15 ans (52)(53)(54)(56)(57)(58)(61)(62)(40)(63)(50)(64)(65)(51)(35)(66).

c. Qualité de vie en post –réanimation

Peu d'études se sont intéressées au devenir à long terme de ces patients, et notamment à la qualité de vie en post réanimation, paramètre pourtant essentiel quand on connaît les conséquences physiques et psychiques qui peuvent résulter d'un séjour en réanimation, avec parfois une nécessité de rééducation et de convalescence prolongées.

Yau et al. se sont intéressés au pronostic à long terme et à la qualité de vie de 92 patients avec une hémopathie transférés en réanimation, à l'aide de questionnaires de qualité de vie, et ont rapporté une bonne qualité de vie, sans limitation dans leurs activités pour la plupart. Il faut cependant noter que la mortalité hospitalière était élevée, évaluée à 77%, et que l'évaluation de la qualité de vie n'a concerné que 7 patients (67).

Dans l'étude d'E. Azoulay, il a été montré que 80% de patients sortis vivants de réanimation ne présentaient pas d'altération de leur qualité de vie 3 mois après leur sortie d'hospitalisation, qu'ils ont pu poursuivre leur traitement sans diminution de doses, et étaient encore en rémission de leur hémopathie 6 mois plus tard (35).

Toutefois, ces études restent rares et ne concernent qu'un faible nombre de patients.

d. Avis collaboratif de la Société Française d'Hématologie et de la Société de Réanimation de Langue Française

Malgré les nombreuses études montrant l'amélioration notable du pronostic des patients d'onco-hématologie pris en charge en réanimation, on continue à observer une réticence de la part des réanimateurs à prendre en charge ces patients, avec encore aujourd'hui seulement une chance sur deux pour les patients d'hématologie proposés aux réanimateurs français d'être admis en réanimation (59).

La société française d'hématologie (SFH) a souhaité engager une réflexion sur le transfert en réanimation des malades suivis pour une hémopathie maligne et présentant un état de détresse clinique (68).

Afin d'aider à cette décision, les patients traités pour une hémopathie maligne ont été divisés en 4 groupes. Un groupe concerne les malades en traitement de première ligne avec une réponse non encore évaluable, en rémission complète ou en très bonne réponse. Un autre groupe comprend les malades engagés dans une thérapeutique à haut risque de mortalité et de morbidité grave iatrogènes, comme l'autogreffe, l'allogreffe ou une chimiothérapie d'induction lourde. Pour ces 2 groupes, l'objectif est curatif, et le passage en réanimation est indiscutable. Il y a le groupe des patients dont l'hémopathie est au stade palliatif, pour lesquels un transfert en réanimation n'est pas indiqué. Un dernier groupe comprend les malades en réponse partielle, en rechute ou réfractaires à certaines lignes thérapeutiques, pour lequel se posent de grandes difficultés décisionnelles quant à un éventuel transfert en réanimation, le pronostic de l'hémopathie à court terme étant parfois difficile à évaluer.

E. Azoulay, dans son article « Do Everything can be done » (69), recommande pour ces patients de mettre en œuvre tous les moyens disponibles, sans aucune limitation, puis de réévaluer la situation au 3^{ème} ou au 5^{ème} jour (Figure 6).

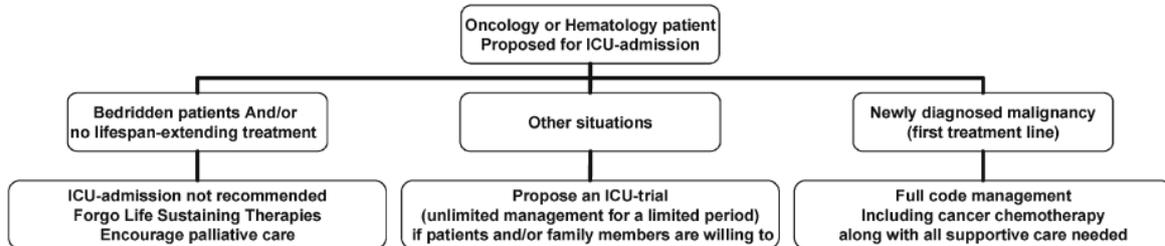


Figure 6: Diagramme décisionnel pour décider de l'admission des patients avec un cancer en réanimation

L'algorithme décisionnel qu'il a établi semble pouvoir s'appliquer à la grande majorité des situations cliniques, mais qu'en est-il dans la pratique de tous les jours ? C'est ce que nous avons voulu étudier rétrospectivement.

PROBLEMATIQUE

L'objectif de ce travail était d'étudier les patients atteints d'une hémopathie maligne et hospitalisés en réanimation au CHRU de Tours afin de déterminer les facteurs associés à la mortalité en réanimation d'une part, et d'étudier la survie un an après la sortie de réanimation. Les perspectives de ce travail seront de monter une étude prospective sur cette survie en réanimation pour nos patients difficiles, en étudiant les indicateurs de survie, la qualité de vie, et l'impact du séjour en réanimation sur la poursuite des soins hématologiques en post-réanimation.

MATERIEL ET METHODES

1. Schéma d'étude

Une enquête transversale étiologique a été menée sur le CHRU de Tours pour étudier les facteurs associés à la survie à un an des patients atteints d'une hémopathie maligne hospitalisés en réanimation entre 2008 et 2013.

2. Population et unités d'hospitalisations concernées

Le CHRU de Tours comporte un service d'hématologie avec une unité classique de 18 lits, un secteur stérile de 8 lits pour la réalisation des inductions de leucémie aiguës, des autogreffes et des allogreffes apparentées, et un service de réanimation polyvalente de 25 lits de réanimation intensive et 12 lits de surveillance continue (USC). La demande d'admission est généralement effectuée lorsqu'une défaillance d'organe susceptible de nécessiter un support d'organe (ventilation mécanique, amines, épuration extra rénale) est présente. La décision de transfert se fait après discussion entre l'hématologue ayant connaissance du dossier du patient, de son pronostic « hématologique », et le réanimateur de garde. L'équipe d'hématologie essaie d'anticiper ces décisions de transfert ou de non-admission en réanimation (discussion entre médecins du service et parfois validation en réunion de concertation pluri-disciplinaire).

Tous les patients atteints d'hémopathie maligne, âgés d'au moins 18 ans, ayant été admis pendant la période d'étude dans le service de réanimation pour au moins une défaillance ont été inclus.

3. Circuit et recueil des données

Une liste de patients a été générée par le logiciel informatique CASTOR à partir du codage effectué en fin d'hospitalisation en réanimation. Les dossiers étaient sélectionnés lorsque les mots suivants apparaissaient : « hémopathie », « leucémie », « lymphome », « myélome », « myélodysplasie ».

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux papiers et informatiques individuels de chaque patient, dans le service de réanimation et dans le service d'hématologie.

4. Sélection des patients

Les motifs d'admission ayant fait exclure des patients étaient :

- La surveillance post-opératoire d'une chirurgie à risque
- L'hospitalisation pour drainage d'un épanchement pleural, péricardique ou pour la réalisation d'un échange plasmatique chez des malades n'ayant pas de défaillance viscérale.
- Les motifs sans rapport avec l'hémopathie, comme la tentative d'autolyse médicamenteuse, la prise en charge d'une énième décompensation cardiaque/ de BPCO chez un patient avec une pathologie pulmonaire ou cardiaque chronique évoluée.

Les patients ayant été admis dans le service d'USC ont également été exclus. Il s'agissait pour la plupart d'hospitalisations préventives, pour des patients à risque élevé de complications graves. Nous pouvons citer comme exemple la réalisation d'une chimiothérapie chez un patient avec un bulk médiastinal, avec un risque de compression, ou la présence d'une forte masse tumorale pouvant entraîner un syndrome de lyse tumorale. Aucun de ces patients n'a nécessité de traitement de support d'organe.

5. Données recueillies (Annexe 2)

Elles ont compris:

- les caractéristiques propres aux patients : données démographiques (âge, sexe), antécédents permettant le calcul du score de co-morbidités de Charlson.
- les caractéristiques de l'hémopathie: type d'hémopathie, date de diagnostic, statut de l'hémopathie au moment du transfert en réanimation, nombre de lignes de traitement antérieures, date du dernier traitement, réalisation d'une auto ou d'une allogreffe.
- l'appartenance aux groupes de la SFH a été déterminée à posteriori en étudiant le dossier hématologique : les patients en 1^{ère} ligne de traitement avec réponse non encore évaluable, en rémission complète (RC) ou en très bonne réponse partielle (TBRP) étaient classés dans le groupe 1. Les patients en rémission partielle (RP), en rechute ou réfractaire à certaines

lignes mais avec un espoir d'efficacité pour d'autres lignes étaient classés dans le groupe 2. Les patients engagés dans une thérapeutique à haut risque de morbidité et mortalité comme une chimiothérapie d'induction de leucémie aiguë, une autogreffe ou une allogreffe étaient classés dans le groupe 3. Les patients au stade palliatif étaient classés dans le groupe 4.

- les caractéristiques clinico-biologiques à l'entrée en réanimation : constantes cliniques (pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, température, score de Glasgow), les données biologiques [créatininémie, urée, pH artériel, lactates, bilirubine, hémoglobine, plaquettes, globules blancs (GB), polynucléaires neutrophiles (PNN), lymphocytes, taux de prothrombine (TP), lactate déshydrogénase (LDH), CRP, procalcitonine, hématocrite].
- le motif d'admission en réanimation. Les différents motifs d'admission ont été classés en quatre groupes, comprenant : la défaillance respiratoire (définie par l'apparition d'une désaturation, d'une hypoxémie ou d'une polypnée), la défaillance hémodynamique (apparition d'une hypotension artérielle, d'une tachycardie et/ou d'une oligurie), la défaillance rénale (apparition d'une insuffisance rénale reflétée par l'augmentation des chiffres de créatininémie) et la défaillance neurologique (baisse de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma, ou apparition de signes neurologiques focaux ou non)..
- calcul de scores de gravité: score SOFA à l'admission et à J3, et score IGS II.
- l'évolution en réanimation : nécessité de traitement de support comprenant la ventilation non invasive, la ventilation invasive, l'épuration extra-rénale (EER), l'utilisation d'amines vasopressives, et la réalisation de chimiothérapie en réanimation.
- le diagnostic final en réanimation : les diagnostics possibles étaient les infections, classées selon leur localisation et leur type, l'atteinte respiratoire non infectieuse, les causes cardiaques, l'insuffisance rénale aiguë, les causes neurologiques, les syndromes hémorragiques et les causes liées directement à l'hémopathie.
- le devenir : mortalité en réanimation, à 3 mois et 1 an, date des dernières nouvelles ou date de décès. La cause du décès était également relevée, selon qu'il était secondaire à l'évolution de l'hémopathie ou non.

L'ensemble des données a été anonymisé.

S'agissant d'un travail observationnel, sans modification de la prise en charge des patients ni examen supplémentaire, cette étude ne rentrait pas dans le champ de la loi du 9 août 2004 (révision de la loi Huriet de 1988).

6. *Analyses statistiques*

Les analyses statistiques ont été effectuées avec l'aide du Dr Leslie GUILLON et du statisticien Christophe GABORIT, avec le logiciel SAS v9.3.

Une analyse descriptive a été réalisée, avec une description des caractéristiques hématologiques des patients, puis une description générale du séjour en réanimation.

Les corrélations entre variables qualitatives ont été mesurées à l'aide de tests d'indépendance du Khi^2 , ou par des tests exacts de Fisher lorsque les effectifs ne satisfaisaient pas les conditions d'application du Khi^2 . Les odds ratios ont été également calculés.

Dans un souci d'interprétation, l'effet des variables quantitatives sur les variables qualitatives a été illustré par les moyennes et distributions conditionnelles des variables quantitatives selon les différentes modalités des variables qualitatives. Néanmoins, les corrélations n'ont été mesurées qu'après discrétisation des variables quantitatives, pour se ramener au cas de 2 variables qualitatives (toujours à l'aide des tests du Khi^2 et Fisher).

La partie analytique a permis d'estimer les facteurs associés à la survie lors du transfert en réanimation d'un patient ayant une hémopathie maligne. La mortalité a été évaluée en réanimation, à 3 mois et à 1 an, qui constituent nos trois dates de point. La variable dépendante était la mortalité en réanimation et était définie comme la survenue d'un décès quelle que soit la cause au cours de l'hospitalisation en réanimation. Le décès à 3 mois était défini comme la survenue d'un décès à 3 mois chez les patients sortis vivants de réanimation, et le décès à 1 an défini comme la survenue d'un décès à 1 an chez les patients encore vivants au troisième mois.

Les co-variables d'intérêt ont été choisies selon la pertinence clinique et l'exhaustivité des données rétrospectives recueillies. Les facteurs de risque potentiels de mortalité aux différentes dates de point étaient l'âge, le sexe, l'hémopathie initiale et son statut au moment du transfert en réanimation, le groupe d'appartenance à la SFH, le nombre de lignes reçues et le fait d'avoir eu une autogreffe ou une allogreffe. En réanimation, ils étaient composés par le type de défaillance ayant motivé le transfert en réanimation, le nombre de défaillances, le délai d'hospitalisation en réanimation, les traitements de suppléance reçus en réanimation (ventilation mécanique, amines vasopressives et dialyse), le traitement par chimiothérapie en réanimation, le diagnostic finalement retenu à l'issue du séjour en réanimation, le type d'infection et la cause du décès.

Ainsi, une analyse univariée puis multivariée des facteurs associés au décès en réanimation a été réalisée avec détection des variables significatives à $p < 0,20$, en régression logistique. Les variables de sexe et d'âge ont été forcées si nécessaire. Les facteurs étaient significativement associés au décès si ils avaient un $p < 0,05$ en analyse multivariée. La même méthodologie a été suivie pour l'étude de la survie à trois mois après le passage en réanimation.

Des courbes de Kaplan-Meier ont été construites pour montrer la survie à un an des patients avec une hémopathie sortis vivants de réanimation au CHRU de Tours. Un modèle de Cox a été utilisé pour déterminer les facteurs de risque de survenue d'un décès dans l'année, toutes les covariables potentielles ayant initialement été testées en modèle univarié.

RESULTATS

Sur la période d'étude de 5 ans, il y a eu 426 transferts dans les services de réanimation ou d'unité de soins continus (USC) de patients ayant une hémopathie. Cent-quinze observations ont été exclues, du fait d'un motif d'admission ne correspondant pas à une défaillance vitale, par faute de place dans le service adéquat, ou du fait de la rémission de l'hémopathie depuis plus de 5 ans (n=18). La majorité des patients en rémission de leur hémopathie et transférés en réanimation plusieurs années après la fin des traitements avaient un lymphome de Hodgkin.

Au total, 234 observations ont été incluses dans notre analyse, correspondant à 3,5% des hospitalisations en réanimation et à 3% des patients d'hématologie pris en charge pendant notre période d'étude. Pour certains patients, l'évolution de l'hémopathie a été marquée par plusieurs passages en réanimation, que nous avons choisi d'étudier de manière indépendante.

1. Caractéristiques hématologiques

L'âge médian des patients était de 64 ans [1^{er} -3^{ème} interquartile (IQR)= 57-71 ans] ; minimum (min)-maximum (max) = 17-91 ans] avec un sex ratio de 2 hommes pour 1 femme. Les hémopathies en cause étaient principalement des lymphomes de haut grade (30%), suivis des leucémies aiguës (23% dont 18.4% de LAM), des myélomes multiples (18.4%) et des leucémies lymphoïdes chroniques (12%). Les autres hémopathies en cause, plus rares, étaient les lymphomes de bas grade (6.8%), les lymphomes hodgkiniens (5.1%) et les syndromes myélodysplasiques (4.3%).

Répartition des hémopathies

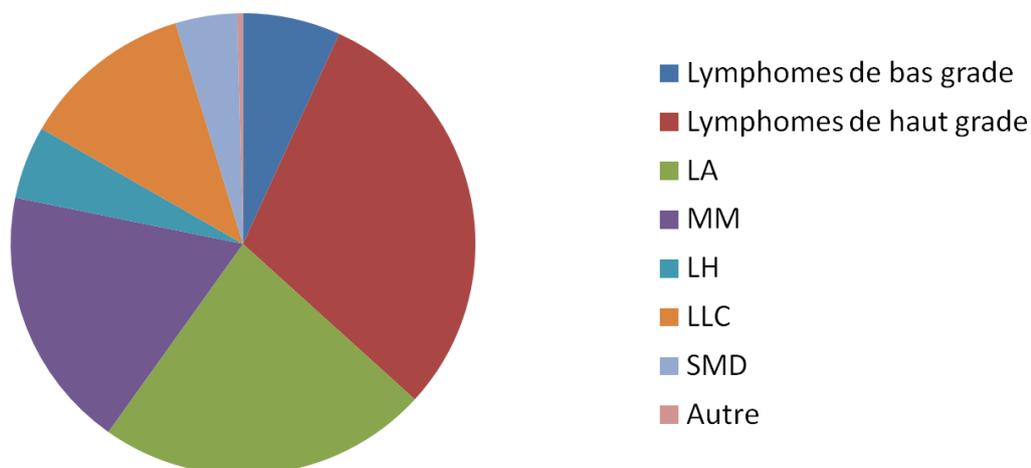


Figure 7: Répartition des hémopathies en réanimation : lymphomes de bas grade, lymphomes de haut grade, leucémies aiguës (LA), myélomes multiples (MM), lymphomes de Hodgkin (LH), leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), syndromes myélodysplasiques (SMD) et hémopathies autres (thrombocytémie essentielle, n=1).

Le délai moyen entre le diagnostic de l'hémopathie et l'admission en réanimation était de 1104 jours (IC 95% = 895-1313 jours ; min-max = 1-8860 jours).

Pour 10% des patients, le diagnostic d'hémopathie a été fait en réanimation, correspondant à 24 patients, dont 7 leucémies aiguës myéloïdes, 7 lymphomes de haut grade, 4 MM, 4 LH, 1 LLC et 1 lymphome folliculaire. Pour les patients ayant eu un diagnostic de lymphome de haut grade, le motif d'admission en réanimation était le plus souvent une défaillance respiratoire sur une compression médiastinale ou une embolie pulmonaire, ou neurologique dans le cas d'une découverte de lymphome cérébral primitif. Pour les autres diagnostics, les raisons du transfert en réanimation étaient variées avec des défaillances respiratoires, rénales, hémodynamiques ou neurologiques. Parmi ces 24 patients, 15 (62.5%) ont reçu de la chimiothérapie en réanimation : 6 patients pour une LAM, 6 pour un lymphome (dont 5 lymphomes de haut grade) et 3 pour un lymphome de Hodgkin.

Trente-quatre pourcents avaient une hémopathie en 1^{ère} ligne ou non encore traitée, 29.4% étaient en rémission partielle ou complète ou avec une hémopathie stable, et 26.5% avaient une hémopathie évolutive ou réfractaire.

Dans notre population, 20% n'avaient jamais reçu de traitement spécifique pour leur hémopathie, 42% étaient en 1^{ère} ligne de traitement, 20% en 2^{ème} ligne et 18% avaient déjà eu au moins 3 lignes de chimiothérapie.

La distribution des patients selon les groupes de la SFH, définie à posteriori, retrouvait 46.6% de patients appartenant au groupe 1 (en 1^{ère} ligne de traitement, en RC ou en TBRP), 24.8% au groupe 2 (en RP, en rechute ou réfractaire à certaines lignes mais avoir un espoir d'efficacité pour d'autres lignes), 26.5% au groupe 3 (patients engagés dans des soins lourds) et 2.1% au groupe 4 (patients au stade palliatif).

Il y avait 19.4% de patients autogreffés et 4.3% étaient allogreffés avant le transfert en réanimation.

Les dossiers ne comprenaient pas ou peu d'information sur une éventuelle discussion quant à l'opportunité d'un transfert en réanimation en cas de survenue d'une défaillance d'organe.

Le score de Charlson moyen au moment du transfert en réanimation était de 5.1 (95% IC = 4.9-5.4 ; min-max = 2-12)

	n= 234	
Age médian en années IQR1-3 min-max	64	57-71 17-91
Sexe ratio H/F (n, %)	156/78	67/33
Hémopathies (n, %)		
LNH de haut grade	70	30 %
LAM	43	18.4 %
MM	43	18.4 %
LLC	28	12 %
LNH de bas grade	16	6.8 %
LH	12	5.1 %
LAL	11	4.6 %
SMD	10	4.3 %
Autre	1	0.4 %
Statut hémopathie (n, %)		
Au diagnostic	24	10.3 %
1 ^{ère} ligne/non traité	79	33.8 %
RP/RC/stable	69	29.4 %
Evolutif/réfractaire	62	26.5 %
Score de Charlson moyen 95% IC min-max	5.1	4.9-5.4 2-12
Nombre de lignes (%)		
0	47	20.1 %
1	98	41.8 %
2	47	20.1 %
≥3	42	18 %
Délai moyen entre le diagnostic et l'admission en réa en jours 95% IC Min-max	1104	895-1313 1-8860
Autogreffe (%) Allogreffe (%)	46 10	19.7 % 4.3 %
Groupe selon SFH (%)		
1	109	46.6 %
2	58	24.8 %
3	62	26.5 %
4	5	2.1 %

Tableau 6: Caractéristiques des patients au moment du transfert en réanimation. Lymphomes non Hodgkiniens (LNH), leucémies aiguës myéloïdes (LAM), myélomes multiples (MM), leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), lymphomes Hodgkiniens (LH), leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), syndromes myélodysplasiques (SMD), rémission complète (RC), rémission partielle (RP), intrequartile (IQR), intervalle de confiance (IC), Société Française d'Hématologie (SFH).

2. Caractéristiques des patients en réanimation

Quarante-sept pour cent des patients ont été admis en réanimation moins de 24 heures après leur entrée à l'hôpital.

Le motif d'admission le plus fréquent était la survenue d'une défaillance respiratoire (56%), d'une défaillance hémodynamique (42.7%), rénale (29.5%) ou neurologique (13.2%).

La plupart des patients avaient une défaillance unique (65.8%), 25.7% avaient 2 défaillances et 8.5% avaient au moins 3 défaillances d'organe.

Vingt-sept pour cent des patients étaient neutropéniques à l'admission, la neutropénie étant définie par un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500/mm³.

Le taux d'albumine moyen était de 28.3 g/L (95% IC = 27.5-29.1 g/L ; min-max = 10-47 g/L), l'IGSII moyen était de 50.4 (95% IC = 48.3-52.5 ; min-max = 19-106), le score de SOFA était à 7.2 (95% IC = 6.7-7.7 ; min-max = 0-17) au 1^{er} jour et 6.6 (95% IC = 6-7.2 ; min-max = 0-20) au 3^{ème} jour.

Concernant les traitements de support, 54% de patients ont eu recours à la ventilation invasive, 44% ont reçu des amines vasopressives et 15.4% ont eu une épuration extra-rénale.

Dix-neuf pour cent ont reçu de la chimiothérapie pendant le séjour en réanimation.

Le diagnostic retenu à l'issue de l'hospitalisation en réanimation était une infection pour 64.1% des patients, le plus souvent une pneumonie (42%) ou une bactériémie (28.7%), et d'origine bactérienne (59.3%). Les patients pouvaient présenter plusieurs diagnostics en même temps, comme avoir une infection dans un contexte d'acutisation de leur hémopathie, entraînant une décompensation cardiaque, ou avoir une infection de cathéter central avec bactériémie. Le deuxième diagnostic le plus fréquent en réanimation était lié à l'hémopathie elle-même, comme par exemple une défaillance respiratoire liée à des épanchements pleuraux néoplasiques, ou à une leucostase, une défaillance rénale liée à une tubulopathie myélomateuse, une défaillance neurologique dans le cadre d'un lymphome cérébral primitif ou d'une localisation neuro-méningée d'une leucémie ou d'un lymphome.

La durée moyenne du séjour en réanimation était de 7.4 jours (95% IC = 6.3-8.5 jours ; min-max = 1-55 jours)

	n= 234	
Délai < 24h (n, %)	110	47 %
Motif d'admission (n, %)		
Défaillance respiratoire	131	56 %
Défaillance hémodynamique	100	42.7 %
Défaillance rénale	69	29.5 %
Défaillance neurologique	31	13.2 %
Défaillance hépatique	1	0.4 %
Nombre de défaillances (n, %)		
1	153	65.8 %
2	59	25.7 %
≥3	20	8.5 %
Neutropénie à l'admission (n, %)	63	26.9 %
Taux moyen d'albumine (g/L)	28.3	
95% IC		27.5-29.1
Min-max		10-47
Score de gravité: moyennes (95% IC; min-max) IGS II	50.4	48.3-52.5; 19-106
Scores de défaillance d'organe :moyennes (95% IC; min-max) SOFA J1 SOFA J3	7.2 6.6	6.7-7.7; 0-17 6-7.2; 0-20
Traitements de suppléance d'organe (n, %)		
Ventilation invasive	128	54.7 %
Amines vasopresseurs	104	44.4 %
Epuration extra-rénale	36	15.4 %
Ventilation non invasive	26	11.1 %
Chimiothérapie en réanimation (n, %)	44	18.8 %
Diagnostic (n, %)		
Infection	150	64.1 %
Hémopathie	59	25.2 %
Cause cardiaque	48	20.5 %
Insuffisance rénale aiguë	36	15.4 %
Syndrome hémorragique	17	7.3 %
Insuffisance respiratoire non infectieuse	14	6 %
Atteinte neurologique	13	5.6 %
Site de l'infection (n, %)		
Pulmonaire	63	42 %
Bactériémie	43	28.7 %
Urinaire	10	6.7 %
Abdominal	9	6 %
Cathéter central	8	5.3 %
Méningite	6	4 %
Cutané	2	1.3 %
Type d'infection (n,%)		
Bactérienne	89	59.3 %
Non documentée	43	28.7 %
Virale	13	8.7 %
Fongique	11	7.3 %
Durée moyenne du séjour en réanimation en jours 95% IC Min-max	7,4	6.3-8.5 1-55

Tableau 7: Caractéristiques des patients pendant le séjour en réanimation

3. Etude de la mortalité

Soixante pour cent (n = 142) des patients sont décédés à 1 an, fin de notre période d'observation, dont 47.2% (n=67) en réanimation, 24.6% (n=35) entre la sortie de réanimation et 3 mois et 28.2% (n=40) entre 3 mois et 1 an. Il y avait donc 39% des patients encore vivants à 1 an après la sortie du service de réanimation.

Le décès était lié à l'hémopathie dans 43.8% des cas, alors que dans 56.2% il était lié à une autre cause. Les causes non liées à l'hémopathie étaient le plus souvent des états de choc réfractaires, d'origine septique le plus souvent. Les décès précoces étaient plus souvent secondaires à une cause autre que l'hémopathie, avec 73% de décès non liés à l'hémopathie parmi les patients décédés en réanimation, alors que les décès tardifs étaient plus fréquemment en lien avec l'hémopathie avec 69% de décès liés à l'hémopathie parmi les patients décédés entre 3 mois et 1 an.

Le devenir des patients était différent selon le type d'hémopathie. Ainsi, 45.7% des patients avec un lymphome de haut grade étaient encore vivants à 1 an, avec des décès aussi bien précoces que tardifs : parmi les patients décédés, 21.4% sont décédés en réanimation, 12.9% à 3 mois et 20% à 1 an. Au contraire, les patients avec une LAM avaient un pronostic plus péjoratif, avec un taux de décès à 1 an s'élevant à 81.4%. Dans ce cas, les décès étaient plutôt précoces, avec 42% de décès survenant en réanimation, 30.2% à 3 mois, et 9.3% à 1 an. (Tableau 8)

Décès	142	60,7%
• en réanimation	67	47,1 %
• à 3 mois	35	24,6 %
• à 1 an	40	28,2 %
Causes des décès sur les 12 mois (n=142)		
-Hémopathie	53	43,8 %
-Autre	62	56,2 %
Causes des décès en réanimation (n= 67)		
-Hémopathie	16	27 %
-Autre	44	73%
Causes des décès entre 3 et 12 mois (n= 40)		
-Hémopathie	18	69 %
-Autre	8	31 %
Décès lymphomes de haut grade (n= 70)		
-Total	38	54,3 %
-Réanimation	15	39,5 %
-3 mois	9	23,7 %
-12 mois	14	36,8 %
Décès LAM (n= 43)		
-Total	35	81,4 %
-Réanimation	18	51,4 %
-3 mois	13	37,1 %
-12 mois	4	11,4 %

Tableau 8 : Etude de la mortalité selon le délai de survenue du décès, et du type d'hémopathie

Nous nous sommes intéressés à 3 sous-groupes de patients pour lesquels la décision d'un transfert en réanimation s'avère la plus difficile (Figure 8) :

- Dans le sous-groupe des 62 patients avec une hémopathie évolutive ou réfractaire, 75.8% sont décédés à 1 an.
- Concernant les patients ayant eu au moins 3 lignes de chimiothérapie au moment de leur admission en réanimation (n=48), 33.3% sont décédés en réanimation, 28.6% sont décédés à 3 mois, et 14.3% sont décédés à 1 an, soit 76.2% de patients décédés à 1 an.
- Parmi les patients appartenant au groupe 2 de la SFH, qui est le groupe où la difficulté décisionnelle est la plus grande, 36.2% sont décédés en réanimation, 22.4% à 3 mois et 15.5% à 1 an, avec au total 74.1% de patients décédés à 1 an, et 25.9% qui sont encore vivants à la fin de notre période d'observation.

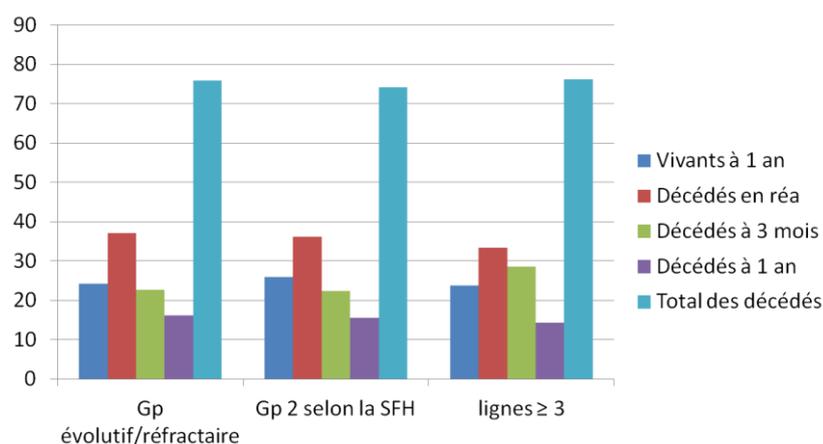


Figure 8: évolution dans 3 sous-groupes différents : le sous-groupe des patients ayant une hémopathie évolutive ou réfractaire, le sous-groupe des patients appartenant au groupe 2 de la SFH et le sous-groupe des patients ayant reçu au moins 3 lignes de chimiothérapie.

Les patients autogreffés ayant été transférés en réanimation ont eu un pronostic plutôt bon, avec une survie à 1 an de 56.5%, et une mortalité en réanimation de 11%. Parmi les patients allogreffés transférés en réanimation, 80% sont décédés à 1 an dont 62.5% en réanimation. Quatre patients avaient une GVH au moment de leur transfert en réanimation : parmi ces derniers, tous sont décédés dont deux en réanimation et deux à l'hôpital.

Le délai moyen entre le diagnostic de l'hémopathie et le transfert en réanimation était de 800 jours (95% IC = 498-1103 jours ; min-max = 3-7613 jours) pour les patients encore vivants à 1 an, comparé à 1439 jours (95% IC = 934-1944 jours ; min-max = 1-8860 jours) pour les patients dont le décès est survenu en réanimation.

Concernant les caractéristiques des patients au moment de leur admission en réanimation, parmi les patients ayant au moins 3 défaillances d'organe, 80% sont décédés à 1 an dont 81% en réanimation.

Les scores de gravité étaient plus élevés chez les patients décédés en réanimation, avec un IGSII moyen à 63.6 (95% IC= 59.2-68 ; min-max = 33-106) chez les patients décédés en réanimation, comparé à 46.1 (95% IC = 42-50 ; min-max = 28-75) chez les patients décédés à 3 mois, 46.2 (95% IC = 42-50.4 ; min-max = 23-74) chez les patients décédés à 1 an et 44.3

(95% IC = 41.8-46.7 ; min-max = 19-101) chez les patients vivants. De la même façon, le score de SOFA moyen à J1 était de 10.1 (95% IC = 9.2-11 ; min-max = 1-17) pour les patients décédés en réanimation, à 6.7 (95% IC = 5.7-7.6 ; min-max = 0-14) chez les patients décédés à 3 mois, 6.2 (95% IC = 5.2-7.2 ; min-max = 2-13) chez les patients décédés à 1 an et 5.7 (95% IC = 5.1-6.3 ; min-max = 0-15) chez les patients vivants, et le score de SOFA moyen à J3 était de 9.7 (95% IC = 8.3-11 ; min-max = 1-20) lorsque le décès survenait en réanimation, comparé à 6.6 (95% IC = 5.1-8 ; min-max = 2-18) lorsque le décès survenait à 3 mois, 6 (95% IC = 5-7 ; min-max = 0-11) lorsque le décès survenait à 1 an et 5 (95% IC = 4.3-5.7 ; min-max = 0-12) chez les survivants.

Le taux moyen d'albumine était plus faible chez les patients dont le décès survenait en réanimation, à 26.5 g/l (95% IC = 25.1-28 g/l ; min-max = 15-39 g/l) en moyenne, contre 28.9 g/l (95% IC = 26.7-31.1 g/l ; min-max = 10-39 g/l) chez les patients décédés à 3 mois, 29 g/l (95% IC = 26.9-31 g/l ; min-max = 18-40 g/l) chez les patients décédés à 1 an, et 29.1 g/l (95% IC = 27.9-30.3 g/l ; min-max = 19-47 g/l) chez les patients encore vivants.

Enfin, si l'on s'intéresse au devenir des patients ayant eu un traitement de suppléance d'organe, la proportion de patients décédés est importante, que les patients aient eu de la ventilation mécanique, une épuration extra-rénale ou un traitement par amines vasopressives, avec des décès surtout précoces (figure 9).

Parmi les patients ayant eu de la ventilation invasive, 51% sont décédés en réanimation, et 72% sont décédés au total à 1 an. De manière comparable, les patients ayant reçu un traitement par amines vasopressives sont décédés en réanimation dans 51% des cas, avec un taux de décès à 1 an s'élevant à 75%. La mortalité était encore plus importante pour les patients ayant eu une épuration extra-rénale, avec 89% de décès à 1 an.

Parmi les patients ayant eu de la VNI, 19.2% sont décédés en réanimation, 19.2% sont décédés à 3 mois et 15.4% à 1 an, soit 53.8% de patients décédés au total.

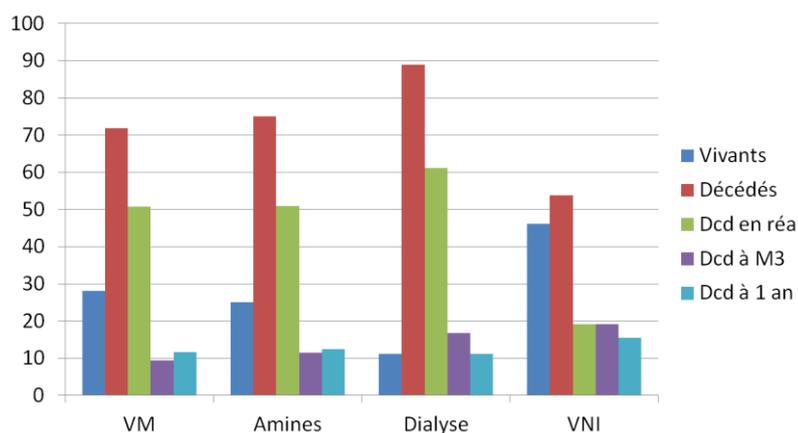


Figure 9: Evolution des patients ayant reçu des traitements de suppléance d'organe.

Ainsi l'étude de la mortalité en réanimation retrouvait que 67 patients sont décédés, correspondant à 28.6% de notre population.

Les variables associées à la mortalité en réanimation, en analyse univariée sont l'âge supérieur à 75 ans, les traitements de suppléance d'organe (ventilation mécanique, dialyse et amines vasopressives), la réalisation d'une chimiothérapie en réanimation, le fait d'avoir été admis pour une défaillance rénale, un taux d'albumine inférieur à 25 g/L, un score de SOFA à J1 supérieur à 11 et un score IGS II supérieur à 57 ou 75.

En analyse multivariée, les variables retrouvées sont un âge supérieur à 75 ans, un IGS II supérieur à 75, l'utilisation d'amines vasopressives, la ventilation mécanique, et la réalisation d'une chimiothérapie en réanimation (Tableau 9).

Ainsi, pour les patients âgés de plus de 75 ans, la mortalité en réanimation est de 51,4%, comparée à 24,6% pour les patients âgés de moins de 75 ans (Odd ratio (OR) = 4,48 (1,38-14,5), $p = 0,0125$). Les patients ayant un score IGS II supérieur à 75 ont une mortalité en réanimation de 94,7%, comparé à 53,5% chez les patients dont le score IGS II était compris entre 57 et 75 et à 15,12% chez les patients avec un score IGS II inférieur ou égal à 57 ($p < 0,001$).

Pour les patients ayant eu recours à la ventilation mécanique, la mortalité en réanimation est de 50,8% comparé à 1,9% chez les patients n'ayant pas eu de ventilation mécanique (OR = 19,1 (4,08-89,8), $p = 0,0002$). En cas de traitement par amines vasopressives, la mortalité en

réanimation est de 51% comparée à 10,8% chez les patients n'ayant pas reçu de vasopresseurs (OR = 2,87 (1,17-7,00), p = 0,0207). Enfin, les patients ayant eu de la chimiothérapie en réanimation ont une mortalité en réanimation évaluée à 41%, comparé à 26% pour les patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie (OR = 2,59 (1,03-6,52), p=0,0442).

Réanimation	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	P
Age > 75 ans	3,24	(1,55-6,77)	0,0012	4,48	(1,38-14,51)	0,0125
Amines vasopressives	8,6	(4,39-1,20)	< 10 ⁻⁵	2,87	(1,17-7)	0,0207
Ventilation mécanique	54	(12,7-227)	< 10 ⁻⁵	19,15	(4,1-89,8)	0,0002
Dialyse	5,34	(2,53-11,29)	< 10 ⁻⁵	NS		
Chimiothérapie en réanimation	2	(1-3,94)	0,046	2,59	(1,03-6,52)	0,0442
Admission pour une défaillance rénale	2,42	(1,33-4,41)	0,0034	NS		
Albumine < 25	2,37	(1,27-4,42)	0,0059	NS		
57 < IGSII ≤ 75 vs IGSII ≤ 57	6,46	(3,11-13,4)	< 0,001	3,00	(1,26-7,18)	0,0134
IGSII > 75 vs IGSII ≤ 57	101	(12,9-790)	< 0,001	31,6	(3,75-266)	0,0015
SOFA J1 > 11	13,4	(5,67-31,8)	< 0,0001	NS		

Tableau 9: Variables associées à la mortalité en réanimation, en analyse univariée et en analyse multivariée

L'étude de la mortalité à 3 mois a montré que 35 patients sont décédés entre la sortie de réanimation et 3 mois, correspondant à 15% de notre population.

Les variables associées à la mortalité à 3 mois chez les patients sortis vivants de réanimation en analyse univariée sont un âge supérieur à 50 ans, le fait d'avoir reçu plus de deux lignes de chimiothérapie, l'admission en réanimation pour une défaillance rénale et le statut de l'hémopathie évolutif ou réfractaire. Ces mêmes facteurs sont retrouvés en analyse multivariée hormis le statut de l'hémopathie. (Tableau 10)

Pour les patients âgés de 50 ans et plus, la mortalité à 3 mois est de 27,9%, comparée à 9,4% pour les patients âgés de moins de 50 ans (OR = 3,87 (1,05-14,3), p = 0,0424).

Pour les patients ayant reçu plus de 2 lignes de chimiothérapie, la mortalité à 3 mois est de 42,9% comparée à 20,7% pour les patients ayant reçu moins de 3 lignes de chimiothérapie (OR = 3,44 (1,39-8,54), p= 0,0077). Concernant les patients admis en réanimation pour une défaillance rénale, la mortalité à 3 mois est de 36,6% comparée à 20,5% chez les patients n'ayant pas présenté de défaillance rénale (OR = 2,33 (1,03-5,3), p= 0,0429).

M3	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Age ≥ 50 ans vs < 50 ans	3,75	(1,08-13,03)	0,0278	3,87	(1,05-14,3)	0,0424
Lignes: 0-2 vs 3	2,87	(1,22- 6,74)	0,0128	3,44	(1,39- 8,54)	0,0077
Défaillance rénale	2,24	(1,04-4,83)	0,0368	2,33	(1,03-5,3)	0,0429
Statut de l'hémopathie: évolutif/réfractaire vs autres	2,35	(1,09-5,1)	0,027	NS		

Tableau 10 : Variables associées à la mortalité à 3 mois chez les patients sortis vivants de réanimation, en analyse univariée et multivariée.

Concernant l'analyse de la mortalité à 1 an chez les patients vivants à 3 mois, aucune variable n'a été retrouvée associée à la mortalité de manière pertinente.

4. Analyse de survie : Courbes de Kaplan Meier et modèle de Cox

La mortalité est surtout importante en réanimation, pour diminuer par la suite, mais elle se poursuit néanmoins tout au long de la période d'étude (Figure 10).

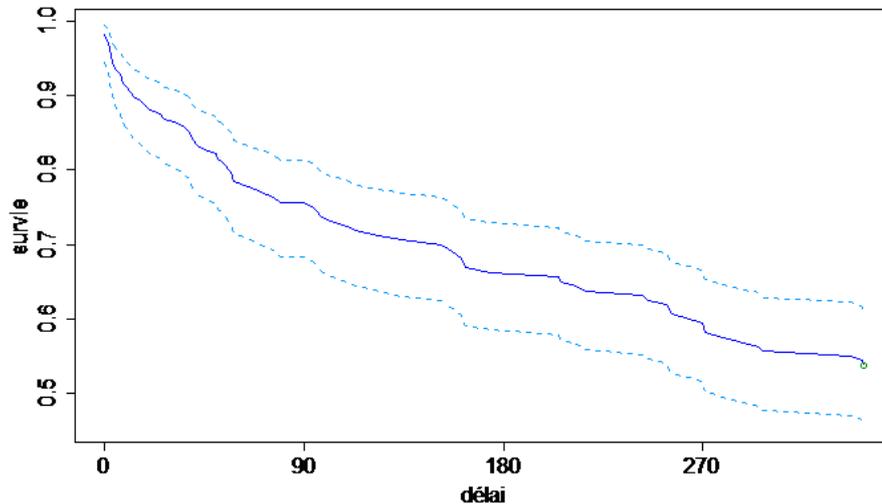


Figure 10: Courbe de Kaplan Meier concernant la survie à 365 jours des patients ayant une hémopathie et transférés en réanimation.

Les facteurs associés à un décès dans l'année suivant la sortie de réanimation dans l'analyse de survie en analyse multivariée étaient le statut de l'hémopathie, le score de SOFA à J3, la réalisation d'une autogreffe, le nombre de défaillances d'organe et un diagnostic en réanimation de syndrome hémorragique.

Les patients ayant une hémopathie évolutive ou réfractaire ont eu un risque quatre fois plus important de décès dans l'année que les patients avec une hémopathie au diagnostic ($p=0,0147$). Chez les patients présentant au moins deux défaillances d'organe au moment du transfert en réanimation, le risque de décès à 1 an a été augmenté de 1,17 comparé aux patients ne présentant qu'une seule défaillance d'organe ($p=0,0418$). Le fait d'avoir un score SOFA au troisième jour plus élevé a également augmenté le risque de décès à 1 an : le risque de décès a été augmenté de 1,13 fois par point de score SOFA en plus d'un patient à l'autre ($p=0,0046$). Enfin, les patients ayant été autogreffés ont été moins à risque de décéder dans l'année comparé aux autres patients (Tableau 11).

Variables	Analyse de survie en multivarié	
	Hazard ratio	p
Autogreffe	0,43	0,0223
Nombre de défaillances > 1	1,73	0,0418
Syndrome hémorragique	2,57	0,0251
Statut 1 ^{ère} ligne/non encore traité	1,72	0,3189
Statut RP/RC/stable	2,00	0,2243
Statut évolutif/réfractaire	3,93	0,0147
SOFA J3	1,13	0,0046

Tableau 11 : Modèle de Cox pour le risque de survenue d'un décès dans l'année suivant la sortie de réanimation

DISCUSSION

Ce travail décrit notre pratique Tourangelle concernant la prise en charge des patients avec une hémopathie maligne et ayant été hospitalisés en réanimation pour une complication aiguë. Il souligne les difficultés liées à une telle prise de décision, impliquant un partenariat entre les deux spécialités et la nécessité de considérer à la fois les enjeux humains, éthiques et économiques qui y sont liés.

Dans notre étude, la mortalité globale était élevée, avec approximativement un tiers des patients décédés en réanimation et deux tiers à un an. Cependant, dans ce contexte d'hémopathie sous-jacente souvent grave, un taux de mortalité en réanimation de 28.6% est très encourageant, notamment dans notre population de patients où 55% ont été ventilés et 44% ont reçu des amines vasopressives.

Les facteurs associés à la mortalité en réanimation étaient principalement liés à la gravité de la situation clinique aiguë, avec notamment le recours à la ventilation mécanique ou aux amines vasopressives, le score IGSII et la nécessité de réaliser une chimiothérapie en réanimation, alors que les facteurs prédictifs d'une mortalité à 3 mois étaient pour la plupart en lien avec la sévérité de l'hémopathie sous-jacente, avec le caractère évolutif ou réfractaire de l'hémopathie, ou le fait d'avoir reçu au moins trois lignes de chimiothérapie.

Les principaux biais de notre étude sont liés à son caractère rétrospectif, ayant rendu difficile le recueil de certaines données, et aux effectifs parfois faibles dans certains sous-groupes de patients, responsables d'un probable manque de puissance. Néanmoins, ce travail décrit pour la première fois notre pratique quotidienne, et les difficultés décisionnelles et parfois humaines inhérentes à la prise en charge de nos patients.

La comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature montre des taux de mortalité globalement identiques. Les rares études s'intéressant à des sous-groupes de patients plus graves [cohorte de patients ayant eu de la ventilation mécanique (50)(51)(55)(57)(58)(65), ou une épuration extra-rénale (63)], retrouvent une mortalité comprise entre 60 et 70% en réanimation ou à l'hôpital. L'étude de Yeo et al.(51) montre également une mortalité très importante, mais les patients considérés avaient des hémopathies avec un pronostic catastrophique. L'étude d'Evison et al. (52) rapporte au contraire une mortalité faible, de 26% en réanimation, mais les patients traités étaient plus jeunes, avec une proportion importante de

prises en charge préventives. Dans les études avec des populations globalement comparables à la nôtre, la mortalité varie entre 30% (61) et 46% (66) en réanimation, et entre 56% (35) et 71% (53) à 1 an. Une analyse comparative des patients étudiés met en évidence une plus grande gravité de notre population. En effet, l'âge médian de notre cohorte, de 64 ans, est plus élevé que dans la plupart de ces études, où il est compris entre 43 (66) et 60 ans (35). Les hémopathies prises en charge paraissent plus sévères, avec une proportion importante de patients ayant reçu plusieurs lignes de chimiothérapie, évolutives ou réfractaires, et un délai médian entre la date de découverte de l'hémopathie et l'admission en réanimation de 430 jours, alors qu'il était évalué à 166 jours dans l'étude d'E. Azoulay (35). Enfin, 10% de patients avaient un nouveau diagnostic d'hémopathie en réanimation ce qui est faible comparé aux 38% de nouveaux diagnostics dans cette même étude. De manière intéressante, la description de notre population reflète probablement la gravité des patients que nous sommes amenés à prendre en charge au quotidien. De plus, nous avons délibérément choisi de ne pas inclure dans notre analyse les patients pris en charge dans le service de surveillance continue. Aucun de ces patients n'a présenté de défaillance d'organe ayant nécessité de débiter un traitement de suppléance d'organe, et le fait de les inclure dans notre étude aurait constitué un biais de sélection, sous-estimant probablement les taux de mortalité retrouvés. Alors que 56% des patients ont été admis pour une défaillance respiratoire et 42.7% pour une défaillance hémodynamique, 54.7% ont eu de la ventilation invasive, et 44.4% ont reçu des amines vasopressives. Ces données reflètent le fait que la majorité des transferts en réanimation était justifiée, avec l'instauration de traitements de suppléance d'organe pour la plupart des défaillances d'organe.

Concernant les facteurs associés à la mortalité, nous retrouvons, sans grande surprise, ce qui a déjà été montré dans la littérature, comme les traitements de suppléance d'organe, avec la ventilation mécanique (51)(53)(61)(64)(51) et l'utilisation d'amines vasopressives (51)(56)(66), l'IGSII (53)(57)(58)(40)(63), et le nombre de défaillances d'organe (52)(54)(62)(64). Nous avons montré une corrélation, statistiquement significative, entre le fait de recevoir de la chimiothérapie en réanimation et la mortalité en réanimation. Cette association n'avait pas été décrite auparavant, mais est peu surprenante. En effet, le fait d'initier une chimiothérapie en réanimation correspond souvent à une situation d'urgence à débiter un traitement spécifique, en lien avec l'agressivité de l'hémopathie. On retrouve également un lien entre le stade de l'hémopathie (statut, nombre de lignes antérieures) et la mortalité, ce qui à notre connaissance n'a pas été montré, mais les descriptions

hématologiques étaient souvent succinctes dans ces études. L'âge n'a que rarement été décrit comme étant associé à la mortalité, alors que nous retrouvons une telle association en réanimation et à 3 mois. Par contre, nous n'avons pas retrouvé d'association entre une admission précoce en réanimation et la mortalité, pourtant décrite dans deux grandes études (35)(62). Probablement que dans ces études, la prise en charge précoce était synonyme de prise en charge préventive, avec des patients qui ne présentaient pas de défaillance d'organe, et par conséquent moins à risque d'évoluer défavorablement comparés aux patients en situation de défaillance aiguë ayant nécessité des traitements lourds de réanimation. C'est cette stratégie que nous appliquons lorsque les patients sont pris en charge en unité de surveillance continue. D'autre part, du fait de la collaboration étroite et de la proximité entre nos services, ce type de prise en charge préventive se fait souvent dans le service d'hématologie, avec la possibilité d'un transfert précoce en réanimation en cas d'apparition d'une défaillance.

L'autogreffe ne constituait pas un facteur de risque de mortalité, et les patients ayant eu une réinjection de cellules souches périphériques avaient même un risque de décès moindre comparés au reste de notre population. En effet, l'autogreffe est une procédure réalisée le plus souvent dans un contexte de rémission de l'hémopathie, et la survenue d'une complication ou d'un décès n'est pas liée à l'hémopathie elle-même, ce qui justifie de transférer ces patients en réanimation. Ceci corrobore les constatations d'une étude de Kerhuel et al. qui montre que parmi 532 patients autogreffés, 27 (5%) ont nécessité un transfert en réanimation, avec un taux de mortalité en réanimation de 18.5% (n=5), représentant 0.9% des 532 patients. Parmi les 22 patients ayant survécu à l'hospitalisation, 72.7% (n=16) étaient en vie et en rémission complète de leur hémopathie 6 mois après leur sortie (70).

Nous avons mis en évidence des différences de mortalité en fonction du type d'hémopathie, avec par exemple une mortalité plus importante et plus précoce en cas de leucémie aiguë myéloïde en comparaison avec les autres types d'hémopathies. Ceci a déjà été décrit dans plusieurs études, qui retrouvent une association entre la mortalité et le fait d'avoir un diagnostic de leucémie aiguë myéloïde (51)(57). Cela confirme également le sentiment que nous avons au quotidien sur la gravité particulière de cette hémopathie maligne, et son pronostic particulièrement péjoratif.

Il est intéressant, et même indispensable de décrire notre pratique et les difficultés décisionnelles que nous rencontrons sur un sujet aussi difficile que la décision du transfert en réanimation de nos patients. La prise en charge en réanimation permet à certains patients de survivre à une situation critique dont l'évolution naturelle aurait conduit au décès, mais elle peut aussi évoluer défavorablement, dans des conditions parfois pénibles pour le patient et ses proches. C'est pourquoi une telle décision n'est jamais anodine.

Si l'on se réfère aux groupes définis par la SFH, il est évident qu'il faille transférer en réanimation les patients des groupes 1 et 3, en première ligne de traitement, en rémission complète ou engagés dans des soins lourds, et ne pas transférer les patients du groupe 4 inscrits dans une démarche palliative. La difficulté concerne les patients du groupe 2, en rémission partielle, ou en rechute, réfractaires à certains traitements mais avec un espoir d'efficacité, à plus ou moins court terme, pour d'autres thérapeutiques. Concernant cette catégorie, il est impossible d'établir une règle décisionnelle qui pourrait s'appliquer dans toutes les situations cliniques, du fait de l'unicité de chaque patient et de la complexité de chaque situation clinique. Dans certains cas, le choix apparaîtra évident, de ne pas transférer un patient avec une hémopathie réfractaire sans perspectives et de nombreuses co-morbidités, ou au contraire de transférer une personne jeune en rechute après une première ligne de traitement. Mais pour les patients dont la décision n'est pas aussi évidente, la conduite à tenir reste incertaine. E. Azoulay propose de transférer en réanimation tous les patients avec un état général correct et qui ne relèvent pas d'une prise en charge palliative, et de mettre en œuvre tous les moyens disponibles (« everything should be done ») pendant les trois premiers jours (69). Au terme de cette période de trois jours, la situation devra être réévaluée, et la décision de poursuivre les soins sera discutée en fonction de l'évolution. Certains outils pourront alors aider à la décision, comme par exemple le score de SOFA et son évolution au troisième jour, qui, en cas d'augmentation, présagent d'un risque de mortalité plus important (28), comme cela a été montré dans notre étude.

Il est également primordial d'anticiper les décisions de transfert en réanimation de nos patients, en amont, afin d'éviter les prises de décision dans l'urgence, la nuit ou le week-end. Ceci implique une discussion entre l'hématologue en charge du patient, ses collègues, et les médecins réanimateurs. La proximité et les bonnes relations entre nos deux spécialités nous encouragent à nous entretenir rapidement lorsqu'une situation clinique soulève des questionnements et incertitudes. Le patient et sa famille ont une place essentielle dans la prise de décision, après que leur ait été donné une information éclairée des enjeux et des risques

potentiels liés à une telle prise en charge. En effet, l'information due aux patients et à leurs proches, selon les lois relatives aux droits des malades à leur fin de vie, implique que les malades et leurs proches soient informés et que leurs avis soient pris en compte (loi n°2005-370 du 22 Avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie).

Le dialogue et la communication avec la famille d'un patient pris en charge en réanimation sont primordiaux (71), et selon l'article 36 du décret du 6 septembre 1995 (code de déontologie médicale), « si le malade est hors d'état d'exprimer sa volonté, le médecin ne peut intervenir sans que ses proches n'aient été prévenus et informés sauf urgence ou impossibilité ».

Ainsi, ce travail pourra également permettre d'argumenter l'information donnée aux familles, que ce soit avant le transfert ou pendant l'hospitalisation en réanimation, sur le pronostic et la gravité de la situation compte tenu du terrain, de l'hémopathie sous-jacente, des défaillances, des traitements entrepris en réanimation, et de l'évolution au bout de plusieurs jours de traitement optimal.

Dans la prolongation de ce travail, nous souhaiterions étudier, de manière prospective, la survie des patients atteints d'une hémopathie maligne et hospitalisés en réanimation. Nous pourrions alors valider les indicateurs de survie retrouvés, bien qu'ils soient déjà concordants avec ceux décrits dans la majorité des études. Ceci nous permettrait également d'apprécier les situations qui mènent à une limitation de soins, en examinant les facteurs ayant participé à cette prise de décision et la démarche entreprise avec le patient et sa famille. Nous serions en mesure d'étudier la qualité de vie en post-réanimation, qui n'a été que rarement décrite jusqu'à maintenant. Enfin, nous pourrions évaluer le retentissement sur la prise en charge ultérieure hématologique, qui n'a pas été décrit jusqu'à maintenant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. 2014;117(19):5019–33.
2. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson L a., Brenner H, Holleczeck B, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: Results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):931–42.
3. Binder-Foucard F, Belot a, Delafosse P. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. 2013;122.
4. Brenner H, Gondos a., Pulte D. Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood.* 2008;111(10):4916–21.
5. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvements in survival of adults diagnosed with acute myeloblastic leukemia in the early 21st century. *Haematologica.* 2008;93(4):594–600.
6. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Ongoing improvement in outcomes for patients diagnosed as having Non-Hodgkin lymphoma from the 1990s to the early 21st century. *Arch Intern Med.* 2008;168(5):469–76.
7. Brenner H, Gondos A, Pulte D, Dc W. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood.* 2012;111(5):2521–6.
8. Hochhaus a, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leuk Off J Leuk Soc Am Leuk Res Fund, UK.* 2009;23(6):1054–61.
9. O'Brien SG, Guilhot F, Larson R a, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348(11):994–1004.
10. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2012;119(5):1123–9.
11. Coiffier B, Lepage E, Herbrecht R, et al. CHOP chemotherapy plus RITUXIMAB compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235–42.
12. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): A phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9759):42–51.

13. Patel JD, Krilov L, Adams S, Aghajanian C, Basch E, Brose MS, et al. Clinical Cancer Advances 2013: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2013;33(7):1–33.
14. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet.* 2015;385(9980):1873–83.
15. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014;370(11):997–1007.
16. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):213–23.
17. Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2014;1–9.
18. Gooley T, Chien J, Pergam S, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2010; 363 (22): 2091-2101
19. Jones C. What's new on the post-ICU burden for patients and relatives? *Intensive Care Med.* 2013;39(10):1832–5.
20. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(2):165–72.
21. Quenot J-P, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care.* 2013;17(2):R65.
22. The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(4):327-336
23. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1987;317 (25): 1565-1570
24. Carlucci A, Richard J, Wysocki M, Lepage E, Brochard L, Université PXII, et al. Noninvasive Versus Conventional Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:874–80.
25. Legall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS-II) based on a European north-american multicenter study. *Jama-Journal Am Med Assoc.* 1993;270:2957–63.
26. Khwannimit B, Geater A. A comparison of APACHE II and SAPS II scoring systems in predicting hospital mortality in Thai adult intensive care units. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(4):643–52.

27. Vincent J-L, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care*. 2010;14(2):207.
28. Geerse D a, Span LFR, Pinto-Sietsma S-J, van Mook WNK a. Prognosis of patients with haematological malignancies admitted to the intensive care unit: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) trend is a powerful predictor of mortality. *Eur J Intern Med*; 2011;22(1):57–61.
29. Vincent J, Coll. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ Dysfunction/ failure. *Intensive Care Med*. 1996;22:707–10.
30. Lamia B, Hellet MF, Girault C, Tamion F, Dachraoui F, Lenain P, et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU. *Intensive Care Med*. 2006;32(10):1560–8.
31. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
32. Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Horner RD. Charlson Index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies. *Stroke*. 2004;35(8):1941–5.
33. Ouellette J, Small D, Termuhlen P. Evaluation of Charlson-Age Comorbidity Index as predictor of morbidity and mortality in patients with colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2004;8(8):1061–7.
34. Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, Mozziconacci M-J, Arnoulet C, Coso D, et al. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2007;109(7):1376–83.
35. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2810–8.
36. Harboun M, Ankri J. Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2001;49(3):287–98.
37. Darmon M, Guichard I, Vincent F, Schlemmer B, Azoulay E. Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(2):221–7.
38. Azoulay E, Fieux F, Moreau D, Thiery G, Rousselot P, Parrot A, et al. Acute monocytic leukemia presenting as acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):1329–33.
39. Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Appl Physiol Intensive Care Med*. 2009;337–47.
40. Schellongowski P, Staudinger T, Kundi M, Laczika K, Locker GJ, Bojic A, et al. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: A single center experience. *Haematologica*. 2011;96(2):231–7.

41. Gordon AC, Oakervee HE, Kaya B, Thomas JM, Barnett MJ, Rohatiner AZS, et al. Incidence and outcome of critical illness amongst hospitalised patients with haematological malignancy: A prospective observational study of ward and intensive care unit based care. *Anaesthesia*. 2005;60(4):340–7.
42. Lloyd-Thomas a R, Wright I, Lister T a, Hinds CJ. Prognosis of patients receiving intensive care for lifethreatening medical complications of haematological malignancy. *Br Med J*. 1988;296(6628):1025–9.
43. Azoulay E, Soares M, Darmon M, Benoit D, Pastores S, Afessa B. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):5.
44. Peigne V, Rusinová K, Karlin L, Darmon M, Femand JP, Schlemmer B, et al. Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(3):512–8.
45. Larché J, Azoulay É, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2003;29(10):1688–95.
46. Pène F, Percheron S, Lemiale V, Viallon V, Claessens Y-E, Marqué S, et al. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008;36(3):690–6.
47. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Critical Care Medicine*. 2012;40(1):43-49
48. De Montmollin E, Tandjaoui-Lambiotte Y, Legrand M, Lambert J, Mokart D, Kouatchet A, et al. Outcomes in critically ill cancer patients with septic shock of pulmonary origin. *Shock*. 2013;39(3):250–4.
49. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, Ciarlone A, Rogante S, Rossi C, et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: A 5-year multicenter observational survey. *Critical Care Medicine*. 2011;39(10):2232-2239
50. Burghi G, Lemiale V, Seguin A, Lambert J, Lacroix C, Canet E, et al. Outcomes of mechanically ventilated hematology patients with invasive pulmonary aspergillosis. *Intensive Care Med*. 2011;37(10):1605–12.
51. Yeo CD, Kim JW, Kim SC, Kim YK, Kim KH, Kim HJ, et al. Prognostic factors in critically ill patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit. *J Crit Care*. 2012;27(6):739.e1–739.e6.
52. Evison J, Rickenbacher P, Ritz R, Gratwohl a, Haberthür C, Elsasser S, et al. Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors. *Swiss Med Wkly*. 2001;131(47-48):681–6.
53. Kroschinsky F, Weise M, Illmer T, Haenel M, Bornhaeuser M, Hoeffken G, et al. Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med*. 2002;28(9):1294–300.

54. Massion PB, Dive AM, Doyen C, Bulpa P, Jamart J, Bosly A, et al. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2002;30(10):2260–70.
55. Khassawneh BY, White P, Anaissie EJ, Hiller FC. Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation After Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation . 2007;185–8.
56. Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Crit Care Med*. 2003;31(1):104–12.
57. Depuydt PO, Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Colardyn F a. Outcome in Noninvasively and Invasively Ventilated Hematologic Patients With Acute Respiratory Failure Outcome in Noninvasively and Invasively Ventilated Hematologic Patients With Acute Respiratory Failure. 2007;1299–306.
58. Owczuk R, Wujtewicz M a., Sawicka W, Wadzyk A, Wujtewicz M. Patients with haematological malignancies requiring invasive mechanical ventilation: Differences between survivors and non-survivors in intensive care unit. *Support Care Cancer*. 2005;13(5):332–8.
59. Thiéry G, Azoulay É, Darmon M, Ciroidi M, De Miranda S, Lévy V, et al. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: A hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4406–13.
60. Cornet AD, Issa AI, van de Loosdrecht AA, Ossenkoppele GJ, Strack van Schijndel RJM, Groeneveld ABJ. Sequential organ failure predicts mortality of patients with a haematological malignancy needing intensive care. *Eur J Haematol*. 2005;74(6):511–6.
61. Cherif H, Martling C-R, Hansen J, Kalin M, Björkholm M. Predictors of short and long-term outcome in patients with hematological disorders admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Support Care Cancer*. 2007;15(12):1393–8.
62. Hampshire P a, Welch C a, McCrossan L a, Francis K, Harrison D a. Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2009;13(4):R137.
63. Park MR, Jeon K, Song J-U, Lim SY, Park SY, Lee JE, et al. Outcomes in critically ill patients with hematologic malignancies who received renal replacement therapy for acute kidney injury in an intensive care unit. *J Crit Care*. 2011;26(1):107.e1–6.
64. Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, Potter M, Gruber PC. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: A 5 yr study. *Br J Anaesth*. 2012;108(3):452–9.
65. Molina R, Bernal T, Borges M, Zaragoza R, Bonastre J, Granada R, et al. Ventilatory support in critically ill hematology patients with respiratory failure. *Crit Care*. 2012;16(4):R133.
66. Namendys-Silva S a, González-Herrera MO, García-Guillén FJ, Texcocano-Becerra J, Herrera-Gómez A. Outcome of critically ill patients with hematological malignancies. *Ann Hematol*. 2013;92(5):699–705.

67. Yau E, Rohatiner a Z, Lister T a, Hinds CJ. Long term prognosis and quality of life following intensive care for life-threatening complications of haematological malignancy. *Br J Cancer*. 1991;64(5):938–42.
68. Malak S, Sotto J, Ceccaldi J, Colombat P, Casassus P, Jaulmes D, et al. Ethical and Clinical Aspects of Intensive Care Unit Admission in Patients with Hematological Malignancies : Guidelines of the Ethics Commission of the French Society of Hematology. 2014;2014.
69. Azoulay É, Afessa B. The intensive care support of patients with malignancy: Do everything that can be done. *Intensive Care Med*. 2006;32(1):3–5.
70. Kerhuel L, Amorim S, Azoulay E, Thiéblemont C, Canet E. Clinical features of life-threatening complications following autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;1–6.
71. Azoulay E, Chaize M, Kentish-Barnes N. Involvement of ICU families in decisions: fine-tuning the partnership. *Annals of Intensive Care*. 2014; 37 (4): 1-10

ANNEXE 1. Hémopathies lymphoïdes : classification OMS 2008

<p align="center">Hémopathies lymphoïdes à précurseurs</p> <ul style="list-style-type: none"> -Leucémies/lymphomes lymphoblastiques B -Leucémies/lymphomes lymphoblastiques T 	<p align="center">Néoplasies T et NK matures</p> <ul style="list-style-type: none"> -Leucémie à prolymphocytes T -Leucémie T à grains -Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1) -Lymphome T extranodal type nasal -Lymphome T associé à une entéropathie -Lymphome T hépatosplénique -Panniculite -Mycosis fungoïde -Syndrome de Sézary -Lymphomes T périphériques -Lymphome T angio-immunoblastique -Lymphome T anaplasique
<p align="center">Néoplasies B matures</p> <ul style="list-style-type: none"> -LLC/ lymphome lymphocytaire -Leucémie à prolymphocytes -Lymphome splénique de la zone marginale -Leucémie à tricholeucocytes -Maladie de Waldenström -Maladie des chaînes lourdes -Myélome/plasmocytome -Lymphome de la zone marginale -Lymphome folliculaire -Lymphome à cellules du manteau -Lymphome B diffus à grandes cellules -Lymphome de Burkitt -Lymphome B inclassable intermédiaire 	<p align="center">Lymphome de Hodgkin</p> <ul style="list-style-type: none"> -Classique -Nodulaire à prédominance de lymphocytes

ANNEXE 2 : Fiche de recueil de données

PATIENT :

Nom : Prénom :
Date de naissance : Sexe :

HEMOPATHIE :

Type :
Date de diagnostic :
Etat de l'hémopathie au moment du transfert en réanimation :
1) Au diagnostic/1^{ère} ligne 2) RC/TBRP/RP 3) Evolutif ou réfractaire

Nombre de lignes :
Greffe (autogreffe/allogreffe) :
Date du dernier traitement :
Groupe selon SFH : Groupe 1/ Groupe 2/ Groupe 3/ Groupe 4
Discussion en amont ou en aval du pronostic de l'hémopathie, du statut réanimatoire du patient

COMORBIDITES :

Calcul du score de co-morbidité de Charlson

TRANSFERT EN REA :

Date : jour/nuit USC/Réa
Dates séjour USC :
Dates séjour Réa :
Motif d'admission :
Lieu avant la réanimation : Date d'hospitalisation dans ce lieu :
Température : Pouls : PAS/PAD/PAM :
Diurèse :
Saturation : FR : PaO2 : pH :
Lactates :
Glasgow : CRP/PCT :
Albumine :
Créatininémie : Na : Urée :
Bilan hépatique :
Hb : Hte : plaquettes :
PNN : Lymphocytes :
Fibrinogène : TP : LDH :

REANIMATION :

Score IGSII :
Score SOFA à l'entrée :
Score SOFA à J3 :
Catécholamines/durée :
Dialyse/durée :
IOT/VM/Durée :
VNI/Durée :

Chimiothérapie :
Autres traitements :
Infection documentée :
Diagnostic principal :
Evolution/diagnostics en réanimation :
Date de sortie :
Lieu de sortie :
Décès en réa : oui non Cause :
Décès en hospitalisation : oui non

DEVENIR :
Date de sortie d'hospitalisation :
Décès : oui/ non Lieu : Date :

ANNEXE 3 : score IGS II

Âge (au dernier anniversaire) :			
< 40 ans		0	
40 à 59 ans		7	
60 à 69 ans		12	
70 à 74 ans		15	
75 à 79 ans		16	
à partir de 80 ans		18	
Pouls (fréquence cardiaque pulsations par minute)			
< 40		13	
de 40 à 69		2	
de 70 à 119		0	
de 120 à 159		4	
à partir de 160		7	
Pression artérielle systolique* (mm de Hg) :			
< 70		13	
de 70 à 99		5	
de 100 à 199		0	
au-dessus de 200		2	
* [En cas d'arrêt cardiaque prendre :			
fréquence cardiaque nulle		11	
pression artérielle systol. nulle		13	
score de Glasgow < 6		26]	
Température centrale (°C) :			
< 39		0	
à partir de 39		3	
PaO₂ sous ventilation artificielle (mm de Hg) :			
< 100		11	
de 100 à 199		9	
à partir de 200		6	
		Diurèse journalière (L/jour) :	
		< 0,500	11
		de 0,55 à 0,999	4
		à partir de 1 litre	0
		Urée sanguine (g/L) :	
		< 0,6	0
		de 0,6 à 1,79	6
		à partir de 1,8	10
		soit en mmol /L :	
		<10 à 22,9	6
		à partir de 30	10
		Globules blancs (milliers / mm³) :	
		< 1	12
		de 1 à 19,9	0
		à partir de 20	3
		Kaliémie ([K], mmol /L) :	
		< 3	3
		de 3 à 4,9	0
		à partir de 5	3
		Natrémie ([Na], mmol /L) :	
		< 125	5
		de 125 à 144	0
		à partir de 145	1
		Bicarbonates ([HCO₃], mmol /L) :	
		< 15	6
		de 15 à 19	3
		à partir de 20	0
		Bilirubine (µmol /L) :	
		< 68,4	0
		de 68,4 à 102	3
		à partir de 102,6	8
		soit en mg/L :	
		4	0
		4 à 5,9	3
		6	8
		Score de Glasgow :	
		< 6	26
		de 6 à 8	13
		de 9 à 10	7
		de 11 à 13	4
		de 14 à 15	0
		Maladies chroniques :	
		Cancer métastaté	9
		Hémopathie	10
		Sida	17
		Mode d'admission :	
		Chirurgie programmée	0
		Médecine	5
		Chirurgie d'urgence	8

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

Hélène DOYEN

Devenir des patients atteints d'hémopathies malignes hospitalisés en réanimation au CHU de Tours : étude rétrospective, sur une période de 5 ans.

69 pages –11 tableaux –10 figures

Résumé :

La durée et la qualité de vie des patients atteints d'hémopathies malignes sont nettement améliorées par l'émergence de traitements récents. L'indication d'un transfert en réanimation, en cas de défaillance, de ces patients fragiles, reste souvent difficile.

Nous avons décrit, dans cette étude, l'expérience tourangelle en nous intéressant à tous les patients atteints d'une hémopathie maligne, transférés en réanimation, sur une période de 5 ans. Nous avons étudié la survie à 1 an post-transfert en réanimation et les facteurs associés à cette survie. Deux cent trente quatre patients ont été étudiés. Les hémopathies en cause étaient principalement des lymphomes de haut grade (30%), des leucémies aiguës myéloblastiques (18.2%) et des myélomes (18.2%). Le transfert était motivé par l'existence d'une défaillance respiratoire dans 56% des cas et hémodynamique dans 42.7% des cas. Cinquante-cinq pour cent des patients ont été ventilés et 44.4% ont reçu des amines vasopressives. L'infection reste le diagnostic le plus fréquemment posé en réanimation (64%). A un an post-réanimation, 60.7% des patients sont décédés : 47.2% en réanimation, 24.6% à 3 mois et 28.2% à 1 an. Les facteurs associés à la mortalité en réanimation sont l'âge supérieur à 75 ans, le score IGS II supérieur à 75, les traitements de suppléance d'organe, et le fait d'avoir reçu de la chimiothérapie en réanimation.

Ces résultats, en accord avec ceux de la littérature, montrent qu'un groupe de patients tire bénéfice de la réanimation. Cependant, ils incitent à mieux définir ce groupe, en développant la collaboration entre hématologues et réanimateurs.

Mots clés :

Hémopathies malignes, Réanimation, Mortalité

Jury : Président : Monsieur le Professeur Philippe COLOMBAT

Membres : Monsieur le Professeur Emmanuel GYAN

Monsieur le Professeur Dominique PERROTIN

Monsieur le Docteur Denis GAROT

Madame le Docteur Séverine LISSANDRE

Date de la soutenance : 16 Septembre 2015