



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE
Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du
Troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Jessica PERNY

Le 20 octobre 2008

**EPIDEMIOLOGIE ET PRONOSTIC DES PATIENTS
PORTEURS D'UNE HEMOPATHIE MALIGNE ADMIS EN
REANIMATION MEDICALE :
Étude rétrospective**

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Monsieur B. LEVY	Professeur	Président du jury
Monsieur PE. BOLLAERT	Professeur	Juge
Monsieur A. GERARD	Professeur	Juge
Madame S. BOUSSAT	Docteur	Juge
Madame C. BONMATI	Docteur	Juge

THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du
Troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Jessica PERNY

Le 20 octobre 2008

**EPIDEMIOLOGIE ET PRONOSTIC DES PATIENTS
PORTEURS D'UNE HEMOPATHIE MALIGNE ADMIS EN
REANIMATION MEDICALE :
Étude rétrospective**

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Monsieur B. LEVY	Professeur	Président du jury
Monsieur PE. BOLLAERT	Professeur	Juge
Monsieur A. GERARD	Professeur	Juge
Madame S. BOUSSAT	Docteur	Juge
Madame C. BONMATI	Docteur	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET - Guy RAUBER – Paul SADOUL

Raoul SENAULT - Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN

Emile de LAVERGNE - Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON

Jacques ROBERT - Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET - Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE

Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES - Alain LARCAN – Gérard VAILLANT

Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER - Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT - Michel WEBER

Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD - Jean-Pierre NICOLAS

Francis PENIN – Michel STRICKER Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE

Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire (type mixte : biologique)*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT
Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET
Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET
Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER -

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Bruno LEVY,

Professeur de réanimation médicale.

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse.

Nous vous remercions d'avoir dirigé ce travail.

Nous avons bénéficié (et bénéficierons) de votre expérience et vos connaissances.

Nous vous remercions pour l'enseignement que vous nous avez transmis, dans l'enthousiasme et le dynamisme. Nous apprécions votre vivacité d'esprit sommes admiratifs de vos connaissances scientifiques.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profonde considération.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT,

Professeur de réanimation médicale.

Nous sommes très honorés de votre présence dans le jury de ce travail.

Nous avons appréciés vos enseignements durant six mois de notre internat.

Nous avons été sensibles à votre professionnalisme, votre expérience, votre sens de la pédagogie et vos qualités humaines.

Nous vous remercions pour votre écoute et votre disponibilité.

Travailler dans votre service nous a enrichis tant sur le plan personnel que professionnel.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre grande estime.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Alain GERARD,

Professeur de réanimation médicale.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites de juger ce travail.

Nous avons bénéficié de votre grande expérience et de vos connaissances pendant notre internat.

Nous vous apprécions votre disponibilité et votre gentillesse.

Nous vous remercions de nous accueillir dans votre service pour poursuivre notre formation.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maitre et juge,

Madame le Docteur Sandrine BOUSSAT,
Praticien hospitalier en réanimation médicale.

Nous sommes très heureux que vous jugiez ce travail.

Nous vous remercions sincèrement pour votre enseignement, votre rigueur, et votre professionnalisme que vous nous avez inculqué dès les premiers jours de notre internat.

Nous sommes très reconnaissants pour votre soutien, pour vos encouragements, pour votre gentillesse en toutes circonstances durant notre formation.

Merci pour la confiance que vous avez toujours eu en nous.

Tout cela a largement contribué à notre orientation professionnelle, et nous vous en sommes profondément reconnaissants.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude, considération et amitié.

A notre juge,

Madame le docteur Caroline BONMATI

Docteur en hématologie.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail et sommes ravis que vous fassiez partie de ce jury.

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

Aux professionnels de santé et collègues :

- Aux Dr Barraud, Cravoisy, Gibot, Nace : merci pour ces six mois de réanimation qui m'ont convaincue que bonne humeur et travail sont compatibles. Un merci particulier au « grand » Dr Barraud pour avoir écouté mes états d'âmes avant l'expatriation à Paris...

- Aux pneumologues d'ici :

- Aux ex-co-internes et chefs : B Godbert, AD Paoli, V Selam, Hélène J....Un merci particulier à Ziana qui a été une aide essentielle mes premiers mois d'interne...

- Au Dr Gomez : un énorme merci pour ta bonne humeur constante, ton rire communicatif, ta grande écoute, tes conseils toujours justes, ton grand savoir et ta disponibilité... une bouffée d'air dans mon parcours pneumologique en Tour Drouet !

- Au Professeur Chaouat pour ses connaissances et sa gentillesse.

- Au Professeur Chabot pour sa rigueur et son professionnalisme.

- Aux pneumologues d'ailleurs : un grand merci au Dr Collignon, au Dr Champy, et au Dr Couval qui ont su me faire découvrir et apprécier la pneumologie générale.

- Merci à tous les médecins de Maladies Infectieuses (Pr Rabaut, Dr Letranchant, Dr Petitfrere et les autres...)

- Merci aux réanimateurs Parisiens (Pr Trouillet, Pr Chastre, Pr Combes, Dr Luyt, ...) pour leur accueil, leur enseignement et leur expérience enrichissante. Merci particulièrement au Dr LUYT pour sa grande disponibilité, sa gentillesse, sa bonne humeur constante et aussi ...son aide « informatique » indispensable : end note et stat view sont démystifiés, ou presque !

- Merci au Dr Thivillier pour son encadrement pendant tout mon internat.

- Merci à toutes les infirmière(s), aides soignantes et ASH des réanimations Nancéennes et Parisiennes, des services de Pneumologies de Nancy et Epinal, du service de Maladies Infectieuses; merci aux kinés de TD toujours de bonne humeur et de bon conseil ; merci aux secrétaires et toutes les personnes que j'ai pu croiser durant tout mon cursus.

- A tous mes co-internes ; un clin d'œil spécial pour Hélène DLB et J, Dorothée, Florent, Charles C ; merci à mes co-internes Parisiens qui m'ont supporté pendant ces six longs et difficiles derniers mois d'internat...

A ma famille,

- A mes parents, merci pour votre soutien constant et vos encouragements dans la vie de tous les jours, et dans ce parcours professionnel qui n'était pas une « évidence ». J'espère pouvoir vous rendre un jour un peu de tout ce que vous m'avez apporté jusqu'à aujourd'hui...

- A Charly, merci pour ton amour et ton soutien de tous les instants, même quand les choix et les situations ont été difficiles. A tous les bons moments passés, et surtout ceux à venir...

- A mon frère Frédéric, ma sœur Magali, ma « belle-sœur » Christine et mes nièces Margaux et Louison : vous voir évoluer me rappelle ce qu'est « la vraie vie » ; clin d'œil spécial pour mes nièces et leur « Tatie » qui réchauffe le cœur...

- A mes oncles, tantes, cousins et cousines...Merci en particulier à mon parrain Claude, à Monique, à Yvette et Michel qui ont toujours été là quand j'en avais besoin.

A mes amis,

- A Mike, Saf, Marielle, Jules, DO, et les autres des « vieux » amis, pour toujours.

- A Marie, une co-interne, une chef et avant tout une amie hors norme : merci pour ton grain de folie, ta gentillesse, tes conseils, ton soutien et ton écoute dans les moments difficiles. Tu resteras un exemple de gentillesse et d'altruisme.

- A mes co-internes de TD6 : ce semestre restera définitivement comme le meilleur...MERCI !!!!

- TOM-TOM : comment on s'est « gavé », non ? C'est sûr, c'était sur un truc de malade.

- Le petit François : un co-interne et un chef au grand cœur. Merci pour ton amitié, et ton regard différent sur la vie si enrichissant.

- La tour de PYZ et son flegme presque britannique.

- A Hélène, une co-interne devenue voisine et amie ; merci pour ta bonne humeur constante et ton franc parler.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux , individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté , sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité et leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	p20
1. RAPPELS D'HEMATOLOGIE	p21
1.1. Généralités	p21
1.2. Leucémies aigües	p22
1.2.1. Généralités	p22
1.2.2. Caractéristiques cliniques communes	p23
1.2.3. Leucémies aigües myéloïdes	p24
1.2.4. Leucémies aigües lymphoblastiques	p27
1.3. Maladie de Hodgkin	p30
1.4. Lymphomes malins non Hodgkiniens	p32
1.5. Leucémie lymphoïde chronique	p35
1.6. Autres hémopathies	p37
1.6.1. Myélome multiple ou maladie de KAHLER	p37
1.6.2. Syndromes myéloprolifératifs	p39
1.6.3. Myélodysplasies	p42
1.6.4. Maladie de Waldenström	p43
2. FACTEURS DE RISQUES ET COMPLICATIONS SPECIFIQUES DES HEMOPATHIES	p44
2.1. Infections	p44
2.1.1. Immunodépression	p44
2.1.2. Autres facteurs favorisants	p47
2.2. Toxicité des chimiothérapies	p47
2.3. Complications métaboliques	p49
2.3.1. Syndrome de lyse tumoral	p49
2.3.2. Hypercalcémie	p50
2.4. Syndrome d'hyperviscosité et leucostase	p51
2.4.1. Syndrome de leucostase	p51
2.4.2. Syndrome d'hyperviscosité	p52
2.5. Complications thromboemboliques	p52

2.5.1.	CIVD : coagulation intra vasculaire disséminée	p52
2.5.2.	Thrombopénie et thrombopathie	p53
2.6.	Syndrome d'activation macrophagique	p54
2.7.	Autres complications	p55
3.	LE PATIENT D'ONCO-HEMATOLOGIE ET LA REANIMATION	p56
4.	OBJECTIFS DE LA THESE	p59

II. PATIENTS ET METHODES p60

1.	LIEU ET DUREE DE L'EUDE	p61
2.	CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	p61
3.	DONNEES ETUDIEES CONCERNANT LES PATIENTS INCLUS	p62
3.1.	Données démographiques	p62
3.2.	Caractéristiques de l'hémopathie	p63
3.3.	Caractéristiques à l'admission en réanimation	p64
3.4.	Caractéristiques pendant le séjour en réanimation	p65
3.5.	Devenir après la sortie de réanimation	p66
4.	ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	p67

III. RESULTATS p68

1.	DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS A L'ADMISSION EN REANIMATION	p69
1.1.	Données générales démographiques	p69
1.2.	Origine des patients	p70
1.3.	Caractéristiques de l'hémopathie	p71
1.4.	Caractéristiques des patients à l'admission	p74
1.4.1.	Motifs d'admission en réanimation	p74
1.4.2.	Neutropénie à l'admission	p75
1.4.3.	Autres	p75
2.	CARACTERISTIQUES PENDANT LE SEJOUR	p77
2.1.	Traitement en réanimation	p77
2.1.1.	Traitement spécifique de réanimation	p77
2.1.2.	Traitement de l'hémopathie	p78
2.1.3.	Autres traitements	p79

2.2. Neutropénie durant le séjour	p80
2.3. Durée de séjour en réanimation e d'hospitalisation	p81
3. SURVIE	p81
3.1. Survie de la population globale	p81
3.1.1. Survie en réanimation	p81
3.1.2. Devenir après la réanimation	p82
3.2. Descriptif de la survie à la sortie de réanimation	p83
4. FACTEURS PRONOSTIQUES DE MORTALITE EN REANIMATION	p84
4.1. Analyse univariée	p84
4.2. Analyse multivariée	p84
IV. <u>DISCUSSION</u>	p86
1. COMPARAISON DES RESULTATS AVEC LA LITTERATURE	p87
1.1. Caractéristiques de la population	p87
1.2. Survie de la population	p88
1.3. Facteurs pronostiques de mortalité en réanimation	p89
2. LIMITES DE L'ETUDE	p90
V. <u>CONCLUSION</u>	p91
VI. <u>ANNEXES</u>	p93
VII. <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	p96

I.INTRODUCTION

1. RAPPELS D'HEMATOLOGIE

Cette première partie vise à rappeler au non spécialiste en onco-hématologie quelques notions essentielles en ce qui concerne l'épidémiologie, les facteurs pronostiques et les médianes de survie des hémopathies les plus fréquemment rencontrées en réanimation.

1.1. Généralités :

Les hémopathies représentent environ 7,5% des cancers en France.

Elles comprennent un ensemble de pathologies variées, dont la classification de référence est celle de l'OMS publiée en 1999 [1]. Les hémopathies sont classées en 5 grandes catégories :

- Les hémopathies myéloïdes (annexe 1),
- Les hémopathies lymphoïdes (annexe 2),
- Les pathologies mastocytaires,
- Les hémopathies histiocytaires,
- Les hémopathies inclassables.

L'évolution d'une hémopathie est caractérisée le plus souvent par différents stades dont il est important de préciser les définitions :

- Guérison : il s'agit d'une rémission complète avec un recul suffisant pour que le risque de rechute soit statistiquement très faible.

- Rémission complète : ce terme est employé lorsqu'il est impossible de retrouver des signes cliniques ou biologiques en rapport avec l'hémopathie. Elle est définie par une disparition des signes cliniques, une moelle de richesse normale avec une blastose médullaire inférieure à 5%, une maturation normale des 3 lignées, et une correction de l'insuffisance médullaire (hémogramme normal à un mois).
- Réponse partielle : il correspond à une diminution de la masse tumorale de plus de 50% en cas de prolifération lymphoïde.

1.2. Leucémies aigües.

1.2.1. Généralités : [2]

Les LA correspondent à une prolifération monoclonale aiguë ou subaiguë, développée à partir des précurseurs hématopoïétiques, avec blocage précoce de leur différenciation (les blastes). En fonction du précurseur concerné, on distingue donc 2 types de LA :

- Les leucémies aigües myéloïdes (LAM), si le précurseur est myéloïde,
- Les leucémies aigües lymphoïdes (LAL), s'il s'agit d'un précurseur lymphoïde.

Le diagnostic de certitude est basé sur le myélogramme : une infiltration médullaire par plus de 30% (FAB) ou de plus de 20% (OMS) de blastes permet de poser le diagnostic [3].

L'évolution des LA sans traitement est rapidement fatale, la médiane de survie étant de trois mois.

Le schéma général de traitement des LA associe plusieurs étapes :

- Un traitement d'induction : il s'agit le plus souvent d'une poly-chimiothérapie dont le but est de réduire la masse tumorale à un niveau de maladie résiduelle imperceptible et de restaurer une hématopoïèse normale.
- Un traitement de consolidation qui a pour but de réduire la maladie résiduelle.
- Puis en fonction de l'âge, des co-morbidités, de l'existence ou non d'un donneur familial HLA-identique : soit un traitement par greffe de cellules souches allogéniques ou autogéniques, soit un deuxième traitement de consolidation, soit un traitement d'entretien chez le sujet âgé.

1.2.2. Caractéristiques cliniques communes:

Elles associent à des degrés variables des signes généraux, d'infiltration tumorale et des signes consécutifs à l'insuffisance médullaire [3-5].

- **Signes généraux** : on peut retrouver une altération de l'état général, une fièvre, des sueurs nocturnes.
- **Manifestations tumorales** : il peut s'agir d'une hypertrophie des organes hématopoïétiques (adénopathies superficielles, splénomégalie) de lésions cutanées (nodules violacés) ou muqueuses (hypertrophie gingivale), d'une atteinte osseuse avec des douleurs épiphysaires, d'un syndrome de leucostase (voir paragraphe 1.2.4).
- **Syndrome d'insuffisance médullaire** : il peut associer :
 - Un syndrome anémique : dyspnée, pâleur, angor d'effort, tachycardie...
 - Un syndrome hémorragique cutanéomuqueux en rapport avec une thrombopénie (purpuras, épistaxis, gingivorragies).

- Des infections à répétition favorisées par une neutropénie.

1.2.3. Leucémies aigues myéloïdes [2, 5].

➤ Epidémiologie :

Les LAM sont des pathologies rares, dont l'incidence est estimée à 3 pour 100000 habitants par an en France.

Ce sont des pathologies de l'adulte ; chez qui elles représentent 80 % des leucémies (contre 20% chez l'enfant) ; l'incidence augmente avec l'âge et l'âge médian de survenue est de 65 ans.

L'étiologie est inconnue mais certaines LA font suite à une chimiothérapie, une radiothérapie ou un syndrome myélodysplasique : ce sont les LA secondaires.

➤ Classifications :

Deux types de classifications sont couramment utilisés : la classification FAB (franco-américano-britannique) et la classification OMS [1, 3, 5].

La classification FAB est la plus ancienne ; elle est uniquement basée sur l'aspect morphologique des cellules blastiques ; après coloration au May-Grünwald-Giemsa et techniques de coloration cytochimique, l'aspect du noyau, la présence, la nature et le contenu des granulations intra-cytoplasmiques permet de distinguer 8 types de LAM (tableau I.1) [5].

Les LAM2 sont les plus fréquentes, représentant environ 30% des cas ; viennent ensuite les LAM4 (25%), les LAM1 (20%), les LAM 3 et 5 (10%), et enfin les LAM 6, 7 et 0.

Tableau n°I.1 : Classification FAB des leucémies aigües myélodysplasiques

	TYPE	Cytologie	Cytochimie
LAM0	Indifférenciée	Blastes sans différenciation	MPO - et estérase -
LAM1	Peu différenciée	Myéloblaste Maturation granuleuse <10% Corps d'Auer +/-	MPO + et estérase +
LAM2	Myéloïde différenciée	Myéloblaste Maturation granuleuse >10% Corps d'Auer +++	
LAM3	Pro-myélocytaire	Myéloblaste Promyélocytes anormaux Fagots de corps d'Auer	
LAM4	Myélo-monocytaire	Myéloblaste Promonocytes	MPO + et estérase +
LAM5	Monoblastique	Monoblastes Promonocytes	MPO +/- et estérase +
LAM6	Erythroblastique	Myéloblaste >30% Erythroblastes >50%	
LAM7	Mégacaryoblastique	Mégacaryocytes anormaux	Péroxydase plaquettaire +

La classification OMS (tableau I.2), plus récente, intègre à la fois des données morphologiques, cytogénétiques ainsi que le caractère « de novo » ou secondaire de la LAM [1].

Tableau n°I.2 : Classification OMS des LAM de 1999

LAM avec anomalies cytogénétiques	▪ LAM avec t(8 ;21) ou inv(16) ▪ LAM avec éosinophilie et inv(16) ou t(16 ;16) ▪ LAM avec anomalie 11q23 ▪ LAM avec t(15 ;17) et variants
LAM avec dysplasie/infidélité de plusieurs lignées	▪ Evolution d'une myélodysplasie ▪ Sans myélodysplasie préalable mais avec dysplasie>50% des cellules sur > ou = à 2 lignées
LAM secondaire (radio ou chimio-induites)	▪ Après irradiation/alkylants ▪ Après inhibiteurs de la topo-isomérase II ▪ Autres toxiques
LAM sans les caractères précédents = classification FAB	

➤ **Particularités cliniques :**

Les LAM 3 sont très fréquemment associées à des manifestations hémorragiques en rapport avec une CIVD.

Les LAM 4 et 5, souvent hypercytaires, sont caractérisées par une atteinte neuro-méningée fréquente ou par une atteinte gingivale.

➤ **Facteurs pronostiques :**

Le pronostic de LAM est en rapport avec [3, 5]:

- Le terrain : l'âge est un facteur péjoratif : la survie globale est de 40% avant 60 ans alors qu'elle ne dépasse pas 20% après 60 ans. Le pronostic péjoratif des LAM chez le sujet âgé est en rapport avec les tares associées et le caractère souvent secondaire de la leucémie.
- Le type cytologique : les LAM 4 et 3 sont de bon pronostic contrairement aux formes indifférenciées, peu différenciées ou aux formes secondaires.
- Les anomalies cytogénétiques : les monosomies 5 et 7, les translocations (9 ; 22), les cassures multiples, les déplétions (7q) et (5q) sont de mauvais pronostic. Les LAM3 avec t(15;17), les LAM2 t(8 ;21) sont de bon pronostic.
- La durée et le nombre de cures de chimiothérapie nécessaires pour obtenir la rémission complète : plus la rémission est rapidement obtenue, meilleur est le pronostic.
- La masse tumorale : une forme hypercytaire, une localisation neuro-méningée ou une atteinte cutanée sont des éléments de mauvais pronostic.

➤ **Survie :**

La survie dépend du type de traitement entrepris, du type de LA et du terrain.

La survie est supérieure à 5 ans dans le LAM du sujet jeune avec facteurs de bon pronostic ; dans les autres cas, la survie est de quelques mois en cas de traitement symptomatique chez un sujet âgé, à 5 ans en cas de traitement « conventionnel » dans les LA avec facteurs pronostiques négatifs [3, 5].

1.2.4. Leucémies aigues lymphoblastiques..[2-4]

➤ **Epidémiologie :** [2]

Les LAL correspondent à 80% des leucémies de l'enfant : il s'agit du cancer le plus fréquent avant l'âge de 15 ans (30 à 35% des cancers) ; le pic de fréquence se situe entre 2 et 5 ans. Chez l'adulte, les LAL représentent 20% de LA.

L'incidence est de 3/100000 habitant dans les pays occidentaux.

➤ **Classifications :** [1, 3]

Comme pour les LAM, les classifications reposent sur des critères morphologiques, immunologiques et/ou cytogénétiques.

La classification FAB (tableau I.3) distingue 3 types de LAL en fonction de la morphologie des blastes ; elle est de moins en moins utilisée.

Tableau n°I.3 : Classification FAB des LAL

LAL 1	Petit blaste de taille uniforme ; noyau régulier et rond ; cytoplasme réduit ; petit nucléole
LAL 2	Grand blaste de taille irrégulière ; cytoplasme abondant ; noyau irrégulier et encoché ; nucléole proéminent
LAL 3	Grand blaste de taille uniforme ; cytoplasme abondant ; nombreuses vacuoles cytoplasmiques ; noyau arrondi ; nucléole proéminent.= leucémie à cellules de Burkitt

La classification immunologique (tableau I.4) distingue les LAL dont les cellules expriment les caractères de précurseurs lymphoïdes B très immatures (cellules pré-B) et celles qui expriment les caractères de cellules B ou T moins immatures.

Les LAL ayant comme précurseur de type B représentent plus de 80% des LAL.

Tableau n°I.4 : caractéristiques immunologiques des LAL

		Fréquence (%)	
Phénotype	Marqueurs caractéristiques	Enfants	Adultes
Pré-B	CD10+/- (CALLA)* ; sIg** -	80 à 90	70 à 80
B	CD10+/- ; sIg +/-	0 à 5	5 à 10
T	CD10- ; sIg- ; CD7+ ; CD5+ ; CD2+ ; CD6+/- ; CD3 +/-	10 à 20	10 à 20

**sIg= immunoglobuline de surface ; *CD10=CALLA.

La classification cytogénétique est basée sur les anomalies du caryotype ; son intérêt principal réside dans le fait que les anomalies observées ont un impact pronostique très important. Ces anomalies sont de 2 ordres :

- La variation de la quantité de matériel dans les cellules (=aneuplopie) : on distingue alors les hypo et les hyperplopies.
- Les translocations de matériel chromosomique : t (9;22) ; t (4;11) ; t(11;14) ; t (1;19) ; t (8;14) ; t (2;8) ; t (8;22).

➤ **Particularités cliniques :**

Les LAL peuvent être révélées par des douleurs osseuses épiphysaires de type inflammatoire, notamment chez l'enfant.

L'atteinte neuro-méningée est fréquente, parfois asymptomatique.

Dans les LAL T, l'atteinte des organes lymphoïdes secondaires est fréquente (adénopathies superficielles ou profondes, hépato-splénomégalie).

Une atteinte testiculaire doit systématiquement être recherchée.

➤ **Pronostic :** [3, 4, 6]

Les LAL de l'enfant sont globalement de bon pronostic avec 75% de rémissions prolongées. Chez l'adulte, les résultats sont nettement inférieurs avec une survie prolongée variant de 10 à 50%.

Les facteurs de mauvais pronostic des LAL associent :

- L'âge : le pronostic diminue régulièrement avec l'âge.
- Le sexe masculin : les rechutes testiculaires sont en effet plus fréquentes que les rechutes ovariennes.
- L'hyperleucocytose supérieure à 20000/mm³.
- L'atteinte neurologique d'emblée.
- Un syndrome tumoral important.
- Le phénotype non T.
- Certaines anomalies génétiques : (t(9;22) ou chromosome Philadelphie, t(4 ;11), t(1 ;19), t(8 ;14)).
- Un caryotype complexe.
- Un délai important pour l'obtention de la rémission complexe.

1.3. Maladie de Hodgkin. [2, 3, 7]

➤ Généralités :

Il s'agit d'une prolifération maligne de cellules lymphoïdes le plus souvent ganglionnaire caractérisée par la présence de cellules de Reed-Sternberg ; ces cellules ont la particularité d'exprimer les antigènes CD15 et CD 30, mis évidence après coloration immuno histo-chimique.

L'incidence est stable de l'ordre de 2,4/100000. Elle survient à tout âge, mais il existe deux pics de fréquence entre 15 et 30 ans et après 50 ans.

L'étiologie est inconnue, mais l'infection à EBV pourrait constituer une étape de la transformation maligne (dans 20 à 30% des cas, on retrouve le génome intégré dans la cellule de Reed-Sternberg).

La dissémination se fait initialement par contiguïté lymphatique (d'un ganglion à l'autre puis d'une aire ganglionnaire à une autre). Plus tardivement, la diffusion peut être hématogène.

La maladie est mortelle sans traitement. Le traitement dépend du stade ; il associe le plus souvent une irradiation des aires ganglionnaires atteintes et une poly-chimiothérapie.

La survie globale tout stade confondu est de 85% à 5 ans et 67% à 20 ans [6].

➤ Particularités cliniques :

La maladie est révélée dans 80% des cas par une (des) adénopathie(s) superficielle(s) : l'adénopathie est indolore, ferme, mobile et non inflammatoire. Plus

rarement (10% des cas), les adénopathies sont profondes, souvent médiastinales : découvertes de façon fortuites sur une imagerie thoracique, elles peuvent donner à minima un tableau compressif (toux, dyspnée, syndrome cave).

Les signes généraux peuvent être retrouvés dans 10% des cas : il peut s'agir de sueurs nocturnes intenses, d'une fièvre, d'un amaigrissement, d'un prurit *sine materia*.

➤ **Classification :** [3, 7]

Deux classifications sont couramment employées, chacune d'elle ayant une valeur pronostique : la classification de Ann Arbor et celle de Luke Rye

- La classification d'Ann Arbor (tableau I.5) est une classification clinique qui distingue 4 stades en fonction de l'extension ganglionnaire, de la présence ou non de signes généraux et de l'existence d'une atteinte viscérale [3].

Tableau n°I.5 : classification de Ann Arbor de 1971

Stades	Définition	Fréquence
Stade I	Une seule aire ganglionnaire atteinte	16%
Stade II	≥ 2 aires ganglionnaires d'un même côté du diaphragme	60%
Stade III	Atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique	20%
Stade IV	Existence d'une atteinte viscérale : moelle osseuse, poumon,...	14%

La présence ou non de signes généraux est indiquée par les lettres AB : « A » : absence / « B » présence de fièvre > 38°C, d'amaigrissement et/ou de sueurs.

- La classification de Lukes-Rye décrit 4 variétés histologiques de Hodgkin : [3]
 - type 1 : prédominance lymphocytaire (5%).

- type 2 : sclérosante nodulaire (60%) = larges lames de collagène découpant le parenchyme ganglionnaire en nodules.
- type 3 : cellularité mixte (30%) (sujets âgés).
- type 4 : déplétion lymphoïde (5%) : fibrose.

➤ **Pronostic** : [3, 6]

Les facteurs de mauvais pronostic associent un âge supérieur à 50 ans, les stades III et IV selon la classification de Ann Arbor (tableau I.6), une histologie de type 3 ou 4 et un index médiastino-thoracique élevé (médiastin > 10 cm).

Stade	Rémission complète	Survie à 10 ans
I, II	>95%	85%
IIIB	90%	70%
IIIB, IV	70%	50%

Tableau I.6 : survie en fonction de la classification Ann Arbor

1.4. Lymphomes malins non Hodgkiniens. [3, 8]

➤ **Généralités** : [2, 3]

Les lymphomes malins non Hodgkiniens (LMHN) sont des syndromes lymphoprolifératifs rassemblant un grand nombre d'entités morphologiques très distinctes, dont le pronostic est très variable. Ils représentent 85% des lymphomes.

Il s'agit de l'hémopathie la plus fréquente. Son incidence a doublé depuis vingt ans dans les pays occidentaux ; elle est actuellement de 10/100000 habitants par an.

La cause est inconnue mais il existe des facteurs de risque reconnus :

- Atteintes virales : EBV et lymphome de Burkitt ; HTLV-1 et lymphome leucémique à cellules T.
- Immunodépression sous-jacente : VIH, traitements immunosuppresseurs.
- Exposition à certains toxiques : colorants, pesticides, engrais.

L'évolution est spontanément mortelle sans traitement, mais l'échéance est extrêmement variable selon le type de lymphome. Le traitement associe le plus souvent une poly chimiothérapie et éventuellement des anticorps monoclonaux.

➤ **Caractéristiques cliniques :**

Les présentations cliniques sont très variables. Comme pour la maladie de Hodgkin, le LMNH peut être révélé par un syndrome tumoral ganglionnaire superficiel ou profond, des manifestations générales, et des atteintes viscérales diverses (peau, système nerveux, atteinte digestive...).

➤ **Classifications:**

La classification la plus récente est celle de l'OMS en 1999 [1] ; elle est basée sur l'architecture du ganglion, le phénotype du LMNH, les données cytogénétiques et moléculaires (annexe 3). Cette classification ne se prononce pas en termes de malignité et de pronostic.

Comme pour le LMH, la classification d'Ann Arbor est utilisée, donnant l'extension générale de la maladie selon les 4 stades (voir tableau I.5)

➤ **Pronostic :**

Les LMNH peuvent schématiquement être classés en trois catégories en fonction de leur pronostic [8]:

- Les lymphomes dits indolents : ce sont des pathologies d'évolution lente, incurables, avec souvent de nombreuses rechutes ; la survie sans traitement peut être de plusieurs dizaines d'années. Ce groupe comprend le lymphome lymphocytaire, le lymphome lymphoplasmocytaire, le lymphome splénique de la zone marginale, le lymphome de la zone marginale de type MALT, le lymphome du manteau, le lymphome folliculaire. En fonction du stade, de la progression de la maladie et de l'âge du patient, le traitement peut consister en une abstention thérapeutique ou des poly-chimiothérapies.
- Les lymphomes agressifs : l'évolution spontanée est plus rapide et la survie en l'absence de traitement se compte en mois. Ce sont les lymphomes B à grandes cellules, les lymphomes T périphériques, les lymphomes anaplasiques à grandes cellules, le lymphome T angio-immunoblastique.
- Les lymphomes dits très agressifs dont la survie spontanée se chiffre en quelques semaines. Ils comprennent le lymphome de Burkitt, le lymphome lymphoblastique B et T.

Les lymphomes agressifs ont une évolution rapide et sévère ; cependant, contrairement aux lymphomes indolents, ils sont potentiellement curables. Le traitement repose sur des poly chimiothérapies, de la radiothérapie, des anticorps monoclonaux et éventuellement des intensifications par greffe de moelle osseuse.

La survie globale des lymphomes non Hodgkinien est de 57% à 5 ans et 38% à 15 ans [6].

1.5. Leucémie lymphoïde chronique.

➤ Généralités : [2, 3, 9]

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une prolifération monoclonale lymphocytaire B responsable d'une infiltration médullaire sanguine et éventuellement ganglionnaire par des petits lymphocytes matures.

Elle concerne l'adulte de plus de 60 ans (2/3 des cas), avec une prédominance masculine (60%). L'âge moyen est de 65 ans et sa fréquence augmente avec l'âge.

La LLC est la plus fréquente des leucémies dans les pays occidentaux (30%). Son incidence annuelle est de 40/100000 habitants.

Diagnostiquer une LLC n'implique pas forcément un traitement : en effet, les formes peu évoluées (stade A Binet) ne doivent pas être traitées, leur survie étant identique à celle d'une population témoin non malade. Pour les stades plus avancés, le traitement repose sur les analogues des purines, les poly chimiothérapies, les anticorps monoclonaux (anti-CD20, CD52) et éventuellement des intensifications avec allo ou autogreffe de moelle osseuse. Allogreffe à part, ces traitements ne sont pas curateurs et ont pour objectif d'allonger la survie ; leur taux de réponse est de 70%.

➤ Caractéristiques cliniques et diagnostic positif :

Cliniquement, il peut exister un syndrome tumoral, souvent absent au début de l'évolution de la maladie : il s'agit alors le plus souvent de poly adénopathies superficielles, bilatérales et symétriques, indolores et non compressives. Plus

rarement, on peut retrouver une splénomégalie, une hépatomégalie ou une atteinte viscérale (rein, peau, ...).

L'hémogramme et l'immunophénotypage permettent de poser le diagnostic (l'hémogramme montre une hyper lymphocytose chronique à petits lymphocytes d'aspect mature et l'immunophénotypage met en évidence une population lymphocytaire monoclonale B -expression CD19-CD20, antigène CD23 et CD5-).

➤ **Classifications :** [3, 9]

Deux classifications sont actuellement utilisées (Binet et Rai) ; elles tiennent compte de la lymphocytose sanguine, de l'existence ou non d'une insuffisance médullaire, du syndrome tumoral (tableau I.7 et I.8).

Tableau n°I.7 : classification de Binet, 1980

Stades	Aires ganglionnaires ou splénomégalie	Hémoglobine (g/dl) ; plaquettes (G/l)	Médiane de survie
A	< 3 territoires ganglionnaires	Hb>10 ; plaquettes>100	12 ans
B	≥ 3 territoires ganglionnaires	Hb>10 ; plaquettes>100	5 à 7 ans
C	Indifférent	Hb<10 et/ou plaquettes <100	2 ans

Tableau n°I.8 : classification Rai et Han, 1975

Stade	Tableau clinique et biologique	Survie
0	Lymphocytose sanguine (>15 G/l) et médullaire (>40%)	>15 ans
I	Stade 0 + adénopathies	9 ans
II	Stade 0 et I avec splénomégalie et/ou hépatomégalie	5-6 ans
III	Stade 0 et anémie (<11 g/dL) +/- syndrome tumoral	2 ans
IV	Stade 0 et thrombopénie (<100 G/L) +/- syndrome tumoral	2 ans

➤ **Facteurs pronostiques :** [3, 9, 10]

Les facteurs de mauvais pronostic associent :

- une masse tumorale élevée associée à une insuffisance médullaire : stade C de la classification de Binet ou stade III et IV de la classification de Rai.
- Un âge jeune inférieur à 50 ans.
- selon la classification du National Cancer Institute de 1996 :
 - Une augmentation rapide de la lymphocytose se traduisant par un temps de doublement < à 6 mois,
 - L'existence d'une anémie ou thrombopénie auto-immune répondant mal aux corticoïdes,
 - Une infiltration lymphoïde diffuse avec insuffisance médullaire,
 - Une splénomégalie massive supérieure à 6 cm,
 - Des adénopathies superficielles très importantes, > 10 cm de diamètre,
 - Un des signes cliniques suivant : amaigrissement de plus de 10% en moins de six mois ; fatigue extrême ; sueurs nocturnes ; fièvre supérieure à 38° pendant plus de 15 jours sans infection évidente.

1.6. Autres hémopathies.

1.6.1. Myélome multiple ou Maladie de Kahler : [2, 3, 11]

Le myélome est défini par une prolifération plasmocytaire tumorale au sein de la moelle osseuse, responsable de la synthèse d'une immunoglobuline monoclonale.

Il représente 10 à 15% des hémopathies malignes et est responsable d'environ 1% des décès par cancer par an en France. L'incidence du myélome est de 3 à 5 pour 100000 habitants et la médiane d'âge est de 65 ans.

Dans 20% des cas, le myélome est asymptomatique. Il peut être responsable de manifestations osseuses (douleurs inflammatoires, fractures pathologiques, tuméfactions) ou des signes généraux. Il peut également s'agir de signes cliniques en rapport avec une complication : hypercalcémie, compression médullaire, signes d'insuffisance médullaire...

Le diagnostic repose sur l'association de lésions osseuses caractéristiques (ostéolyse « à l'emporte pièce »), d'une plasmocytose médullaire (myélogramme et biopsie ostéo-médullaire), et/ou de la présence d'une immunoglobuline monoclonale (le type d'immunoglobuline monoclonale étant précisé par immunoélectrophorèse).

La classification utilisée est celle de Salmon et Durie (tableau I.9) ; elle reflète la masse tumorale et oriente sur le pronostic de la maladie.

Le pronostic reste très sombre, avec une médiane de survie entre 2 et 4 ans. Les facteurs de mauvais pronostic du myélome sont :

- La masse tumorale élevée, correspondant aux stades II et III de la classification de Salmon et Durie (tableau I.9),
- L'âge avancé (comorbidités, traitement moins agressif),
- Le taux de bêta-2 micro globuline et de LDH,
- Certaines anomalies caryotypiques comme la délétion 13q32,
- Le type immunochimique : les myélomes à chaîne légère (insuffisance rénale ou amylose fréquentes) et les myélomes à Ig D sont de moins bon pronostic.

Le traitement est fonction du stade et de l'âge : il repose sur des alkylants (méphalant) associés aux corticoïdes, sur des poly chimiothérapies, et éventuellement sur des intensifications thérapeutiques par autogreffe ou allogreffe de moelle. Seule l'allogreffe est curatrice ; le taux de rémission complète varie de 40% pour les autogreffes à 75% pour les poly-chimiothérapies.

Tableau n°1.9 : classification de Salmon et Durie

Critères \ Stade	Stade I : masse tumorale faible $<0.6 \times 10^{12}$ cellules/m ²	Stade II : masse tumorale intermédiaire	Stade III : masse tumorale élevée $>1.2 \times 10^{12}$ cellules/m ²
Critères nécessaires	Tous		Un seul suffit
Hémoglobine (g/dL)	>10		<8,5
Calcémie (mmol/L)	<3		> 3
Lésions osseuses	≤ 1 lésion	Ne correspond ni au stade I ni au stade III	> 3 lésions lytiques
Ig G (g/dL)	50		70
Ig A (g/dL)	30		50
Protéinurie (g/24h)	4		12
Médiane de survie sous Méphalan	>72 mois	52 mois	28 mois

1.6.2. Syndromes myéloprolifératifs : [2, 3]

Ils correspondent à une prolifération clonale des cellules hématopoïétiques myéloïdes, sans blocage de maturation, contrairement aux leucémies aiguës. Il en existe quatre types : la leucémie myéloïde chronique, la maladie de Vaquez, la splénomégalie myéloïde et la thrombocytémie essentielle.

Leur évolution est souvent chronique, marquée par une fibrose médullaire et une transformation possible en LA secondaire dont le pronostic est sombre.

- **La leucémie myéloïde chronique : [3, 12]**

Il s'agit d'une prolifération monoclonale prédominant sur la lignée granuleuse et caractérisée par une anomalie cytogénétique acquise, la translocation t(9;22), ou chromosome Philadelphie. Cette anomalie chromosomique permet la production d'un transcrit dit BCR-ABL favorisant l'expansion du progéniteur leucémique.

Son incidence annuelle est de 1 à 2/100000, soit 15% des leucémies. Sa fréquence augmente avec l'âge avec un âge médian à 53 ans.

L'évolution de la LMC est caractérisée par une acuitisation constante en leucémie aigue ; l'histoire naturelle comporte ainsi trois stades :

- La phase chronique : pendant 3-4 ans la maladie est asymptomatique ; la biologie retrouve une hyperleucocytose prédominant sur les neutrophiles et une myélémie.
- La phase d'accélération sur quelques mois, inconstante, caractérisée par l'apparition de signes cliniques, la majoration des anomalies biologiques (hyperleucocytose, blastose) et l'augmentation des anomalies caryotypiques.
- La phase d'acuitisation avec transformation en LA le plus souvent en LAM ; le pronostic est sombre et le décès survient en moins de six mois.

La survie médiane actuelle des LMC est de 3 à 4 ans. Certaines avancées thérapeutiques comme l'imatinib (Glivec®), un inhibiteur spécifique de la protéine bcr-abl permettra probablement d'allonger la médiane de survie. Le seul traitement

curateur est l'allogreffe de moelle, proposée aux patients jeunes avec donneur HLA-compatible.

- **La thrombocythémie essentielle :**

C'est le syndrome myéloprolifératif le plus fréquent, prédominant sur la lignée plaquettaire ; elle est définie par une thrombocytose dépassant 600 G/L en l'absence de cause identifiée (diagnostic d'exclusion).

L'acuitisation en leucémie aigue est rare (moins de 5%) et les complications sont en relation avec la thrombocytose et/ou la thrombopathie (phénomènes thrombotiques essentiellement). Le traitement associe des antiagrégants et un traitement myélo-suppresseur (type hydroxyurée).

La médiane de survie dépasse 20 ans.

- **La polyglobulie de Vaquez :**

Ce syndrome myéloprolifératif prédomine sur la lignée érythrocytaire. Les risques initiaux sont en rapport avec des thromboses, pour lesquelles des saignées sont proposées. L'acuitisation en LA est de 10%. La médiane de survie dépasse les 10 ans.

- **La splénomégalie myéloïde :**

Elle associe une myélofibrose extensive et évolutive et une myéloprolifération par métaplasie myéloïde de la rate. Elle s'observe essentiellement chez le sujet de plus de 50 ans. Le traitement est uniquement symptomatique.

L'évolution à moyen terme est imprévisible et la médiane de survie se situe entre 5 et 8 ans. La transformation en LA est rare, environ de 10%.

1.6.3. Myélodysplasies : [2, 3, 13]

Elles correspondent à un groupe hétérogène de pathologies caractérisées par une ou plusieurs cytopénies, dues à une insuffisance de production médullaire qualitative. Idiopathiques le plus souvent, elles peuvent être secondaires à l'exposition à certains toxiques (radiations, chimiothérapies).

Ce sont des pathologies du sujet âgé (âge médian à 70 ans). L'incidence dans la population générale est de 3/100000, et de 20/100000 après 70 ans

La découverte est souvent fortuite sur un hémogramme avec mise en évidence d'une pancytopénie. La clinique est pauvre, en rapport avec une insuffisance médullaire et notamment une anémie ; la présence d'une splénomégalie est fréquente. Le diagnostic de certitude repose sur le myélogramme.

La classification FAB permet de distinguer :

- Les anémies réfractaires (AR) : blastose médullaire inférieure à 5%.
- L'anémie réfractaire sidéroblastique : présence de moins de 5% de blastes et de plus de 15% de sidéroblastes sur le myélogramme.
- Les anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB) : forme la plus fréquente, elle s'acuitise en 15 à 18 mois en LAM ; sur le myélogramme, il existe un excès de blastes entre 5 et 20%.
- La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) : forme frontière entre une myélodysplasie et-syndrome myéloprolifératif monocyttaire.

La survie globale est de 3,5 ans toutes myélodysplasies confondues, la médiane de survie variant de trois mois à plus de 10 ans.

Les facteurs de mauvais pronostic sont une pancytopénie, une blastose médullaire élevée, des anomalies cytogénétiques, un âge jeune ou supérieur à 70 ans.

1.6.4. Maladie de Waldenström [2, 3].

Elle est définie par une prolifération lymphoplasmocytaire associée à une gammapathie monoclonale à IgM. Rare avant 50 ans, le pic de fréquence se situe entre 50 et 70 ans.

Elle est caractérisée cliniquement par : un syndrome tumoral (poly adénopathie superficielle et profonde, splénomégalie), plus rarement des localisations viscérales, des manifestations liées à la dysglobulinémie monoclonale par hyperviscosité (céphalées, vertiges, ...), des signes d'insuffisance médullaire.

Le diagnostic repose sur l'existence d'une infiltration lymphoplasmocytaire au myélogramme et la mise en évidence d'un pic monoclonal à IgM en immunoélectrophorèse et immunofixation.

La médiane de survie est d'environ 7 ans, les complications étant surtout infectieuses, hémorragiques, ou thrombotiques. Les facteurs de mauvais pronostic associent un âge jeune (<50 ans), un début aigu, une anémie, une cytopénie.

Le traitement est très proche de celui de la leucémie lymphoïde chronique : analogue des purines et poly chimiothérapies.

2. FACTEURS DE RISQUE ET COMPLICATIONS SPECIFIQUES DES HEMOPATHIES.

Les hémopathies et leur traitement exposent les patients d'onco-hématologie à un certain nombre de complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital et ainsi nécessiter la prise en charge en unité de réanimation.

2.1. Infections.

L'infection est une complication quasi incontournable chez le patient d'onco-hématologie et représente une cause importante de décès [14]. Elle est favorisée d'une part par une altération profonde de l'immunité et d'autre part par une effraction le plus souvent « iatrogène » de la barrière cutanéomuqueuse, multipliant les portes d'entrée infectieuses potentielles.

Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique, le pronostic vital des patients étant alors en jeu.

2.1.1. Immunodépression :

L'immunodépression des patients d'onco-hématologie est un facteur de risque majeur aux infections. Le déficit de l'immunité est alors souvent complexe et multifactoriel : il peut être secondaire à l'hémopathie elle-même, mais également être favorisé par les différentes thérapeutiques employées : la chimiothérapie, l'utilisation

de corticoïdes, la radiothérapie participent à la modification des rapports pathogène-hôte, altérant les moyens de défense de l'hôte et augmentant le risque d'infection.

On distingue plusieurs formes immunodépression : la neutropénie, la lymphopénie et les déficits de l'immunité humorale, chacun exposant à des pathogènes différents (tableau n°I.10) : les patients d'onco-hématologies peuvent en effet développer des infections bactériennes mais également des infections fongiques, virales ou parasitaires.

➤ **La neutropénie :**

Elle est définie par un nombre de polynucléaires neutrophiles (=PNN) inférieurs à $1700/\text{mm}^3$. Elle peut être secondaire à un défaut de production central comme dans les hémopathies myéloïdes aiguës, à un envahissement médullaire comme dans les lymphomes ou, le plus souvent, à une chimiothérapie.

La neutropénie expose aux infections bactériennes et fongiques par diminution de la fonction phagocytaire et du chimiotactisme. Le risque infectieux est d'autant plus important que la neutropénie est profonde ou prolongée : aussi, le risque d'infection bactérienne est faible en cas de neutropénie supérieure à $500/\text{mm}^3$; le risque devient majeur en cas de $\text{PNN} < 100/\text{mm}^3$ [15].

La neutropénie fébrile chimio-induite est une urgence thérapeutique, l'antibiothérapie devant être la plus précoce possible, active à la fois sur les cocci gram positifs et sur les bacilles à gram négatifs [16] ; la mortalité rapportée est en baisse comparativement aux années 1970-80, de l'ordre de 7% [17].

➤ **La lymphopénie et les déficits de l'immunité cellulaire :**

La lymphopénie est souvent rencontrée dans les hémopathies lymphoïdes comme les lymphomes ou la LLC ; elle est alors en rapport avec l'hémopathie elle-même ou le traitement spécifique (anticorps monoclonaux, certaines chimiothérapies -analogues des purines, cisplatine-).

La lymphopénie profonde favorise les infections opportunistes (toxoplasmose, pneumocystose, mycobactéries), les réactivations virales et les infections bactériennes à germes intracellulaires. Elle est corrélée à un risque accru de neutropénie fébrile et de mortalité à court terme [18].

➤ **Les déficits de l'immunité humorale :**

Ils sont liés à une hypo-gammaglobulinémie par atteinte de la lignée lymphoïde B dans la LLC, le myélome ou la maladie de Waldenström ; il en résulte un défaut d'opsonisation des germes prédisposant alors aux infections bactériennes, et notamment aux germes encapsulés.

➤ **Splénectomie et asplénie :**

La splénectomie peut être chirurgicale (dans le cadre du diagnostic) ou le plus souvent fonctionnelle en rapport avec une radiothérapie externe ou un envahissement tumoral.

Elle expose à un risque infectieux supplémentaire, avec une prédisposition accrue aux infections à germes encapsulés comme *Streptocoque pneumoniae*.

Déficit immunitaire	Causes principales	Infections
Déficit de la fonction phagocytaire, neutropénie	-Chimiothérapie -LAM, LAL -Envahissement médullaire -syndromes myéloprolifératifs	- Bactéries : cocci gram+, entérobactéries et BGN - Mycoses : <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> - Virus : VRS, HSV
Déficit de l'immunité cellulaire, lymphopénie	-LAL, LAM -lymphomes -syndromes lymphoprolifératifs -corticothérapie prolongée -chimiothérapie -Anticorps monoclonaux	- Bactéries intracellulaires : atypiques, mycobactéries, <i>Legionnella</i> , <i>Listeria</i> ... - Mycoses : <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Aspergillus</i> sp... - Virus : HSV, HHV6, EBV, VZV, CMV - Protozoaires : <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Giardia</i>
Déficit de l'immunité humorale, Asplénie ; hypogammaglobulinémie	-myélomes -syndromes lymphoprolifératifs	- Bactéries : germes encapsulés (<i>S. pneumoniae</i> ; <i>Haemophilus influenzae</i>) - Virus : VRS, virus <i>influenzae</i> et <i>parainfluenzae</i>

Tableau n°I.10 : Déficits immunitaires et complications infectieuses.

2.1.2. Autres facteurs favorisant :

La présence de matériel étranger multiplie les portes d'entrée infectieuses : aussi, les voies veineuses centrales, les chambres implantables ou les sondes urinaires peuvent être à la source d'infections potentiellement graves chez ces patients immunocompromis. A cela s'ajoute l'effraction de la barrière cutané-muqueuse en rapport avec la toxicité de la chimiothérapie (mucite ; colite et translocation bactérienne) ou de la radiothérapie.

2.2. Toxicité des chimiothérapies.

Les toxicités des chimiothérapies sont nombreuses (hématologique, cutanéomuqueuse, cardiaque, hépatique, respiratoire, neurologique, rénale, digestive...) ;

certaines peuvent nécessiter un traitement en milieu de réanimation.

➤ **Chimiothérapie et insuffisance rénale :**

Certains agents de chimiothérapie peuvent entraîner des tubulopathies graves, malgré un traitement préventif adapté. Il s'agit notamment les sels de platine (dont le cis-platine [19]), le méthotrexate à hautes doses et l'ifosfamide.

➤ **Toxicité respiratoire : [20]**

La bléomycine, les alkylants peuvent être responsables d'une atteinte pulmonaire toxique gravissime à type de fibrose pulmonaire dont l'évolution à moyen terme est souvent fatale. Le méthotrexate est quant à lui responsable de pneumopathies d'hypersensibilité d'installation souvent aigue, d'évolution favorable à l'arrêt du traitement et sous corticoïdes.

L'ATRA syndrome [21, 22] complique environ 15 à 26% des traitements des LAM 3 par l'acide tout-*trans* rétinoïque (VESANOIDE®) ; il est associé une insuffisance respiratoire aigue (89% des cas), des infiltrats pulmonaires (81%), une fièvre (81%), voire une défaillance cardiaque et une hypotension ; le diagnostic est souvent difficile chez un patient en aplasie fébrile et exposé notamment au risque d'infection pulmonaire ; la mortalité sans traitement peut atteindre 20%. Le traitement est basé sur une corticothérapie précoce à forte dose.

➤ **Toxicité cardiaque : [22]**

Elle associe différents tableaux (péricardite sèche, tamponnade, arythmies cardiaques, myocardite toxique, angor et infarctus myocardique, insuffisance cardiaque), d'autant plus graves qu'il existe un terrain sous-jacent.

Les anthracyclines sont très cardiotoxiques, responsables d'une cardiomyopathie d'apparition subaiguë ou chronique, avec insuffisance cardiaque en relation avec la dose cumulée.

Les agents alkylants, cyclophosphamide et ifosfamide, induisent à doses élevées une myocardite toxique parfois mortelle.

Les anticorps monoclonaux (Rituximab) sont susceptibles de favoriser une dysfonction cardiaque, notamment quand ils sont associés à d'autres traitements cardiotoxiques.

Enfin l'acide tout-*trans*-rétinoïque est responsable dans 17% des cas d'une altération de la fonction ventriculaire gauche.

➤ Toxicité neurologique :

Les crises convulsives ou les encéphalopathies graves avec trouble de la conscience peuvent nécessiter une prise en charge spécialisée : les molécules les plus souvent incriminées sont alors le méthotrexate, l'asparaginase, le cisplatine [23].

2.3. Complications métaboliques.

2.3.1. Syndrome de lyse tumoral : [24, 25]

Il correspond à la libération massive du contenu intracellulaire des cellules tumorales (métabolites, ions, acides nucléiques) dans l'espace extracellulaire lors de leur lyse ; il en résulte une hyper uricémie, une hyperphosphorémie et/ou une

hyperkaliémie. Le pronostic vital peut être engagé du fait d'une insuffisance rénale aigüe ou de complications cardiaques.

Le syndrome de lyse peut être spontané, mais il est le plus souvent favorisé par la chimiothérapie (il survient alors dans les 12 à 72 heures) : il s'agit d'une complication fréquente des LAM4-5, des débuts d'induction des LA hypercytaires ou des lymphomes malins à temps de doublement court (Burkitt ou lymphoblastique).

Ce syndrome associe donc biologiquement une hyper uricémie par catabolisme des acides nucléiques, une hyperphosphorémie (d'autant plus que les cellules tumorales contiennent 4 fois plus de phosphore que les cellules normales) et une hyperkaliémie. L'insuffisance rénale est secondaire à la néphropathie urique et à la précipitation de phosphate de calcium au niveau du parenchyme rénal.

Le traitement est avant tout prophylactique, basé sur l'hyperhydratation, l'utilisation d'hypo-uricémiants, voire l'alcalinisation urinaire. Le traitement curatif repose essentiellement sur l'épuration extra-rénale.

2.3.2. Hypercalcémie : [25]

L'hypercalcémie complique environ 5% des hémopathies. Au premier rang des étiologies, on retrouve le myélome multiple ; elle peut également compliquer ou révéler une leucémie T ou des LMNH à grandes cellules B.

L'hypercalcémie est en rapport avec une résorption de la masse osseuse par les ostéoclastes sous l'effet de diverses cytokines ou plus rarement sous l'effet de la sécrétion d'une protéine analogue de la PTH.

Elle expose à des complications cardiovasculaires notamment des troubles du rythme cardiaque, des complications rénales et neurologiques, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Le traitement est étiologique et symptomatique (hyperhydratation, diurétiques, bisphosphonantes). Le recours à l'épuration extra-rénale est parfois nécessaire.

2.4. Syndrome d'hyperviscosité et de leucostase. [25]

2.4.1. Syndrome de leucostase :

Il correspond à l'accumulation de blastes au niveau des capillaires viscéraux : la faible déformabilité de ces cellules, une leucocytose élevée supérieure à $100000/\text{mm}^3$ et une altération de l'endothélium par la production de cytokines sont à l'origine de troubles de la microcirculation et de la perfusion tissulaire. Il en résulte des manifestations pulmonaires, cérébrales, hépatiques et/ou rénales :

- La leucostase pulmonaire comporte une défaillance respiratoire aiguë avec hypoxie, pneumopathie alvéolo-interstitielle pouvant aller jusqu'à un tableau de syndrome de détresse respiratoire aigu.
- La leucostase cérébrale est responsable d'une anoxie cérébrale, de troubles de la conscience, de convulsions voire d'hémorragie cérébrale.

Les grandes hyperleucocytoses blastiques génèrent également un risque de thromboses artériolaires ou veineuses, d'autant plus qu'il existe une CIVD associée.

Le traitement est urgent, l'évolution pouvant être rapidement fatale : il consiste en une chimiothérapie d'action rapide (anthracyclines), éventuellement une

cytaphérèse. La transfusion de concentrés globulaires est déconseillée afin de ne pas majorer le syndrome.

2.4.2. Syndrome d'hyperviscosité : [26]

Il peut être dû à une augmentation du nombre d'éléments figurés du sang (leucostase, thrombocytemie) ou des composants plasmatiques (myélome multiple à IgG ou à IgA, macroglobulinémie de Waldenström, cryoglobulinémie, dysfibrinogénémie).

Les symptômes associent essentiellement une encéphalopathie, une rétinopathie avec hémorragie et œdème papillaire, une hypertension artérielle, des signes d'ischémie distale ou cardiaque. Le traitement repose sur les plasmaphérèses et le contrôle de l'affection sous-jacente.

2.5. Complications thromboemboliques. [25, 27]

2.5.1. CIVD : coagulation intra vasculaire disséminée :

Elle correspond à une activation pathologique de la coagulation au niveau du système vasculaire, responsable de la formation de fibrine, de la consommation excessive de plaquettes et des différents facteurs de la coagulation. Elle est retrouvée essentiellement au diagnostic des LAM 3 (incidence de 70 à 90%) mais elle peut exister dans toute les LA d'autant plus qu'elles sont hypercytaires.

Sur le plan physiopathologique, la libération par les cellules tumorales de substances pro-coagulantes (facteur tissulaire ou équivalent) favorise l'activation de la pro-thrombine en thrombine, responsable d'une transformation du fibrinogène en fibrine, de l'activation et de l'agrégation plaquettaire, avec de façon réactionnelle une consommation des facteurs inhibiteurs de la coagulation (AT III), et une activation de la fibrinolyse. Il en résulte biologiquement une hypofibrinogénémie, une thrombopénie, une diminution du TQ, une augmentation des D-Dimères.

Cliniquement, on peut retrouver un tableau hémorragique et plus rarement thrombotique :

- Les hémorragies sont liées à la thrombopénie et à la consommation des facteurs de coagulation : hémorragies cutanéomuqueuses en nappe, saignement aux points de ponction, hémorragies viscérales.
- Les manifestations thrombotiques sont plus rares : les micro-thromboses peuvent toucher la peau ou les viscères, à l'origine de défaillances viscérales (SDRA, insuffisance rénale par nécrose corticale).

Le traitement est avant tout étiologique avec une chimiothérapie en urgence ; en ce qui concerne les LAM 3, le traitement repose sur l'acide tout-*trans*-rétinoïque.

2.5.2. Thrombopénie et thrombopathie :

La thrombopénie est la plus fréquente des anomalies de l'hémostase ; elle est présente chez 10% des patients avant tout traitement par chimiothérapie ; son étiologie est souvent multifactorielle (sepsis, chimiothérapie, CIVD, thrombopénie auto-immune, micro-angiopathie thrombotique).

La thrombopathie correspond à une anomalie qualitative des plaquettes ; elle peut être à l'origine d'un syndrome hémorragique, en dehors de toute thrombopénie associée. Elle est fréquemment retrouvée dans la maladie de Waldenström ou le myélome, l'immunoglobuline sécrétée en excès venant se fixer aux plaquettes et inhiber leur adhésion.

2.6. Syndrome d'activation macrophagique. [28]

Il résulte de l'activation exagérée des macrophages normaux, avec production anormalement élevée de cytokines (IL 10, IL 6, TNF alpha, IL 2). Les patients d'onco-hématologie sont particulièrement exposés à ce type de complication de part leur hémopathie et des infections qu'ils peuvent développer : en effet, 28% des SAM concernent les hémopathies malignes (notamment les lymphomes T) et 48% les infections, qu'elles soient virales, bactériennes ou fongiques.

Cliniquement, le SAM est caractérisé par une fièvre (80%), une hépatosplénomégalie, des adénopathies et parfois une atteinte viscérale. Biologiquement, il existe une bi voire pancytopenie, une élévation des LDH, de la ferritine, une hypertriglycémie ; souvent, sont associés des anomalies du bilan hépatique (cytolyse) et des troubles de la coagulation. Le diagnostic est confirmé par le myélogramme qui met en évidence des signes d'hémophagocytose.

Le pronostic est sombre en rapport avec l'étiologie elle-même et les conséquences du SAM (cytopenie, troubles de l'hémostase). La mortalité toutes causes confondues est de 46%.

2.7. Autres complications.

De nombreuses autres situations peuvent conduire un patient porteur d'une hémopathie à être hospitalisé en réanimation ; il peut s'agir entre autre :

- D'un syndrome cave supérieur par compression ou envahissement de la veine cave supérieure notamment dans les hémopathies lymphoïdes.
- D'une insuffisance rénale aigue d'étiologie souvent complexe (sepsis, obstruction mécanique, toxicité des chimiothérapies, produit de contraste iodé...)
- D'une micro-angiopathie thrombotique favorisée par la néoplasie ou par le traitement par chimiothérapie : ce syndrome est caractérisé par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie, et des lésions thrombotiques des petits vaisseaux. Cliniquement, on peut retrouver de la fièvre, une symptomatologie neurologique, une hypertension artérielle, une insuffisance rénale et/ ou une insuffisance respiratoire aigue en rapport avec un œdème lésionnel. La mortalité est élevée, supérieure à 50% dans les formes secondaires aux chimiothérapies ; le traitement est symptomatique ; les échanges plasmatiques peuvent être proposés.

3. LE PATIENT D'ONCO-HEMATOLOGIE ET LA REANIMATION.

Le patient d'hématologie, du fait de sa pathologie et des thérapeutiques lourdes mises en œuvre pour la traiter, peut donc présenter de nombreuses complications pouvant nécessiter une prise en charge en réanimation [29].

Cependant, l'admission en réanimation d'un patient cancéreux, et notamment du patient porteur d'une hémopathie maligne a longtemps été controversée [30], du fait d'un pronostic à court ou moyen terme très défavorable. Ainsi, les études concernant les années 1970-80 retrouvaient des taux de mortalité supérieurs à 70% en réanimation et supérieurs à 90% à l'hôpital [31-34]: les facteurs associés à cette mortalité élevée comprenaient la ventilation mécanique, l'épuration extra-rénale, l'utilisation de catécholamines, la défaillance multi viscérale [32-34] ou la neutropénie [32, 33].

Aussi, la prise en charge en réanimation des patients d'onco-hématologie était jugée futile, les moyens mis en œuvre semblant démesurés aux vues du pronostic [30, 35], tant sur le plan éthique qu'économique [36] : à quoi bon infliger des traitements invasifs et onéreux à des patients qui ne quitteront pas vivants le service de réanimation ou l'hôpital, et de ce fait priver l'accès à la réanimation à d'autres patients avec un pronostic meilleur, faute de place pour les accueillir ?

Néanmoins, les études plus récentes concernant les années 1990 à nos jours tendent à montrer une amélioration de la survie des patients porteurs d'une

hémopathie maligne admis en réanimation, la mortalité à court et moyen terme étant même parfois comparable à celle des patients sans néoplasie sous-jacente [37-40] ; les taux de mortalité en réanimation et à l'hôpital retrouvés dans ces études avoisinent respectivement les 50% et les 60-70%, rendant ainsi légitime l'admission et la prise en charge de ces patients en réanimation [41-46].

L'amélioration du pronostic est probablement multifactorielle :

- Tout d'abord, du fait de la publication de diverses recommandations [47], les patients sont certainement mieux sélectionnés, et seuls ceux ayant un réel projet thérapeutique en ce qui concerne leur hémopathie sont proposés et acceptés en unité de réanimation. Aussi, le type d'hémopathie et son stade ne sont plus des facteurs associés à une surmortalité en réanimation [38-40, 43, 44, 48, 49].
- D'autre part, les avancées thérapeutiques ces vingt dernières années dans le domaine de l'oncologie ont permis d'améliorer la survie globale de ces patients d'environ 20% [6, 50] ; l'utilisation de facteurs de croissance ou les traitements à base de cellules souches périphériques, en réduisant la durée de la neutropénie ont probablement également contribué à améliorer la survie en limitant les complications infectieuses. Ainsi, la neutropénie n'est généralement pas un facteur pronostique négatif de survie à court et moyen terme [30, 38, 40, 43, 44, 46, 51].
- Enfin, la modification de la stratégie de prise en charge des « patients réanimatoires » à certainement influé sur le pronostic de ces patients (antibiothérapie et traitement antifongique précoces, « early goal directed therapy », ventilation non invasive...). Ainsi, il a été démontré dans plusieurs études que la ventilation non invasive réduisait la mortalité chez les patients

immunocompromis en limitant les complications liées à la ventilation mécanique, notamment les surinfections pulmonaires [41, 44, 52-54] : Hilbert a montré en 2001 dans une étude prospective portant sur 94 patients immunodéprimés [54] que la ventilation non invasive permettait de limiter le nombre de patients intubés, diminuant ainsi le nombre de pneumonies acquises sous ventilation mécaniques et la mortalité (38% de mortalité en réanimation dans le groupe VNI versus 69% dans le groupe standard sans VNI).

Toutefois, même amélioré, le pronostic des patients nécessitant un support par catécholamines [44], une ventilation mécanique [37, 41, 52, 54] ou une épuration extra-rénale [55, 56] reste sombre avec une mortalité en réanimation souvent supérieure à 75% ; l'association de plusieurs défaillances d'organes est par ailleurs un facteur pronostique de mortalité élevée en réanimation, celle-ci approchant 90% [30, 31, 33, 39, 45, 57].

Ainsi, si l'admission en réanimation d'un patient porteur d'une hémopathie maligne ne semble plus controversée, la poursuite des soins invasifs doit être rediscutée au cas par cas, en fonction du nombre de défaillance d'organes et de l'absence d'amélioration sous traitement adapté [58, 59], afin de ne pas tomber dans ce qui pourrait être considéré comme de l'acharnement thérapeutique.

4. OBJECTIFS DE LA THESE.

L'objectif principal de l'étude est d'effectuer un bilan d'activité du service de réanimation médicale du centre hospitalo-universitaire de Brabois en étudiant les caractéristiques démographiques et hématologiques des patients d'onco-hématologie, ainsi que leur prise en charge spécifique en réanimation, notamment en terme de défaillance d'organes.

Ce travail vise également à étudier la survie de la population à court et moyen terme ; les patients allogreffés ne sont pas intégrés dans ce travail, leur pronostic restant très sombre, à distinguer de celui de la population hématologique non-allogreffée.

Enfin, cette étude essaiera de dégager des facteurs pronostiques de mortalité en réanimation.

II. PATIENTS ET METHODES

1. LIEU ET DUREE DE L'ETUDE.

➤ **Lieu :**

L'étude est mono-centrique et intéresse le service de Réanimation Médicale du Centre Hospitalo-universitaire (CHU) de Nancy-Brabois : cette unité de soins comporte 11 des 27 lits d'hospitalisation de réanimation médicale adulte du CHU.

Elle accueille la majorité des patients d'onco-hématologie adulte, le service d'Hématologie adulte étant situé sur le même site géographique.

➤ **Durée :**

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant la période du 1 janvier 2005 au 31 juillet 2007.

2. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION.

➤ **Critères d'inclusion**

Ont été inclus tous les patients de plus de 18 ans porteurs d'une hémopathie maligne, hospitalisés en réanimation médicale pour une complication grave durant la durée de l'étude.

En cas de séjours répétés, un seul séjour a été analysé (le premier ou celui ayant duré plus de 24 heures).

➤ Critères d'exclusion

Ont été exclus :

- Les patients allogreffés de moelle osseuse,
- Les patients séjournant moins de 48 heures dans le service de réanimation et/ou ne présentant pas de complication vitale (geste invasif en milieu de réanimation, surveillance postopératoire...)
- Les deuxièmes séjours en réanimation, sous réserve que le premier séjour ait été supérieur à 48 heures.

Le décès prématuré dans les 24 premières heures ne constituait pas un critère d'exclusion.

3. DONNEES ETUDIEES CONCERNANT LES PATIENTS INCLUS

Les différentes variables recueillies ont associé des données démographiques, les caractéristiques de l'hémopathie, les données à l'admission en réanimation, les caractéristiques du séjour en réanimation, et le devenir après la sortie de réanimation.

3.1. Données démographiques :

Elles ont comporté :

- Le sexe, l'âge du patient,

- L'origine du patient : domicile, service d'hématologie du CHU, autre service du CHU, service d'accueil des urgences, autre hôpital.
- Les comorbidités associées :
 - cardio-vasculaire (insuffisance cardiaque, cardiopathie),
 - respiratoire (BPCO, insuffisance respiratoire chronique),
 - hépatique (insuffisance hépatocellulaire chronique, hépatopathie chronique notamment la cirrhose),
 - rénale (insuffisance rénale chronique préterminale ou terminale),
 - présence d'une autre néoplasie,
 - diabète.

3.2. Caractéristiques de l'hémopathie :

- Le type d'hémopathie : leucémie aigue myéloïde, leucémie aigue lymphoïde, lymphome malin non hodgkinien, lymphome malin hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique, myélome, autres (myélodysplasies chroniques type AREB, syndrome myéloprolifératif dont la leucémie myéloïde chronique).
- Le délai entre le diagnostic de l'hémopathie et l'entrée en réanimation (en jours, en mois ou en années)
- Le stade de l'hémopathie : trois stades ont été distingués :
 - 1 : la phase diagnostique et/ou de traitement initial : le traitement dit initial correspondant à la première chimiothérapie d'induction,
 - 2 : la phase de rémission complète ou une période de stabilité de l'hémopathie (sous traitement ou non),
 - 3 : les rechutes ou les progressions tumorales.

- Le délai par rapport à la dernière chimiothérapie en cas de chimiothérapie préalable.
- Un éventuel traitement par autogreffe de moelle osseuse a été recherché.

3.3. Caractéristiques à l'admission en réanimation :

- Le motif principal d'admission en réanimation : les motifs retenus sont un état de choc, une insuffisance respiratoire aigüe, une insuffisance rénale aigüe, un sepsis sévère, une défaillance neurologique, un syndrome hémorragique. Les définitions des défaillances d'organes sont basées sur les données de la littérature et certains scores comme le MODS ou LOD :

Défaillance respiratoire	PaO ₂ < 60 mmHg ou SpO ₂ <90% en air ambiant ou PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg
Défaillance circulatoire et état de choc	Hypotension artérielle systolique < 90 mm Hg (ou baisse de 40 mm Hg par rapport au chiffre tensionnel habituel) ou moyenne < 65 mm Hg (ou tension artérielle diastolique < 40mm Hg) associée à une hyperlactatémie > 2 mmol/L.
Défaillance neurologique	Encéphalopathie ou syndrome confusionnel se traduisant par la présence d'un score de Glasgow <14
Défaillance rénale	Oligurie <0,5 mL/kg, persistante pendant 3 heures malgré le remplissage vasculaire, ou créatininémie >177 µmol/L (20mg/L), ou élévation de la créatininémie >50% du chiffre de base
Sepsis sévère	SRIS + suspicion d'infection + au moins une dysfonction d'organe

- Score de gravité associant le score de SOFA à J1 et le score IGS II.
- Le score de Glasgow.
- La suspicion d'infection à l'admission (bactérienne, fongique ou virale) et le caractère documenté de cette infection.

- Certaines valeurs biologiques :
 - urée (g/L), créatinine (mg/L),
 - bilirubine (mg/L),
 - TQ (%), fibrinogène (g/L),
 - lactates artériels (mmoles/L),
 - nombre de globules blancs, de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes (/mm³),
 - rapport PaO₂/FiO₂,
 - valeur du pH artériel.
- La présence d'une neutropénie à l'admission, et ancienneté éventuelle.
- Une corticothérapie générale au moment de l'admission; durée.

3.4. Caractéristiques pendant le séjour en réanimation :

- Les différents traitements proposés aux patients ont été relevés :
 - Traitement des défaillances d'organes et durée :
 - Ventilation invasive et/ou non invasive,
 - Traitement par catécholamines,
 - Epuration extra-rénale,
 - Utilisation de monoxyde d'azote,
 - Monitoring invasif par cathéter de Swan Ganz.
 - Traitement spécifique de l'hémapathie : chimiothérapie ; traitement par facteur de croissance hématopoïétique.
 - D'autres thérapeutiques :
 - Corticothérapie par voie générale dans le cadre d'un SDRA, du traitement de l'hémapathie ou d'un bronchospasme.

- Hémi-succinate d'hydrocortisone comme traitement substitutif d'une insuffisance surrénalienne relative en rapport avec un état de choc septique ou d'une corticothérapie au long cours.
 - Traitement antibiotique ou traitement antifongique ; le caractère documenté ou non de l'infection a été recherché.
- Le score de SOFA à J3.
 - La durée de séjour en réanimation.
 - La survie en réanimation.

En cas de décès pendant le séjour, la cause a été précisée : état de choc réfractaire ou syndrome de défaillance multi viscéral ; hypoxémie réfractaire ; hémorragie ; limitation thérapeutique ; arrêt thérapeutique ; autre cause.

3.5. Devenir après la sortie de réanimation :

La survie des patients a été relevée à l'hôpital.

La date de sortie de l'hôpital (et donc la durée de séjour à l'hôpital) a été recherchée ainsi que la date des dernières nouvelles et éventuellement la date de décès.

4. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES.

L'analyse statistique des données a été réalisée en collaboration avec le Docteur LOOS AYAV, praticien hospitalier dans le service d'Epidémiologie et d'Evaluation clinique du CHU de Nancy, ainsi que le Docteur LUYT, praticien hospitalier dans le service de réanimation médicale de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris. Le logiciel EPIDATA, version 3.1 a été utilisé pour le recueil de données, et les logiciels SAS et STAT-VIEW pour les calculs statistiques.

Les résultats sont exprimés en moyenne et médiane pour les données quantitatives et en pourcentage pour les valeurs qualitatives.

La population a été séparée en 2 groupes selon l'évolution en réanimation (vivant/décédé) ; ces 2 groupes ont été comparés avec des tests t ou KHI 2 (respectivement pour les valeurs quantitatives et nominales).

Les facteurs associés à une mortalité en réanimation ont été recherchés en analyse univariée ($p < 0.2$).

Les variables associées à une mortalité en réanimation en analyse univariée ou les données associées à une surmortalité en réanimation retrouvées dans la littérature ont été intégrées à l'analyse multi variée, selon un modèle de régression logistique, afin d'estimer les odds ratio (OR) de mortalité en réanimation (une valeur de $p < 0,05$ est alors considérée comme seuil de significativité).

III.RESULTATS

1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS A L'ADMISSION EN REANIMATION.

1.1. Données générales démographiques :

Le tableau n°III.1 résume les principales caractéristiques démographiques des patients.

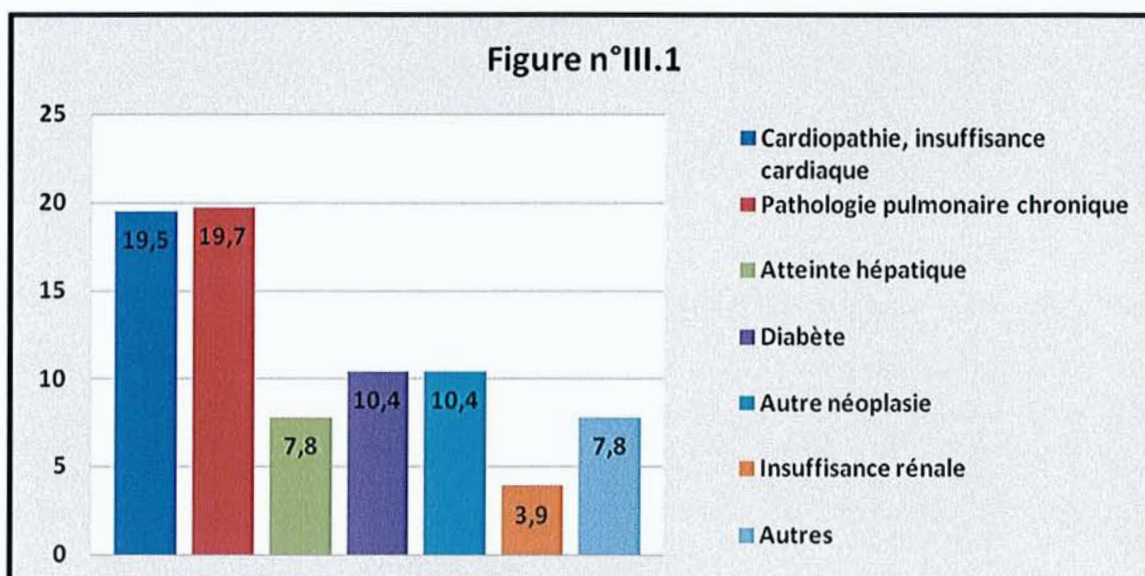
- **Nombre de patients** : du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2007, 77 patients ont été inclus dans l'étude ; 3 patients transférés prématurément du service dans les premières 24 heures ont été exclus.

- **Sexe et âge** : l'âge moyen des patients inclus est de 56 ans, la médiane de 58 ans, les âges extrêmes étant 21 et 78 ans.

Le sexe ratio de la population étudiée est de 1,7 (48 hommes pour 29 femmes).

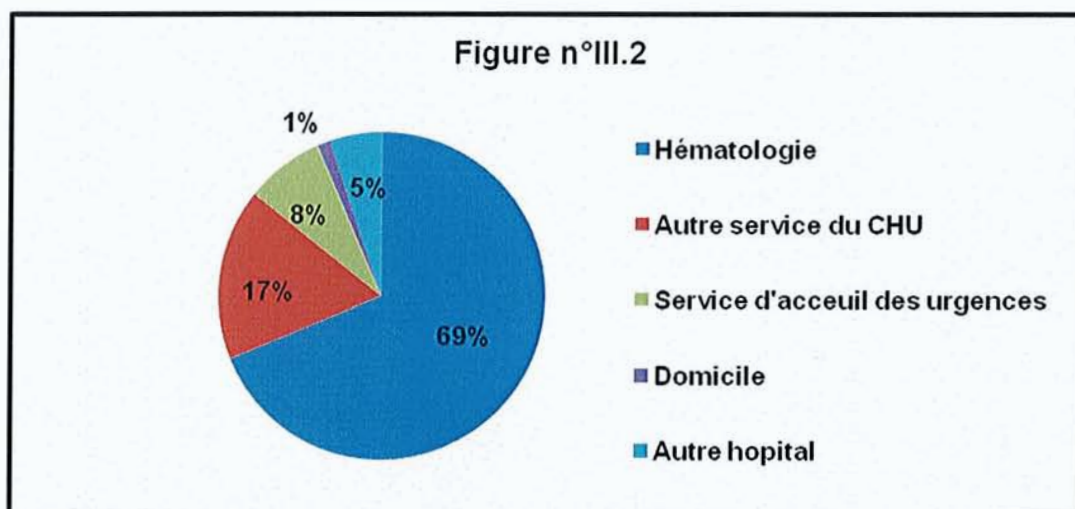
- **Comorbidités** : 34 patients (42%) ne présentaient aucune comorbidité à l'admission. 27 patients (27%) étaient porteurs d'une seule comorbidité et 16 (20,8%) d'au moins deux comorbidités (figure III.1).

A noter que 6 des patients (7,8%) présentaient une comorbidité « autre » : il s'agissait pour deux patients d'un accident vasculaire cérébral avec séquelles motrices invalidantes, d'une polyarthrite rhumatoïde évoluée, d'une maladie de Wegener, d'une amyotrophie spinale, d'un VIH au stade de SIDA.



1.2. Origine des patients :

66 des patients (85,7%) admis en réanimation provenaient du CHU ; la majorité d'entre eux étaient adressés par le service d'hématologie : (53 patients soit 68,8%). Pour le reste, 16,9% provenaient d'un autre service du CHU, 7,8% du service d'accueil des urgences, 5,2% d'un autre hôpital et 1,3% du domicile. La figure n°III.2 illustre l'origine des patients admis en réanimation durant l'étude.



		Patients	
		n=77	(%)
Sexe :			
▪ Hommes		48	(62,3%)
▪ Femmes		29	(37,7%)
Comorbidités :			
▪ Aucune		34	(42,2%)
▪ 1		27	(35,1%)
▪ ≥2		16	(20,8%)
○ Cardio-vasculaire		15	(19,5%)
○ Respiratoire		15	(19,7%)
○ Rénale		3	(3,9%)
○ Hépatique		6	(7,8%)
○ Diabète		8	(10,4%)
○ Néoplasie		8	(10,4%)
○ Autre		6	(7,8%)
Provenance :			
▪ Service d'hématologie		53	(68,8%)
▪ Autre service du CHU		13	(16,9%)
▪ Service d'accueil des urgences		6	(7,8%)
▪ Domicile		1	(1,3%)
▪ Autre hôpital		4	(5,2%)

Tableau n°III.1: principales caractéristiques démographiques des patients

1.3. Caractéristiques de l'hémopathie :

Les deux hémopathies les plus fréquentes sont les lymphomes malins non Hodgkiniens et la LAM, puisqu'elles représentent plus de 50% des hémopathies (respectivement 23 patients soit 29,9% et 21 patients soit 27,3%) (Figure III.3).

53, 2% de ces hémopathies sont au stade du diagnostic ou à la phase de traitement initial ; 19% des patients étant en rechute et 27, 3% ayant une hémopathie en rémission complète ou contrôlée sous traitement.

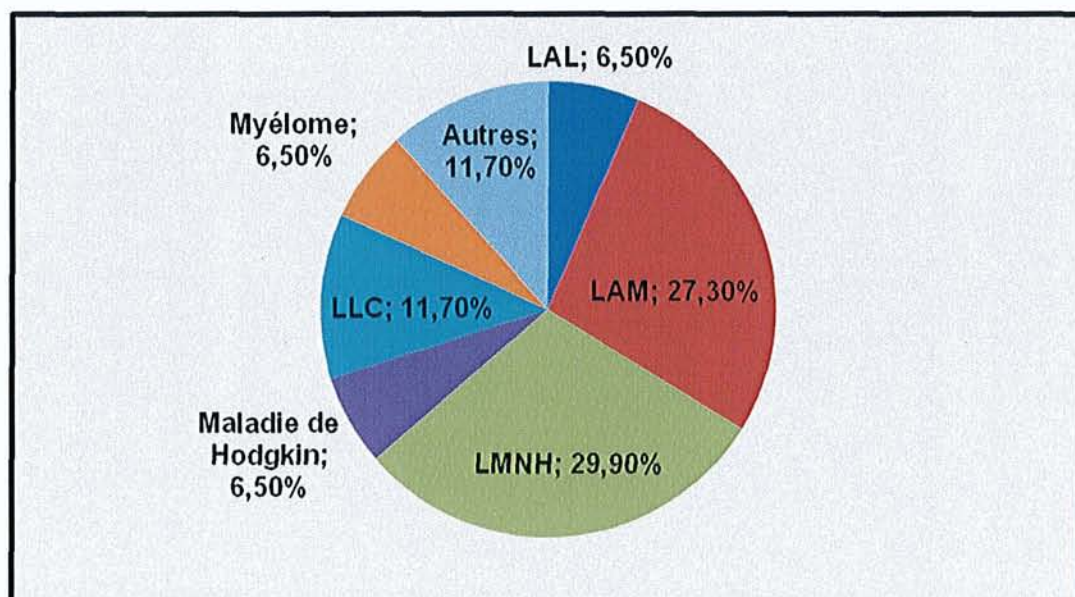


Figure III.3 : répartition des différentes hémopathies.

Le délai diagnostique moyen par rapport à l'admission en réanimation est de 580 jours, la médiane étant de 91,5 jours, et les extrêmes se situant entre 0 jours et 13 ans.

En ce qui concerne les traitements de ces hémopathies, 6 patients (7,8%) avaient bénéficié d'un traitement préalable par autogreffe. 49 patients (63,6%) avaient déjà été traité par chimiothérapie ; le délai moyen par rapport à la dernière cure était alors de 66,9 jours avec des valeurs extrêmes entre 0 jours et 5 ans.

17 patients (22,1%) bénéficiaient d'un traitement par corticoïdes à l'admission, la cause n'ayant pas été relevée pour chaque patient. La durée moyenne de traitement était de 28,3 jours. 9 patients étaient sous corticothérapie au long cours (soit 11,7%).

Les caractéristiques de l'hémopathie à l'admission sont détaillées dans le tableau n°III.2.

Patients	
	N=77 (%)
TYPE D'HEMOPATHIE	
▪ LAL	5 (6.5%)
▪ LAM	21 (27.3%)
▪ LMNH	23 (29.9%)
▪ LMH	5 (6.5%)
▪ LLC	9 (11.7%)
▪ Myélome	5 (6.5%)
▪ Autres (myélodysplasies, syndromes myéloprolifératifs)	9 (11,7%)
○ LMC	2 (2,6%)
STADE DE L'HEMOPATHIE	
▪ Diagnostic et/ou traitement initial	41 (53.2%)
▪ Rémission, stabilité	21 (27.3%)
▪ Rechute, progression	15 (19.5%)
Caractéristiques en rapport avec le traitement	
▪ Chimiothérapie antérieure	49 (63,6%)
▪ Autogreffe de moelle osseuse	6 (7,8%)
▪ Corticothérapie à l'admission	17 (22.1%)
○ Au long cours	9 (11,7%)

Tableau n°III.2 : caractéristiques de l'hémopathie à l'admission.

1.4. Caractéristiques des patients à l'admission.

1.4.1. Motif d'admission en réanimation. (figure III.4)

48 patients (62,3%) sont admis pour détresse respiratoire aigue.

Les autres motifs d'hospitalisation sont ensuite par ordre décroissant de fréquence : l'état de choc (19 patients soit 24,7%), le sepsis sévère (16 patients, soit 20,8%), l'insuffisance rénale aigue (14 patients soit 18,2%), la défaillance neurologique (5 patients soit 6,5%), le syndrome hémorragique (3 patients soit 3,9%). Un patient était admis pour un arrêt cardio-respiratoire.

Par ailleurs, 26 patients présentaient au moins deux motifs d'admission en réanimation (33,8%).

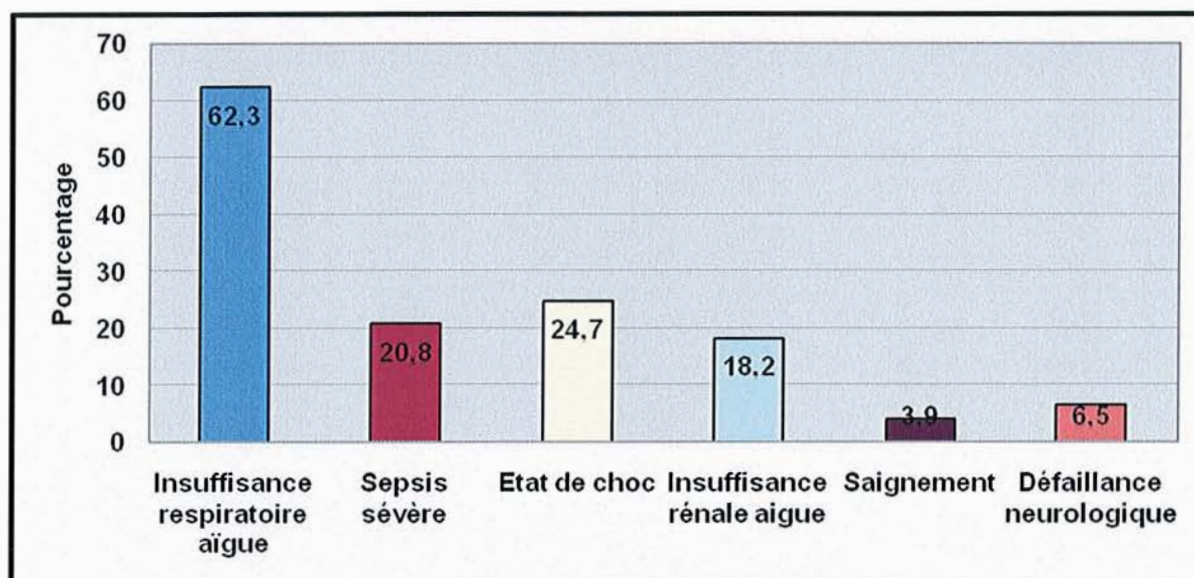


Figure III.4 : motifs d'admission en réanimation.

1.4.2. Neutropénie à l'admission.

24 patients (31,2%) des patients avaient une neutropénie inférieure à 1000 PNN/mm³ à l'admission, la durée moyenne étant de 14,6 jours (médiane à 8 jours). Cette neutropénie était le plus souvent profonde puisque 21 patients (27,3%) avaient des PNN inférieurs à 500/mm³ ; l'antériorité moyenne de la neutropénie étant alors de 15 jours (médiane à 13 jours).

1.4.3. Autres.

✓ Infection présumée à l'admission :

Une infection était suspectée et traitée dans 85,7% des cas à l'admission.

Seuls 15 patients (22,7%) avaient une infection prouvée par une documentation microbiologique.

Il s'agissait de :

- 6 infections fongiques : 4 aspergilloses invasives pulmonaires, 2 fungémies à *Candida tropicalis*.
- 9 infections bactériennes : 4 pneumopathies (*Streptocoque pneumoniae*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *B. catarralis* et *Legionella pneumophilia*), 2 bactériémies (une à *Pseudomonas Aeruginosa*, une à *Streptocoque viridans*), une infection urinaire à *E. coli*, une infection sur port-à-cath à *Staphylocoque epidermidis* et une endocardite à *Entérocoque Faecalis*.

✓ **Scores de gravités :**

L'IGS moyen et médian des patients admis en réanimation était de 52, avec des valeurs extrêmes à 10 et 94 ; le score de SOFA moyen et médian était de 8.

Le tableau n°III.3 résume les scores (IGS II, score de Glasgow, SOFA) et les différentes valeurs biologiques recueillies à l'admission.

		Moyenne	Médiane
VALEURS BIOLOGIQUES	Urée (g/L)	0,73	0,64
	Créatinine (mg/L)	18	12
	Bilirubine (mg/L)	27	10
	TQ (%)	58 .8	58
	Fibrinogène (g/L)	4.9	4.7
	Lactates artériels (mmol/L)	284.2	210
	pH artériel	7.4	7.4
	Nombre de globules blancs (/mm ³)	20628	6640
	Nombre de polynucléaires neutrophiles (/mm ³)	872	2060
	Nombre de lymphocytes (/mm ³)	875	450
	Rapport PaO2/FiO2	196.5	161
SCORES	IGS II	52	52
	SOFA J1	8.2	8
	Score de Glasgow	12.7	15

Tableau III.3 : scores de gravité et valeurs biologiques à l'admission.

2. CARACTERISTIQUES PENDANT LE SEJOUR

2.1. Traitement en réanimation.

2.1.1. Traitement spécifique de réanimation. (schéma n°III.5)

57 patients (74%) ont été intubés-ventilés, la durée moyenne de ventilation étant de 15,6 jours et la durée médiane de 9 jours. 26 patients ont bénéficié d'un traitement par ventilation non invasive (33,8%). A noter que seulement 7 patients ont été exclusivement traités par VNI, les 19 autres patients ayant bénéficié à la fois d'un traitement par ventilation invasive et non invasive ; plus de 90% des patients étaient intubés en raison d'un échec de la VNI.

Chez 22% des patients, un traitement vasodilatateur par monoxyde d'azote a été nécessaire, la raison étant systématiquement un tableau de SDRA.

50 patients ont eu besoin d'un traitement par catécholamines (soit 64,9%), pour une durée moyenne de 6,8 jours et une durée médiane de 4 jours. L'épuration extra-rénale a été nécessaire chez 41 patients (53,2%) : la durée moyenne de traitement était de 14 jours.

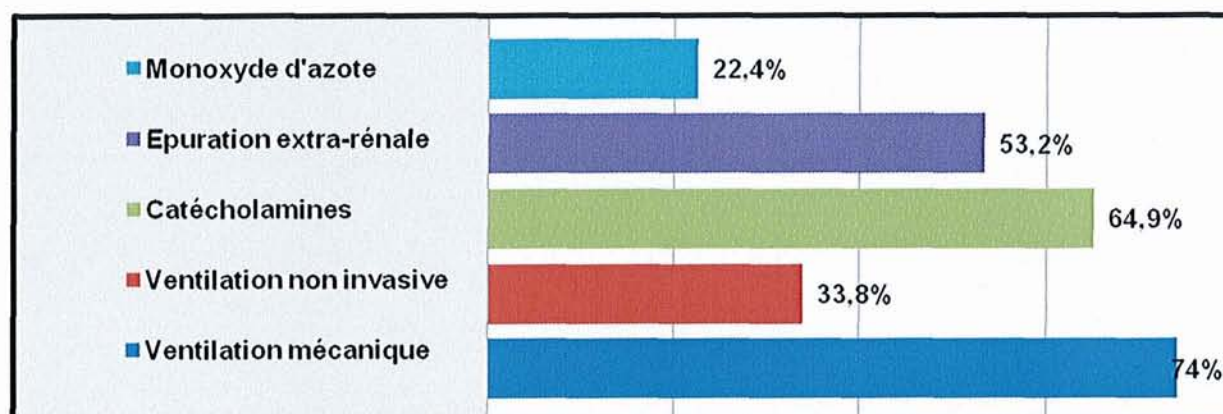


Schéma III.5: Thérapeutiques spécialisées de réanimation.

Dans 20,8% des cas, un cathétérisme droit par a été pratiqué.

36 patients (soit 46,8%) ont eu recours à 3 suppléances d'organes associant ventilation (invasive ou non invasive), catécholamines et épuration axtra-rénale. 15 patients (19,5%) ont bénéficié de deux suppléances d'organes, 17 patients (22,1%) ont nécessité une seule suppléance (tableau III.4). A noter que 9 patients (11,7%) n'ont eu besoin ni de support ventilatoire ni de traitement vasopresseur, ni de dialyse.

	Patients (%)
3 suppléances (ventilation, épuration extra-rénale, catécholamines)	36 (46,8%)
2 suppléances d'organes	15 (19,5%)
• Ventilation+catécholamines	12 (15,6%)
• Ventilation+épuration extra-rénale	3 (3,9%)
Une suppléance d'organe :	17 (22,1%)
• Ventilation :	13 (16,9%)
○ Mécanique seule	4 (5,2%)
○ Non invasive seule	6 (7,8%)
• Epuration extra-rénale	2 (2,6%)
• Catécholamines	2 (2,6%)

Tableau III.4 : différents supports de réanimation

2.1.2. Traitement de l'hémopathie.

23 patients (29,9%) ont bénéficié durant leur hospitalisation d'au moins une cure de chimiothérapie. 20 d'entre eux (26%) ont parallèlement reçu des facteurs de

croissance de type GCS-F, pendant 6 jours en moyenne, l'indication principale était de raccourcir la période d'aplasie post-chimiothérapie.

Dans le cadre d'une LAM 3 au stade de diagnostic, un patient a reçu un traitement de type VESANOIDE®.

2.1.3. Autres traitements.

73 patients (94,8%) ont reçu une antibiothérapie durant leur séjour ; l'infection a été documentée chez 36 patients soit dans 48,3% des cas. Par ailleurs, 58 patients (75,3%) ont été traités par des antifongiques, une infection fongique étant documentée chez 21 patients c'est-à-dire dans 36% des cas.

Une corticothérapie systémique a été utilisée chez 29 patients (37,7%), pour une durée moyenne de 8,1 jours ; les indications associaient essentiellement le traitement de SDRA réfractaires, d'un bronchospasme, ou une corticothérapie dans le cadre d'une chimiothérapie.

48 patients ont reçu de l'hémisuccinate d'hydrocortisone (62,3%), les causes étant variées : substitution dans le cadre d'une insuffisance surrénalienne vraie ou relative lors de l'état de choc septique ; substitution dans le cadre d'une corticothérapie au long cours. La durée moyenne de traitement était de 6 jours.

Enfin, deux patients ont bénéficié d'autres thérapeutiques : il s'agissait du traitement par facteur VII activé (NOVOSEVEN®) dans le cadre d'un choc hémorragique non maîtrisé et d'un traitement par immunoglobulines intraveineuses (TEGELINES®).

TYPE DE TRAITEMENT	PATIENTS		NOMBRE DE JOUR DE TRAITEMENT	
	Nombre	%	Moyenne	Médiane
Ventilation Mécanique	57	(74%)	15,6	9
• Exclusive	38			
Ventilation Non Invasive	26	(33,8%)	4,1	3,5
• Exclusive	7			
Catécholamines	50	(64,9%)	6,8	4
Epuration extra-rénale	41	(53,2%)	14,6	6
Autres				
• Cathétérisme cardiaque droit	16	(20,8%)	NR	NR
• Monoxyde d'azote	17	(22,4%)	NR	NR
Chimiothérapie	23	(29,9%)	NR	NR
Facteurs de croissance	20	(26%)	6	NR
Corticothérapie	29	(37,7%)	8,1	6
Hémisuccinate d'hydrocortisone	48	(62,3%)	6	5,5
Antibiothérapie	73	(94,8%)	NR	NR
Traitement antifongique	58	(75,3%)	NR	NR

NR : non renseigné

Tableau III.5 : traitement en réanimation.

2.2. Neutropénie durant le séjour.

43 patients (55,8%) avaient une neutropénie inférieure à 1000 PNN/mm³ et 37 patients (48%) étaient neutropéniques à moins de 500 PNN/mm³ ; les durées moyennes de neutropénie étaient respectivement de 10,2 et 9,5 jours.

2.3. Durée de séjour en réanimation et d'hospitalisation.

La durée moyenne de séjour en réanimation est de 16,2 jours, la médiane étant de 8 jours, le séjour minimum de moins de 24h et le séjour le plus long de 93 jours.

La durée de séjour moyenne à l'hôpital est par ailleurs de 30,9 jours (médiane à 27).

3. SURVIE.

3.1. Survie de la population globale.

3.1.1. Survie en réanimation.

42 patients sont sortis vivant de réanimation. Le taux de mortalité en réanimation est donc de 45,5%.

Les causes de décès sont illustrées sur la figure III.6. 19 patients sont décédés dans un contexte de choc réfractaire et de défaillance multi-viscérale, 5 patients d'hypoxémie, 2 patients d'hémorragie, 4 de limitation thérapeutique, 3 d'arrêt thérapeutique et 2 d'autre cause (un pneumothorax compressif et un arrêt cardiaque sur troubles du rythme non récupéré).

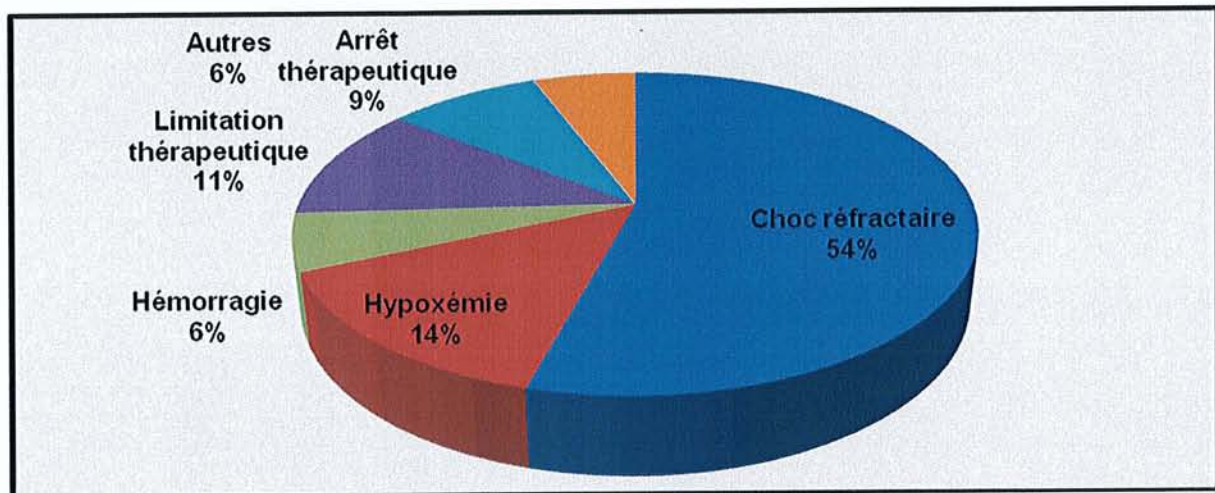


Figure III 6 : cause de décès des 35 patients.

3.1.2. Devenir après la réanimation.

33 des 42 patients étaient vivants à la sortie de leur hospitalisation : la survie des patients sortis de réanimation est alors de 80% (un patient a été perdu de vue). Le taux de mortalité à l'hôpital de la population initiale est de 57, 1%.

La mortalité à six mois est de 68%.

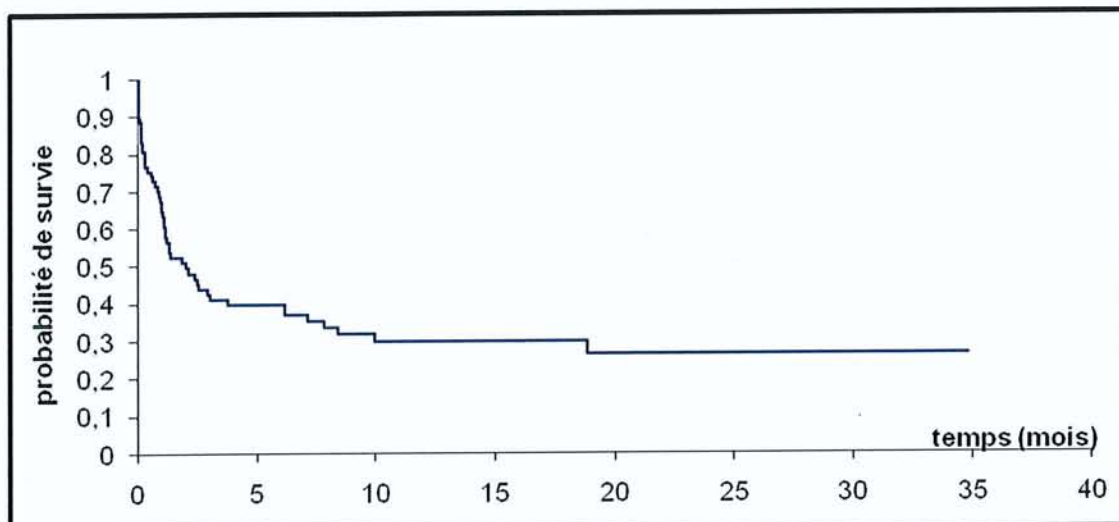


Figure III.7 : courbe de survie cumulée selon la méthode Kaplan Meier, J0 étant le jour d'admission en réanimation.

3.2. Descriptif de la survie à la sortie de réanimation.

		Etat a la sortie de réanimation			
		Population totale N=77 (%)	Décédés N=35 (%)	Vivants N=42 (%)	Test
CARACTERISTIQUES GENERALES	Sexe :				0,3027
	• Homme	48 (62,3%)	24 (68,6%)	24 (57,1%)	
	• Femme	29 (37,7%)	11 (31,4%)	18 (42,9%)	
	Age médian	58	58	57,5	0,6895
	Type d'hémopathie				0,4242
	• LAL	5 (6,5%)	1 (2,9%)	4 (9,5%)	
	• LAM	21 (27,3%)	11 (31,4%)	10 (23,8%)	
	• LMNH	23 (29,9%)	7 (20%)	16 (38,1%)	
	• Maladie de Hodgkin	5 (6,5%)	4 (11,4%)	1 (2,4%)	
	• LLC	9 (11,7%)	4 (11,4%)	5 (11,9%)	
ADMISSION	• LMC	2 (2,6%)	1 (2,9%)	1 (2,4%)	
	• Myélome	5 (6,5%)	2 (8,6%)	2 (4,8%)	
	Stade				0,1787
	• Rémission	21 (27,3%)	8 (22,9%)	13 (31%)	
	• Progression	15 (19,5%)	10 (28,6%)	5 (11,9%)	
	• Diagnostic, traitement initial	41 (53,2%)	17 (48,6%)	24 (57,1%)	
	Motif d'admission				
	• Détresse respiratoire aigüe	48 (62,3%)	21 (60%)	27 (64,3%)	0,6992
	• Insuffisance rénale aigüe	14 (18,2%)	7 (7%)	7 (16,7%)	0,7057
	• Sepsis sévère	16 (20,8%)	4 (11,4%)	12 (28,6%)	0,0649
EN REANIMATION	• Défaillance neurologique	5 (6,5%)	3 (8,6%)	2 (4,8%)	0,4994
	• Etat de choc	19 (24,7%)	15 (42,9%)	4 (9,5%)	0,0007
	Score IGS II médian	52	62	42,5	<0,0001
	SOFA J1	8	10	6	<0,0001
	SOFA J3	9	12,5	6	<0,0001
	Ventilation (mécanique et VNI)	64 (83,1%)	35 (100%)	29 (69%)	0,0003
	Catécholamines	50 (64,9%)	34 (97,1%)	16 (38,1%)	<0,0001
	Epuration extra-rénale	41 (53,2%)	29 (82,9%)	12 (28,6%)	<0,0001
	Nombre de suppléances				<0,0001
	• Aucune	9 (11,7%)	0	9 (21,4%)	
	• 1	17 (22,1%)	1 (2,9%)	16 (38,1%)	
	• 2	15 (19,5%)	5 (14,3%)	10 (23,8%)	
	• >2	36 (46,8%)	29 (82,9%)	7 (16,7%)	
	Chimiothérapie	23 (29,9%)	13 (37,1%)	10 (23,8%)	0,2031

Tableau III.6 : descriptif des patients en fonction de leur survie en réanimation.

4. FACTEURS PRONOSTIQUES DE MORTALITE EN REANIMATION.

4.1. Analyse univariée.

En analyse univariée, la neutropénie en réanimation, les scores de gravité (score IGS II ; SOFA à J1 et J3), l'admission pour état de choc, une hémopathie en progression ou en rechute et l'ensemble des suppléances d'organes (ventilation - odds ratio=2,8 et $p=0,0017$ - ; épuration extra rénale - odds ratio=12,5 et $p<0,0001$ - ; traitement par catécholamines- odds ratio=55,6 et $p=0,0002$ -) apparaissent comme des facteurs de surmortalité de réanimation :

Par contre, l'âge, le sexe, le type d'hémopathie sous-jacente, un traitement préalable par autogreffe, une neutropénie inférieure à 500/mm³ à l'entrée, l'admission pour détresse respiratoire ou un traitement par chimiothérapie en réanimation ne sont statistiquement pas corrélés à une mortalité en réanimation.

4.2. Analyse multivariée.

Pour l'analyse multivariée, les valeurs statistiquement associées à une mortalité en réanimation en analyse univariée ont été intégrées ($p<0,2$).

Ainsi, la nécessité de recourir à une épuration extra-rénale, un traitement par catécholamines pendant plus de 24 heures et un score de SOFA supérieur à 8 les premières 24 heures sont des facteurs indépendants de mortalité en réanimation.

Le tableau III.6 illustre les résultats de l'analyse univariée et multivariée.

	ANALYSE UNIVARIEE			ANALYSE MULTIVARIEE		
	OR*	IC 95%**	p	p	OR*	IC 95%**
Sexe	0,6	[0,2-1,6]	0,3			
Age	1	[0,9-1]	0,68			
Hémopathie			0,44			
• LAL	1	-				
• LAM	4,4	[0,4-45]				
• LMNH	1,96	[0,2-18,5]				
• Maladie de Hodgkin	15,8	[0,7-333]				
• LLC	3,2	[0,2-41,7]				
• LMC	4	[0,1-142]				
• Myélome	6	[0,4-10]				
Autogreffe de moelle osseuse	2,6	[0,4-14,9]	0,29			
Stade de l'hémopathie			0,1769			
• rémission	1	-			1	-
• progression	3,2			0,1	9,6	[0,6-144,9]
• diagnostic	1,2			0,9	1,14	[0,14-9,2]
Motif d'admission :						
• détresse respiratoire	0,8	[0,3-2,1]	0,7			
• choc	7,1	[2,1-24,3]	0,0006			
Neutropénie à l'admission <500/mm3	1,2	[0,5-3]	0,727			
Neutropénie en réanimation <500/mm3	2,1	[0,8-5,3]	0,114	0,44	1,7	[0,4-6,8]
Chimiothérapie en réanimation	1,9	[0,7-5]	0,206			
Catécholamines	55,6	[6,9-500]	0,0002	0,017	16,1	[1,6-166]
Ventilation mécanique	2,8	[3,5-250]	0,017	0,21	5,6	[0,4-83,4]
Epuration extra-rénale	12,5	[4-37]	<0,0001	0,03	5,5	[1,2-35,7]
SOFA J1	1,4	[1,2-1,6]	0,0001			
• supérieur à 8	6,8	[2,4-18,5]	0,0002	0,029	4,9	[1,2-20]
SOFA J3	1,4	[1,2-1,7]	<0,0001	0,17	1,2	[0,9-1,5]
IGS II	1,1	[1-1,1]	<0,0001			
• Supérieur à 52	5,6	[2,1-14,9]	0,006	0,67	0,7	[0,1-3,8]

*OR : odds ratio

**IC 95% : intervalle de confiance à 95% de l'odds ratio

Tableau III.7 : facteurs pronostiques de décès en réanimation : analyse univariée et multivariée.

IV.DISCUSSION

1. COMPARAISON DES RESULTATS AVEC LA LITTERATAURE.

1.1. Caractéristiques de la population.

Les patients inclus dans notre étude sont globalement comparables aux populations décrites dans la littérature en termes de caractéristiques démographiques, de motif d'admission et de prise en charge spécifique en réanimation.

Concernant les caractéristiques démographiques, il s'agit de patients jeunes (âge moyen à 56 ans), de sexe masculin (sexe ratio homme/femme à 1,7) ; les deux hémopathies les plus fréquemment rencontrées sont les LAM et les LMNH [33, 39, 40, 42, 43, 53]. Les motifs d'admission sont superposables à ceux habituellement retrouvés, l'insuffisance respiratoire aigue étant le motif le plus fréquent d'admission (62,3% des patients).

La gravité des patients à l'admission reflétée par les scores IGS II et le score de SOFA est également comparable aux populations décrites : cette étude retrouve un IGS II médian 52 et un SOFA médian à 8 ; les valeurs extrêmes d'IGS dans la littérature se situent entre 54 dans l'étude de Massion en 2002 [24, 40] et 63 dans l'étude de Blot en 1997 [31].

74% des patients dans notre travail ont nécessité une ventilation mécanique, ce qui est conforme aux données de la littérature [31, 33, 42]. La durée médiane de ventilation invasive est de 9 jours ; elle est plutôt plus longue que celles habituellement retrouvées (1 jour [41] à 8,9 jours [30]).

La durée médiane de séjour en réanimation de 8 jours est comparable à celles décrites dans les différentes études, les médianes étant comprise entre 4 et 12 jours [31, 39, 40, 42, 43].

Le recours à un traitement vasopresseur (64% des patients) est supérieur dans cette étude aux valeurs habituellement décrites (44 à 54%) [39, 40, 42, 52, 53]. D'autre part, plus de 50% des patients hospitalisés ont eu recours à une épuration extra-rénale, ce qui est très nettement supérieur aux pourcentages retrouvés dans la littérature, à savoir 8 à 27% [30, 31, 39, 40, 42, 43] : le changement d'équipe médicale entre 2005 et 2007 peut expliquer partiellement ces valeurs élevées, le recours à une épuration précoce étant quasiment systématique avant 2006.

1.2. Survie de la population :

Les taux de mortalité en réanimation et à l'hôpital sont respectivement de 45,5% et 57,1%, ce qui est comparable aux survies retrouvées dans la littérature récente [40-43, 45, 46, 57] ; dans l'étude rétrospective de CHERIF publiée en 2007 et excluant les patients allogreffés, la mortalité est inférieure à celle de notre étude [38], le taux de mortalité en réanimation n'étant que de 30% : le faible nombre de patients ventilé (38%) peut en partie expliquer cette différence.

La mortalité de 68% à six mois est également en accord avec les données de la littérature, la mortalité variant entre 61,8% et 75% [37, 38, 40-43, 56].

1.3. Facteurs pronostiques de mortalité en réanimation.

En analyse univariée, la neutropénie en réanimation, les scores de gravité (score IGS II et le SOFA à J1 et J3), l'admission pour état de choc et l'ensemble des suppléances d'organes (catécholamines, ventilation mécanique, épuration extra-rénale) apparaissent comme des facteurs de surmortalité en réanimation dans ce travail. En analyse multivariée, seuls l'épuration extra-rénale, un traitement par catécholamines pendant plus de 24 heures et le score de SOFA à l'admission sont des facteurs indépendants de mortalité en réanimation.

Ces résultats sont concordants avec ceux des études récemment publiées : ainsi, l'utilisation de catécholamines [42, 52], le recours à une épuration extra-rénale [40, 56], le nombre de défaillances d'organes [30, 31, 33, 38, 40, 57] ou les scores de gravité à l'admission [43, 44, 58] sont des facteurs indépendants de mortalité retrouvé dans différents travaux.

Dans notre étude, la ventilation mécanique n'est pas corrélée à une surmortalité en réanimation alors qu'il s'agit d'un des facteurs pronostiques de mortalité à court et moyen terme le plus retrouvé dans la littérature. [30, 41-43, 52, 57]. Le faible effectif de notre travail ainsi que le fait que plus de 70% des patients soient ventilés peut expliquer que la ventilation ne soit pas retrouvée comme un facteur pronostique à court terme en analyse multivariée.

Conformément aux données retrouvées dans les études récentes, les caractéristiques démographiques (âge, sexe), le type d'hémopathie sous-jacente et son stade, un traitement par autogreffe, ou la neutropénie, ne sont statistiquement pas corrélés à une surmortalité en réanimation.

2. LIMITES DE L'ETUDE.

Cette étude a certaines limites qu'il faut souligner.

Il s'agit tout d'abord d'un travail rétrospectif à l'origine d'une perte d'informations dans le recueil de données.

Le caractère mono centrique de l'étude et le fait que l'équipe médicale de réanimation ait changé entre 2005 et 2007 a probablement influé sur les indications d'admission ou de non admission en réanimation et sur la prise en charge spécifique des patients : l'épuration extra-rénale était ainsi quasiment systématique en cas de sepsis sévère ou d'état de choc, expliquant probablement les différences observées dans cette étude comparativement aux données de la littérature.

Le faible effectif de l'échantillon ($n=77$) rend l'étude peu puissante et limite l'analyse statistique en termes d'analyse uni ou multivariée à la recherche de facteur de mauvais pronostic, pouvant expliquer que la ventilation mécanique ne soit pas retrouvée comme un facteur indépendant de mortalité en réanimation.

Enfin, le recul pour les patients inclus en 2007 est court, limitant le suivi à plus long terme : la survie à long terme et la recherche de facteurs pronostiques sur la survie à long terme n'a pas été possible.

V.CONCLUSION

Les patients d'onco-hématologie, du fait de leur pathologie et des différentes thérapeutiques engagées, présentent fréquemment des complications graves, mettant en jeu leur pronostic vital et nécessitant leur transfert en réanimation.

Cette étude mono centrique et rétrospective portant sur 77 patients non allogreffés met en évidence des taux de mortalité à court et moyen terme comparables aux données récentes de la littérature. La survie des patients porteurs d'une hémopathie maligne est meilleure qu'il y a une vingtaine d'années et la mortalité tend à se rapprocher de celle des patients sans néoplasie sous-jacente, probablement à la faveur de progrès thérapeutiques dans le domaine oncologique mais aussi en termes de prise en charge réanimatoire (antibiothérapie précoce, étude de Rivers, essor de la ventilation non invasive).

Le recours à un traitement par catécholamines, à une épuration extra-rénale et un score de SOFA supérieur à 8 le premier jour sont statistiquement des facteurs corrélés avec la survenue du décès en réanimation.

L'amélioration de la survie des patients d'onco-hématologie limite la controverse quant à leur admission en réanimation. Cependant, l'indication de la poursuite des traitements invasifs initialement entrepris peut être rediscutée au cours du séjour, au cas par cas, notamment chez des patients présentant de multiples défaillances d'organes pour lesquels le pronostic reste très sombre.

VI. ANNEXES

ANNEXE 1 : HEMOPATHIES MYELOÏDES selon l'OMS 1999

• Syndromes myéloprolifératifs :	• Leucémie myéloïde chronique • Splénomégalie myéloïde • Malade de Vaquez • Thrombocyémie essentielle • Leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles • Syndrome hyper-éosinophilique
• Syndromes myélodysplasiques/ myéloprolifératifs	• Leucémie myélomonocytaire chronique • Leucémie myélomonocytaire juvénile • Leucémie myéloïde chronique atypique
• Syndrome myélodysplasiques	• Anémies réfractaires sidéroblastiques • Anémies réfractaires • Anémies réfractaires avec excès de blastes
• Leucémies aiguës myéloïdes	LAM1, 2...

ANNEXE 2 : HEMOPATHIES LYMPHOIDES

Maladie de Hodgkin	
Hémopathies lymphoïdes B	• A précurseurs B : ○ Leucémie aigue lymphoïde B ○ Lymphome lymphoblastique • A cellules B matures : ○ Leucémie lymphoïde chronique ○ Leucémie pro-myélocytaire B ○ Leucémie à tri-leucocytes ○ Myélome/plasmocytome ○ Lymphome non Hodgkinien ○ Lymphome de la zone marginale splénique
Hémopathies lymphoïdes T	• A précurseurs T : leucémie aigue lymphoïde T • A cellules matures T : ○ Lymphomes non Hodgkinien T (anaplasique, périphériques, ...) ○ Leucémie pro-myélocytaire T ○ Leucémie à cellules NK ○ Syndrome de Sezary ○ Leucémies à cellules T en grains

B-Cell neoplasms

Precursor B-cell neoplasm

Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma (precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia)

Mature (peripheral) B-cell neoplasms*

B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

B-cell prolymphocytic leukemia

Lymphoplasmacytic lymphoma

Splenic marginal zone B-cell lymphoma (+/- villous lymphocytes)

Hairy cell leukemia

Plasma cell myeloma/plasmacytoma

Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type

Nodal marginal zone B-cell lymphoma (+/- monocytoid B cells)

Follicular lymphoma

Mantle-cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma

Mediastinal large B-cell lymphoma

Primary effusion lymphoma

Burkitt's lymphoma/Burkitt cell leukemia

T-cell and NK-cell neoplasms

Precursor T-cell neoplasm

Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia (precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia)

Mature (peripheral) T-cell neoplasms*

T-cell prolymphocytic leukemia

T-cell granular lymphocytic leukemia

Aggressive NK-cell leukemia

Adult T-cell lymphoma/leukemia (HTLV1 +)

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

Enteropathy-type T-cell lymphoma

Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Mycosis fungoides/Sezary syndrome

Anaplastic large-cell lymphoma, T/null cell, primary cutaneous type

Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise characterized

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma

Anaplastic large-cell lymphoma, T/null cell, primary systemic type

Annexe 1 : classification OMS des LMNH

VII.BIBLIOGRAPHIE

1. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. World health organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting-airlie house, virginia, november 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849.
2. Bernard J. LJ, Varet B., Clauvel JP., Rain JD., Sultan Y. Hématologie. Paris; 1998.
3. Hillman RS, Ault KA, Rinder HM. Hématologie en pratique clinique. Guide de diagnostic et de traitement.: Médecine-sciences FLAMMARION; 2005.
4. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1535-1548.
5. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:1051-1062.
6. Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: A period analysis. *Lancet* 2002;360:1131-1135.
7. Harris NL. Hodgkin's lymphomas: Classification, diagnosis, and grading. *Semin Hematol* 1999;36:220-232.
8. Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, Fisher RI, Cabanillas F, Cavalli F, Nadler LM, De Vita VT, Lister TA, Armitage JO. Lymphoma classification--the gap between biology and clinical management is closing. *Blood* 1996;88:4085-4089.
9. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1995;333:1052-1057.
10. Shanafelt TD, Geyer SM, Kay NE. Prognosis at diagnosis: Integrating molecular biologic insights into clinical practice for patients with cll. *Blood* 2004;103:1202-1210.
11. Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997;336:1657-1664.

12. Garcia-Manero G, Faderl S, O'Brien S, Cortes J, Talpaz M, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: A review and update of therapeutic strategies. *Cancer* 2003;98:437-457.
13. Nimer SD. Myelodysplastic syndromes. *Blood* 2008;111:4841-4851.
14. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999;341:893-900.
15. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996;77:791-798.
16. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005;103:1103-1113.
17. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: Epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005;40 Suppl 4:S240-245.
18. Borg C, Ray-Coquard I, Philip I, Clapisson G, Bendriss-Vermare N, Menetrier-Caux C, Sebban C, Biron P, Blay JY. Cd4 lymphopenia as a risk factor for febrile neutropenia and early death after cytotoxic chemotherapy in adult patients with cancer. *Cancer* 2004;101:2675-2680.
19. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003;23:460-464.
20. Kreisman H, Wolkove N. Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. *Semin Oncol* 1992;19:508-520.
21. De Botton S, Dombret H, Sanz M, Miguel JS, Caillot D, Zittoun R, Gardembas M, Stamatoulas A, Conde E, Guerci A, et al. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The european apl group. *Blood* 1998;92:2712-2718.

22. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, Durand JB, Gibbs H, Zafarmand AA, Ewer MS. Cardiovascular complications of cancer therapy: Diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109:3122-3131.
23. Quinn JA, DeAngelis LM. Neurologic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27:311-321.
24. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001;28:3-8.
25. Zojer N, Ludwig H. Hematological emergencies. *Ann Oncol* 2007;18 Suppl 1:i45-i48.
26. Kwaan HC, Bongu A. The hyperviscosity syndromes. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:199-208.
27. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care* 2006;10:222.
28. Karras A, Hermine O. [hemophagocytic syndrome]. *Rev Med Interne* 2002;23:768-778.
29. Gordon AC, Oakervee HE, Kaya B, Thomas JM, Barnett MJ, Rohatiner AZ, Lister TA, Cavenagh JD, Hinds CJ. 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;60:340-347.
30. Brunet F, Lanore JJ, Dhainaut JF, Dreyfus F, Vaxelaire JF, Nouria S, Giraud T, Armaganidis A, Monsallier JF. Is intensive care justified for patients with haematological malignancies? *Intensive Care Med* 1990;16:291-297.
31. Blot F, Guiguet M, Nitenberg G, Leclercq B, Gachot B, Escudier B. Prognostic factors for neutropenic patients in an intensive care unit: Respective roles of underlying malignancies and acute organ failures. *Eur J Cancer* 1997;33:1031-1037.

32. Lloyd-Thomas AR, Dhaliwal HS, Lister TA, Hinds CJ. Intensive therapy for life-threatening medical complications of haematological malignancy. *Intensive Care Med* 1986;12:317-324.
33. Lloyd-Thomas AR, Wright I, Lister TA, Hinds CJ. Prognosis of patients receiving intensive care for lifethreatening medical complications of haematological malignancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:1025-1029.
34. Estopa R, Torres Marti A, Kastanos N, Rives A, Agusti-Vidal A, Rozman C. Acute respiratory failure in severe hematologic disorders. *Crit Care Med* 1984;12:26-28.
35. Carlon GC. Admitting cancer patients to the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1988;4:183-191.
36. Schapira DV, Studnicki J, Bradham DD, Wolff P, Jarrett A. Intensive care, survival, and expense of treating critically ill cancer patients. *Jama* 1993;269:783-786.
37. Benoit DD, Depuydt PO, Vandewoude KH, Offner FC, Boterberg T, De Cock CA, Noens LA, Janssens AM, Decruyenaere JM. Outcome in severely ill patients with hematological malignancies who received intravenous chemotherapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2006;32:93-99.
38. Cherif H, Martling CR, Hansen J, Kalin M, Bjorkholm 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;15:1393-1398.
39. Evison J, Rickenbacher P, Ritz R, Gratwohl A, Haberthur C, Elsasser S, Passweg JR. Intensive care unit admission in patients with haematological disease: Incidence, outcome and prognostic factors. *Swiss Med Wkly* 2001;131:681-686.
40. Massion PB, Dive AM, Doyen C, Bulpa P, Jamart J, Bosly A, Installe E. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2002;30:2260-2270.

41. Azoulay E, Thiery G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, Yang K, Meignin V, Cioldi M, Le Gall JR, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:360-370.
42. 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;31:104-112.
43. Kroschinsky F, Weise M, Illmer T, Haenel M, Bornhaeuser M, Hoeffken G, Ehninger G, Schuler U. Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med* 2002;28:1294-1300.
44. Larche J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, Darmon M, Le Gall JR, Schlemmer B. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003;29:1688-1695.
45. Silfvast T, Pettila V, Ihalainen A, Elonen E. Multiple organ failure and outcome of critically ill patients with haematological malignancy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:301-306.
46. Staudinger T, Stoiser B, Mullner M, Locker GJ, Laczika K, Knapp S, Burgmann H, Wilfing A, Kofler J, Thalhammer F, et al. Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:1322-1328.
47. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Task force of the american college of critical care medicine, society of critical care medicine. *Crit Care Med* 1999;27:633-638.
48. Azoulay E, Moreau D, Alberti C, Leleu G, Adrie C, Barboteu M, Cottu P, Levy V, Le Gall JR, Schlemmer B. Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med* 2000;26:1817-1823.

49. Owczuk R, Wujtewicz MA, 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;13:332-338.
50. Azoulay E, Afessa B. The intensive care support of patients with malignancy: Do everything that can be done. *Intensive Care Med* 2006;32:3-5.
51. Darmon M, Azoulay E, Alberti C, Fieux F, Moreau D, Le Gall JR, Schlemmer B. Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. *Intensive Care Med* 2002;28:1775-1780.
52. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, Leleu G, Moreau D, Recher C, Chevret S, Le Gall JR, Brochard L, Schlemmer B. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: Impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 2001;29:519-525.
53. Depuydt PO, Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Outcome in noninvasively and invasively ventilated hematologic patients with acute respiratory failure. *Chest* 2004;126:1299-1306.
54. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;344:481-487.
55. Benoit DD, Hoste EA, Depuydt PO, Offner FC, Lameire NH, Vandewoude KH, Dhondt AW, Noens LA, Decruyenaere JM. Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: Comparison between patients with and those without haematological malignancies. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:552-558.
56. Thiery G, Azoulay E, Darmon M, Cioldi M, De Miranda S, Levy V, Fieux F, Moreau D, Le Gall JR, Schlemmer B. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: A hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol* 2005;23:4406-4413.

57. Kress JP, Christenson J, Pohlman AS, Linkin DR, Hall JB. Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1957-1961.
58. Guiguet M, Blot F, Escudier B, Antoun S, Leclercq B, Nitenberg G. Severity-of-illness scores for neutropenic cancer patients in an intensive care unit: Which is the best predictor? Do multiple assessment times improve the predictive value? *Crit Care Med* 1998;26:488-493.
59. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the sofa score to predict outcome in critically ill patients. *Jama* 2001;286:1754-1758.

VU

NANCY, le 25 août 2008

Le Président de Thèse

Professeur B. LEVY

NANCY, le 30 septembre 2008

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 07 octobre 2008

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE :

Les patients d'onco-hématologie sont exposés à de nombreuses complications vitales en rapport avec leur hémopathie et les thérapeutiques engagées pour les soigner, pouvant nécessiter une prise en charge en réanimation.

Dans notre étude rétrospective, nous nous sommes intéressés à 77 patients porteurs d'une hémopathie maligne, allogreffés exclus, hospitalisés dans le service de réanimation médicale du CHU de Nancy-Brabois du 1er janvier 2005 au 31 juillet 2007.

Il s'agissait pour la majorité d'hommes jeunes provenant du service d'hématologie ; les deux hémopathies les plus fréquentes étaient le lymphome malin non Hodgkinien et la leucémie aigue myéloblastique ; dans plus de la moitié des cas, l'hémopathie était en cours de diagnostic ou de traitement d'induction. 62% des patients étaient admis pour détresse respiratoire aigue, avec un score IGS II médian à 52 et un score de SOFA médian à 8. 74% des patients bénéficiaient d'une ventilation mécanique et 46,8% ont nécessité plus de 2 suppléances d'organes. La durée médiane d'hospitalisation en réanimation était de 8 jours, pour une mortalité de 45,5%. La mortalité à l'hôpital était de 57%, celle à 6 mois de 68%. Un traitement par catécholamines, une épuration extra-rénale et un SOFA supérieur à 8 à J1 sont des facteurs indépendants de mortalité en réanimation. Ces résultats sont en accord avec les données récentes de la littérature.

Les progrès en termes de traitement oncologique et des défaillances d'organes ont amélioré le pronostic des patients d'onco-hématologie, limitant la controverse quant à leur admission en réanimation.

TITRE EN ANGLAIS: epidemiology and outcomes of haematological malignancies admitted in the intensive care unit : a retrospective study.

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2008

Mots clés : hémopathie maligne ; réanimation ; caractéristiques épidémiologiques ; survie ; pronostic

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

9, avenue de la forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
