

Caractéristiques et devenir des patients atteints de leucémies aiguës myéloïdes admis en réanimation à la phase inaugurale au CHU de Toulouse

M. Picard ⁽¹⁾, E. Yon ⁽²⁾, E. Bérard ⁽²⁾, S. Bertoli ⁽³⁾, S. Tavitian ⁽³⁾, B. Riu ⁽¹⁾,
F. Huguet ⁽³⁾, J. Ruiz ⁽¹⁾, C. Récher ⁽³⁾, S. Silva Sifontes ⁽¹⁾

(1) Services de Réanimation Purpan / IUCT, CHU Toulouse

(2) Service d'Epidémiologie, CHU Toulouse

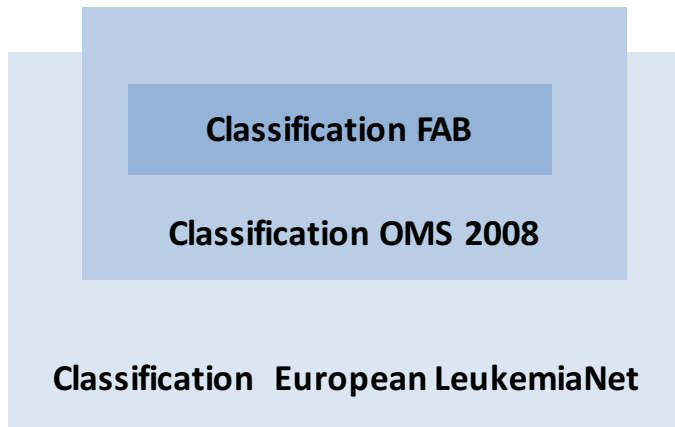
(3) Service d'Hématologie, IUCT, CHU Toulouse

Mémoire de DESC Réanimation médicale
Bordeaux, 23/03/2016

Introduction - Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)

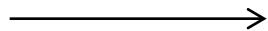
CLINIQUE
Insuffisance médullaire
Prolifération tumorale

BIOLOGIE
Cytologie/Cytochimie
Cytogénétique/FISH
Biologie moléculaire

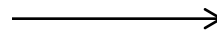


PNN > 1 G/L
Plq > 100 G/L
< 5% blastes moelle

INDUCTION « 3+7 »
Anthracycline (Dnr/Ida)
+
Aracytine

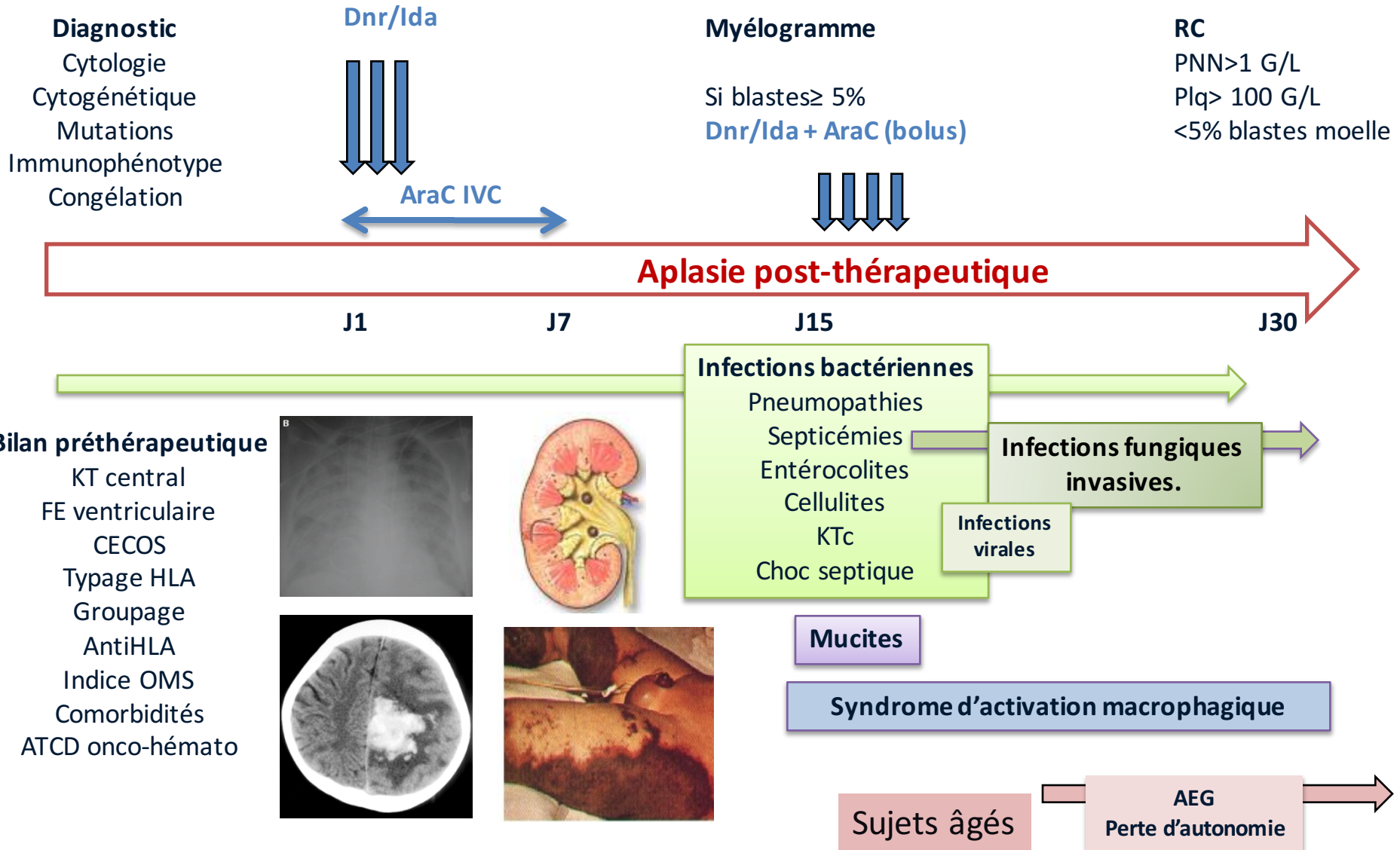


RC

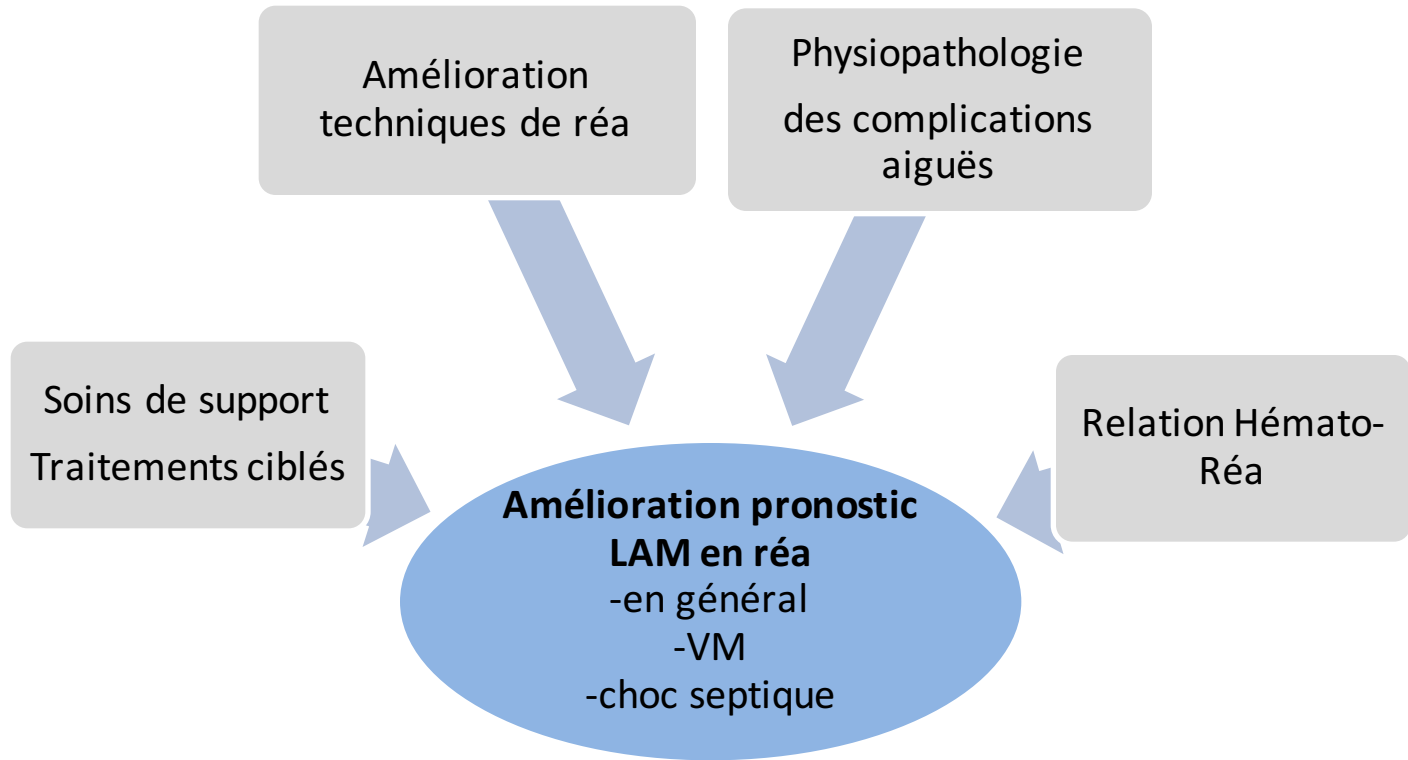


CONSOLIDATION
Chimiothérapie
Allogreffe
Autogreffe
ENTRETIEN

Introduction - L'induction en pratique



Introduction - LAM et Réanimation



...mais populations hétérogènes, à des stades divers de traitement...

Objectifs de l'étude

Description des patients atteints de LAM admis en réanimation

Facteurs prédictifs d'admission en réanimation

Analyses de survie des patients admis en réanimation

Objectif principal: survie à 1 mois de l'admission en réanimation

Objectifs secondaires:

-survie à 7 jours du début de la chimiothérapie

-survie globale

Patients & Méthodes

Population

Rétrospective, CHU Toulouse
01/01/2000 - 31/12/2013

Diagnostic LAM, non promyélocytaire
Chimiothérapie intensive

Admission en réanimation
Groupe contrôle LAM non réa

Date de point: 11/04/2014

Statistiques

Dr Emilie Bérard, Edwige Yon

Logiciel Stata version 11.2

Tests du Chi²/de Fisher

Tests de Student/de Mann-Whitney

Kaplan-Meier, tests du log-rank

Score de Propension

Résultats - Caractéristiques générales de la population

898 LAM CTI
CHU Toulouse
2000-2013

807 LAM
PAS REA

91 LAM
REA

Facteurs	LAM réa n=91
Sexe H/F, n (%)	54/47 (59.3/40.7)
Age médian	62.5 (17.2-75.6)
Age calculé (années), n (%)	
≤ 60 ans	40 (44.0)
> 60 ans	51 (56.0)
Score ECOG, n (%)	
0-1-2	45 (76.3)
3-4	14 (23.7)
Score de Charlson modifié, n (%)	
0-1	25 (32.9)
≥ 1	11 (14.5)
Non applicable (< 60 ans)	40 (52.6)
LAM de novo, n (%)	
Oui	69 (78.4)
Non	19 (21.6)
Classification FAB, n (%)	
4-5	40 (46.5)
Non 4-5	46 (53.5)
Syndrome tumoral, n (%)	
Oui	22 (36.1)
Non	39 (63.9)

Facteurs	LAM réa n=91
Hyperleucocytose > 50 G/L, n (%)	
< 50	60 (66.7)
≥ 50	30 (33.3)
Hyperleucocytose > 100 G/L, n (%)	
< 100	68 (75.6)
≥ 100	22 (24.4)
PNN (G/L), n (%)	
< 0.5	23 (27.7)
≥ 0.5	60 (72.3)
Classification ELN, n (%)	
Favorable	16 (18.4)
Intermédiaire-I	22 (25.3)
Intermédiaire-II	24 (27.6)
Défavorable	25 (28.7)

Résultats - Facteurs prédictifs d'admission en réanimation (UNIVARIE)

Au moment du diagnostic de LAM, les facteurs prédictifs d'admission en réanimation, en analyse univariée, sont:

-des critères liés au patient :

âge > 60 ans, un indice de performance 3-4

-des critères liés au métabolisme:

↑ créatinine $\geq 1.5N$, ↑ LDH, ↑ ferritine, ↓ albumine

-des critères liés à l'agressivité de la LAM:

LAM 4-5, Sd de leucostase, GB ≥ 50 , ↓ plaquettes, ↓ fibrinogène, Hydroxyurée

-une infection documentée au diagnostic

Pendant l'induction, la présence de complications significatives

(infections bactériennes, fongiques, hémorragie grade 3-4, SALH)

est également un facteur prédictif d'admission en réanimation en analyse univariée.

Résultats - Facteurs prédictifs d'admission en réanimation (MULTIVARIE)

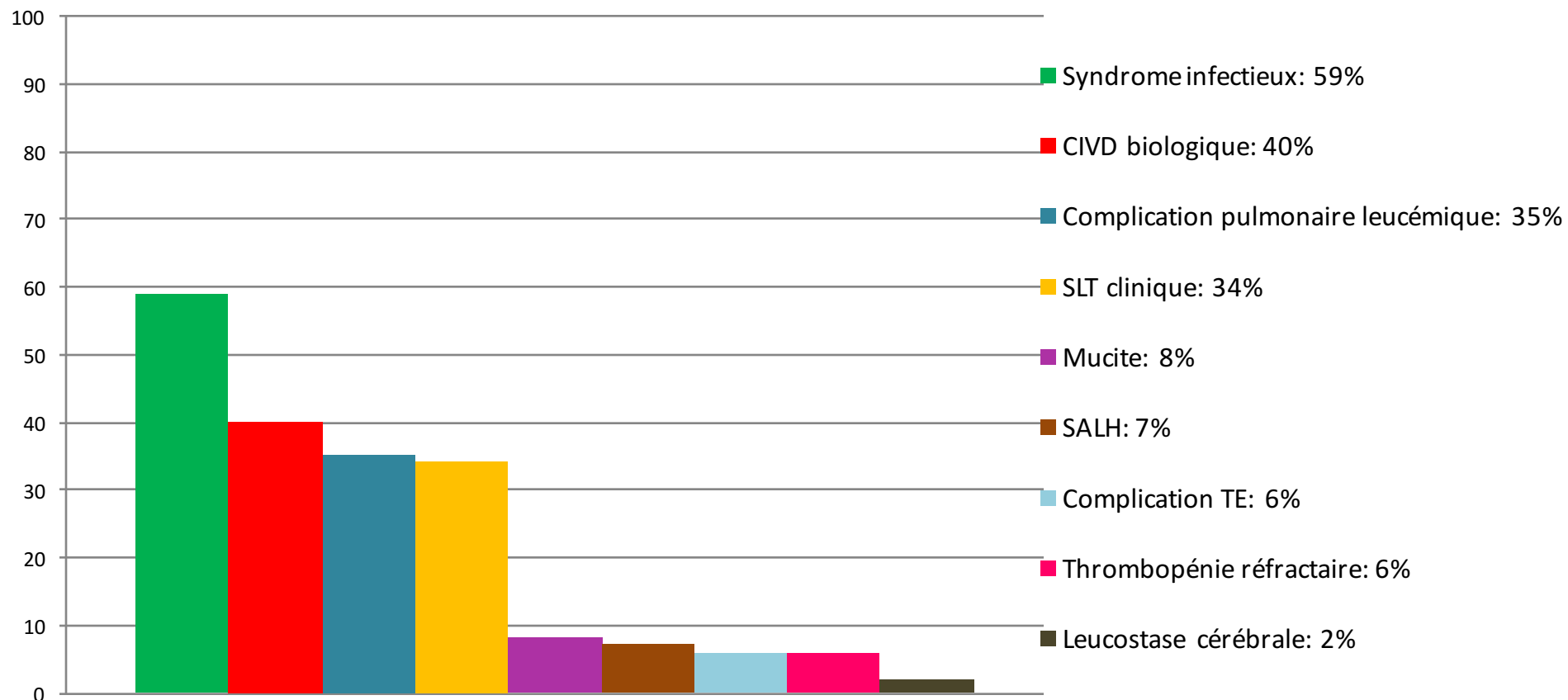
Facteurs	OR	p
Leucostase		
Oui	7.66	0.001
Non	1	-
Hydroxyurée		
Oui	2.68	0.007
Non	1	-
Taux de lymphocytes (G/L)		
Bas	2.77	0.004
Normal	1	-
Taux d'albumine (g/L)		
Bas	2.48	0.007
Normal	1	-

Résultats - Caractéristiques des patients admis en réanimation

A l'entrée en hématologie, l'examen clinique des patients était pauvre mais:

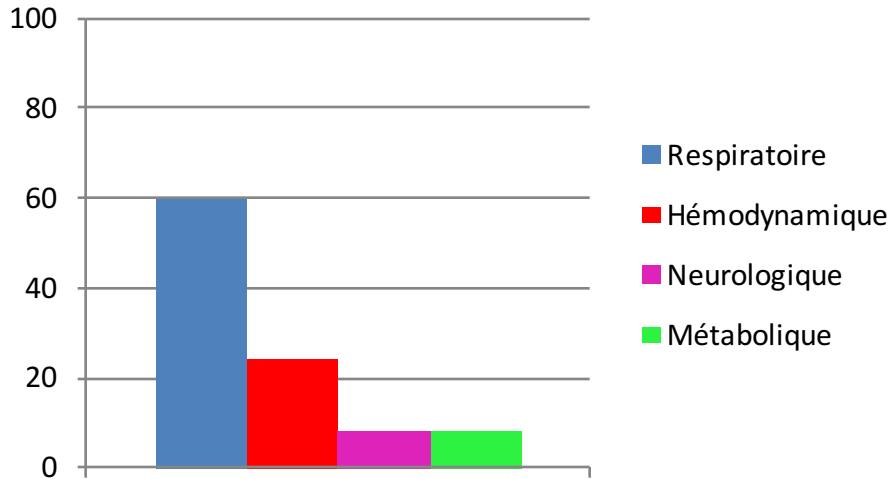
- une dyspnée était présente dans 27.5% des cas
- un point d'appel infectieux dans 20.9% des cas

Complications lors de l'induction



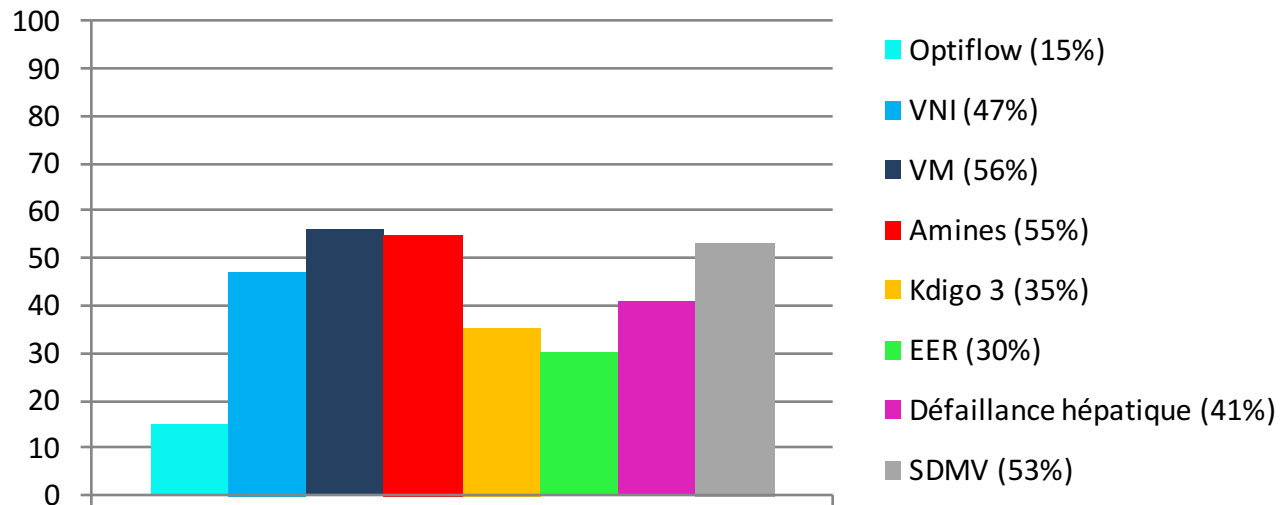
Résultats - Caractéristiques des patients admis en réanimation

Motifs d'admission en réanimation



IGS II : 57 (23-119)
SOFA: 11 (4-23)

Défaillances d'organe



Résultats - Caractéristiques des patients admis en réanimation

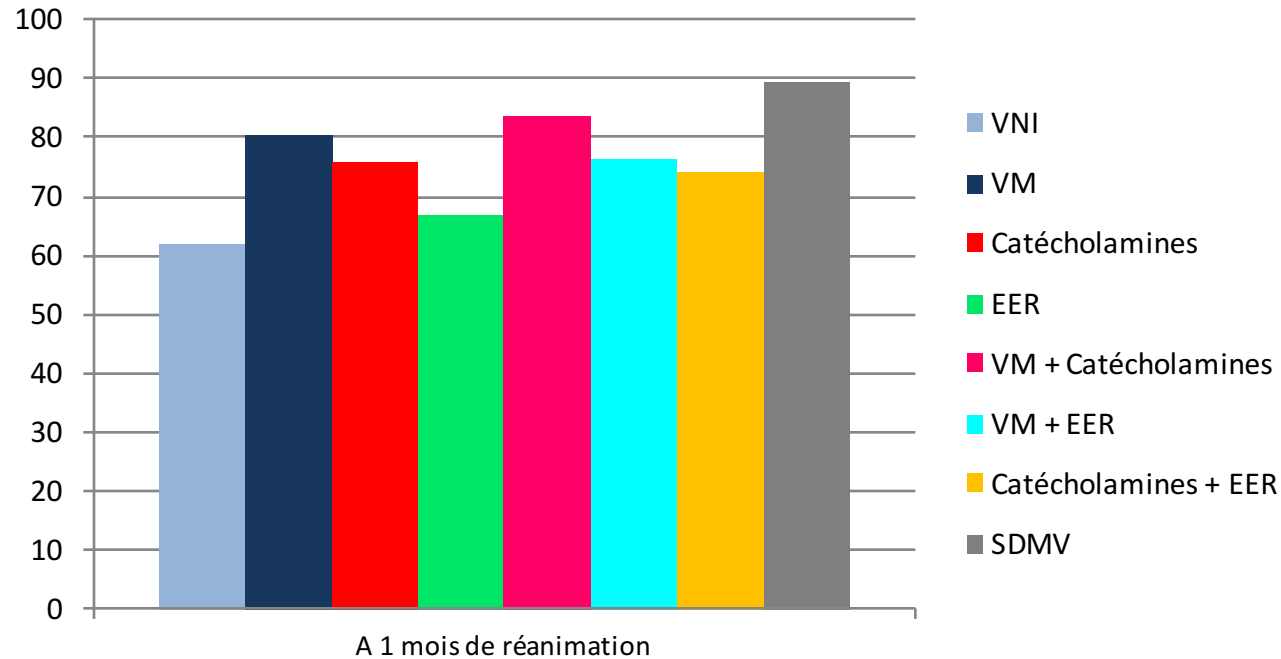
Diagnostics	Diagnostic principal, n (%)	Diagnostic secondaire 1, n	Diagnostic secondaire 2, n	Total, n (%)
Complication infectieuse	45 (49.5)	6	2	53 (58.2)
Complication pulmonaire leucémique	28 (30.8)	3	0	31 (34.1)
Complication hémorragique	6 (6.6)	3	0	9 (9.9)
Complication métabolique	5 (5.5)	16 (++) SLT en plus de la DRA)	3	24 (26.4)
Complication autre	7 (7.7)	6	1	14 (15.4)

Résultats - Devenir des patients admis en réanimation

Mortalité, n (%)	À J7 de chimio	À 1 mois de réa
		19 (20.9)
Causes des décès, n	Causes des décès précoces (19 patients)	Causes des décès en aplasie (30 patients)
Complication pulmonaire leucémique	9	5
Complication métabolique	-	-
Complication hémorragique	5 hémorragies cérébrales 1 rupture splénique	1 hémorragie cérébrale
Complication infectieuse	3 complications infectieuses	23
Complication autre	1 ischémie mésentérique	1 complication neuro thrombotique

Résultats - Devenir des patients admis en réanimation

Taux de mortalité parmi les patients ayant eu la (les) suppléance(s) d'organe en question



La survie est influencée par le nombre de défaillances d'organe.

La survie des patients sous ventilation mécanique est particulièrement pauvre.

Résultats - Facteurs pronostiques de survie à 7 jours de chimiothérapie (UNIVARIE)

Mortalité à 7 jours de la chimio: 19 patients (20.9%)

HEMATOLOGIE

- LAM 4-5
- ↑ GB
- ↑ blastes
- Hydroxyurée
- ↓ TP
- ↓ Fg
- CIVD bio
- Infiltration pulmonaire leucémique
- ↑ LDH
- ↑ créatinine, Kdigo ≥ 1
- ↑ uricémie
- ↑ CRP
- ↑ ferritine

REANIMATION

- Motif d'admission
- Troubles de la conscience
- ↑ IGSII
- ↑ SOFA
- VM
- SDMV
- Diagnostic pulmonaire leucémique
- Diagnostic non infectieux
- Diagnostic secondaire métabolique
- ↓ Délai réa-VM
- ↓ Durée de réa

Résultats - Facteurs pronostiques de survie à 1 mois de réanimation (UNIVARIE)

Mortalité à 1 mois de la réa: 49 patients (53.8%)

HEMATOLOGIE

- Kdigo ≥ 1

REANIMATION

- Motif d'admission
- \uparrow Fréquence respiratoire
- Troubles de la conscience
- \uparrow Lactates
- \uparrow IGSII
- \uparrow SOFA
- Kdigo ≥ 1 , stade 3
- \uparrow Créatinine réa-hémato
- VNI avant VM
- VM
- Catécholamines
- SDM
- \downarrow Délai fin d'aplasie-réa
- \downarrow Délai réa-VM
- \downarrow Durée de réa

Les facteurs pronostiques de LAM à long terme ne sortent pas

Résultats - Facteurs pronostiques de survie à 1 mois de réanimation (MULTIVARIE)

En analyse multivariée,
le recours à la ventilation mécanique invasive,
la présence d'un SDMV et une durée d'hospitalisation en réa courte
sont significativement et indépendamment associés
à la survie à 1 mois de l'admission en réanimation.

Facteurs	OR	P
Ventilation mécanique	7.71	0.013
SDMV	78.81	<0.001
Durée de séjour en réa (jours)		
<2	34.31	0.012
[2-7[13.65	0.029
≥7	1	

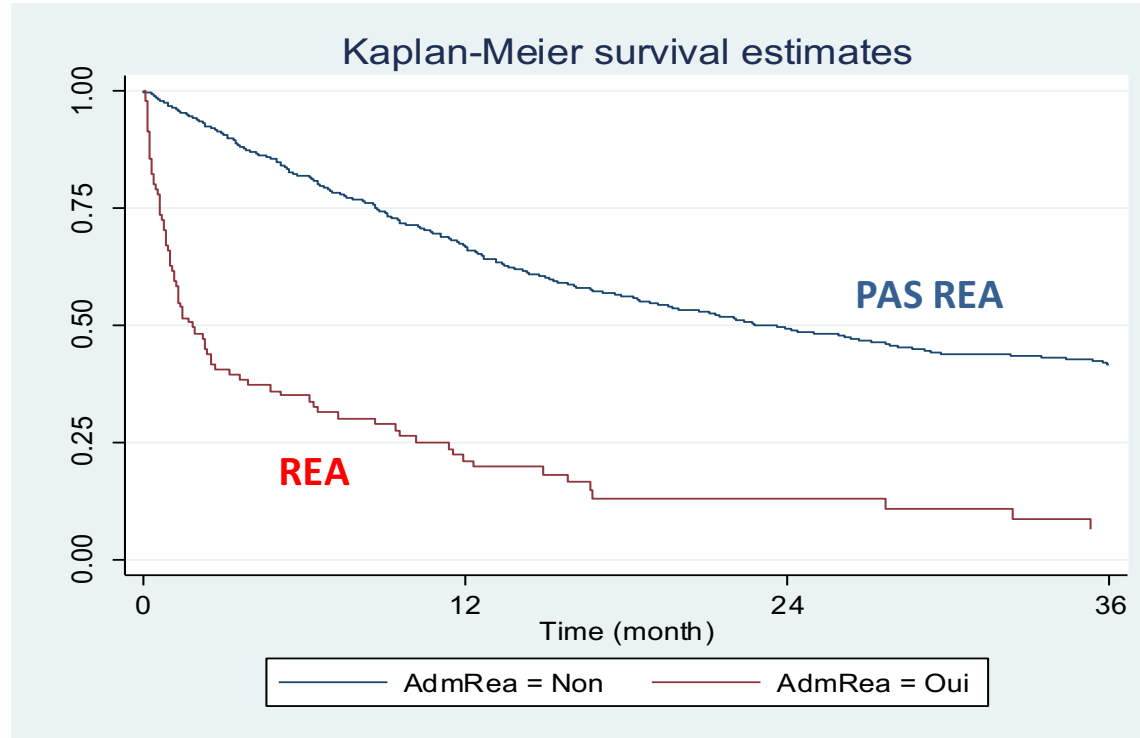
Résultats - Facteurs pronostiques de survie globale (MULTIVARIE)

En analyse multivariée,
la présence d'un SDMV et un délai court entre le diagnostic et l'admission en réanimation sont significativement et indépendamment associés à la survie globale.

Facteurs	Statut	n	HR	P
SDMV	Oui	46	6.48	<0.001
	Non	41	1	-
Délai diagnostic-réa (jours)	< 4	27	2.11	0.011
	≥ 4	64	1	-

Résultats - Comparaison de la survie globale des LAM réa vs LAM non réa

Survie globale de l'ensemble des LAM: 19.8 mois (réa: 1.87, pas réa: 23.46)
Suivi médian: 64.9 mois



Les patients admis en réanimation ont un risque de décès plus élevé que les patients non admis en réanimation (médiane de survie=1.87 mois [IQR : 0.62-10.18] versus 23.46 mois [IQR : 8.71-153.95]; $p < 0.0001$).

L'admission en réanimation multiplie le risque de décès par 4.9 ($p < 0.0001$).

Résultats - Comparaison de la survie globale des LAM réa vs LAM non réa

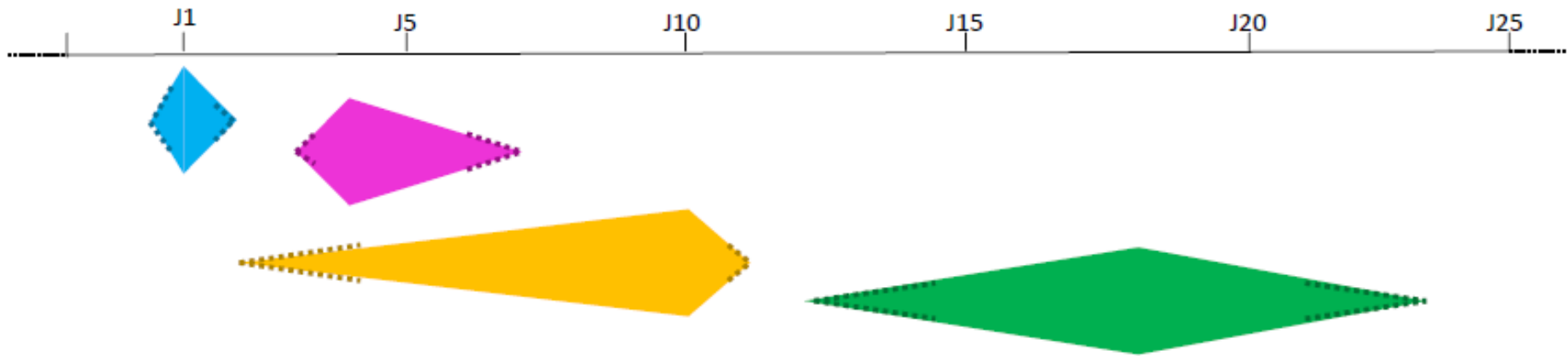
Après ajustement sur les facteurs de risque d'admission en réanimation (score de propension), l'admission en réanimation, le score de propension, l'âge, la LAM de novo et le pronostic cytogénétique sont significativement et indépendamment associés à la survie globale des patients.





Ajusté sur l'ensemble des autres covariables, le risque de décès est multiplié par 2.9 (HR 2.86; IC95% [2.01-4.08]) si le patient est admis en réanimation.

Facteurs	Statut	HR	P
Admission en réanimation	Oui	2.86	<0.001
	Non	1	-
Score de propension	-	6.04	0.017
Age calculé (années)	≤ 60	1	-
	> 60	1.63	<0.001
LAM de novo	Oui	0.54	<0.001
	Non	1	-
Pronostic cytogénétique	Favorable	1	-
	Intermédiaire	2.77	<0.001
	Défavorable	4.24	<0.001

Conclusion (1)

Dynamique des diagnostics de réanimation en fonction du délai entre le premier jour de chimiothérapie et l'admission en réanimation

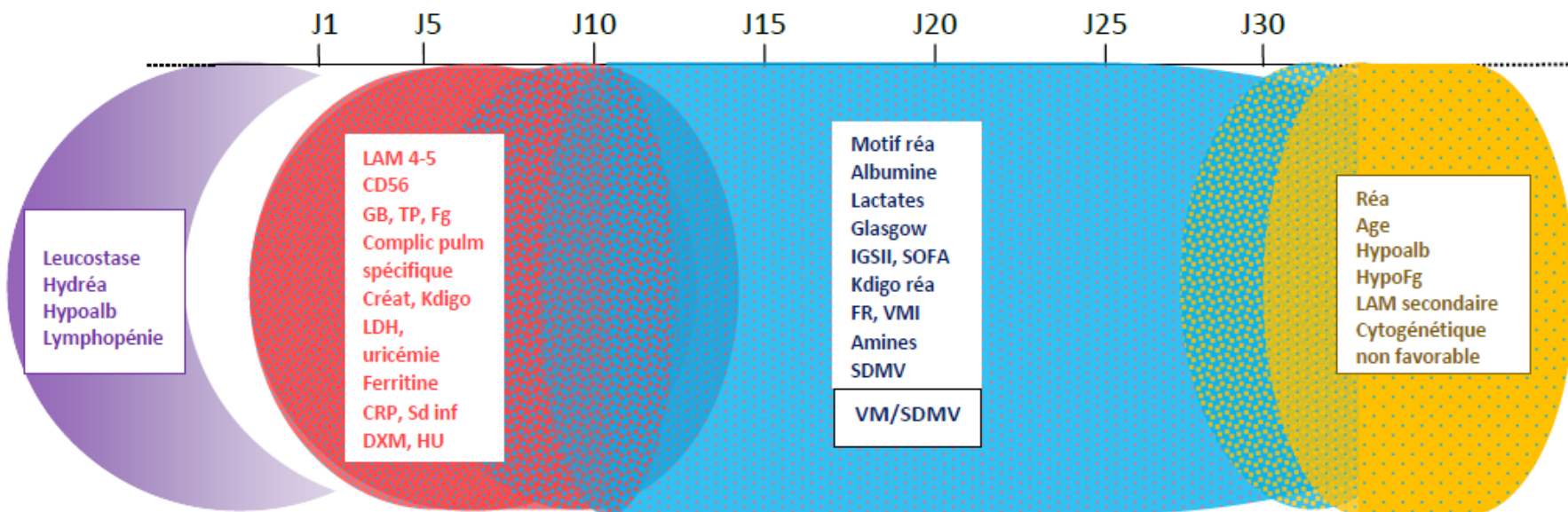







	Complications pulmonaires spécifiques
	Complications hémorragiques
	Complications métaboliques
	Complications infectieuses

Diagnostic principal en réanimation	médiane	p25	p75	Patients, n (%)
Complication pulmonaire spécifique	J1	J0.5	J2	28 (30.1)
Complication hémorragique	J4	J3	J7	6 (6.6)
Complication métabolique	J10	J2	J11	5 (5.5)
Complication infectieuse	J18	J11	J23	45 (49.5)
Complication autre	J3	J-1	J12	7 (7.7)

Conclusion (2)

Représentation schématique des facteurs prédictifs d'admission en réanimation, des facteurs pronostiques de survie à 7 jours de chimiothérapie, à 1 mois de l'admission en réanimation et de survie globale



-  Facteurs de risque d'admission en réanimation (multivarié)
-   Facteurs pronostiques à 7 jours de la chimio (univarié)
-  Facteurs pronostiques à 1 mois de réanimation (uni et multivarié)
-  Facteurs pronostiques de survie globale (multivarié)

Conclusion (3)

- ✘ Amélioration de la surveillance des paramètres physiologiques en hémato
- ✘ Admission précoce en réanimation des patients à risque...et des autres
- ✘ Etude spécifique sur les patients hyperleucocytaires
- ✘ Etudes multicentriques nécessaires
- ✘ Collaboration hémato-réa
- ✘ Résultats avant l'IUCT...

Perspectives (1)

Facteurs	LAM réa Purpan n=91	LAM réa IUCT n=38	P
Admission directe en réa, n (%)			
Oui	9 (9.9)	27 (71.1)	<0.0001
Non	82 (90.1)	11 (28.9)	
Délai diagnostic-réa (jours)	11 (-2-152)	-1 (-1 – 1.75)	0.0002
Hyperleucocytose > 50 G/L, n (%)			
< 50	60 (66.7)	13 (34.2)	0.0007
≥ 50	30 (33.3)	25 (65.8)	
Syndrome de leucostase, n (%)			
Oui	18 (19.8)	19 (50)	0.001
Non	69 (80.2)	19 (50)	
Motif d'admission en réa, n (%)			
Respiratoire	55 (60.4)	23 (60.5)	<0.0001
Hémodynamique	22 (24.2)	2 (5.3)	
Métabolique	7 (7.7)	0 (0)	
Neurologique	7 (7.7)	0 (0)	
LAM à haut risque	0 (0)	13 (34.2)	
IGSII médian (IQR)	67 (44-119)	38 (32.5-49.5)	<0.0001
SOFA 1 médian (IQR)	13 (7-23)	4.5 (3-7)	<0.0001
Thérapeutiques de suppléance d'organe, n (%)			
Optiflow	14 (15.3)	11 (28.9)	0.05
VNI	42 (46.2)	14 (36.8)	
VM	51 (56.0)	12 (31.6)	
Amines	50 (54.9)	10 (26.3)	
Kdigo 3	32 (35.2)	6 (15.8)	
EER	27 (29.7)	6 (15.8)	
Défaillance hépatique	37 (40.7)	5 (13.2)	
SDMV	48 (52.7)	8 (21.5)	
Diagnostics finaux principaux de réa, n (%)			
Infectieux	45 (49.5)	5 (13.2)	<0.0001
Pulmonaire leucémique	28 (30.8)	28 (73.7)	
Métabolique	5 (5.5)	0 (0)	
Hémorragique	6 (6.6)	0 (0)	
Autre	7 (7.7)	5 (13.2)	

Perspectives (2)

Facteurs	LAM réa Purpan n=91	LAM réa IUCT n=38	P
Décès précoces, n (%)			
Oui	19 (20.9)	1 (2.6)	0.0073
Non	72 (79.1)	37 (97.4)	
Décès en aplasie, n (%)			
Oui	30 (33.0)	11 (28.9)	0.66
Non	61 (67.0)	27 (71.1)	
Décès en réanimation, n (%)			
Oui	49 (53.8)	10 (26.3)	0.004
Non	42 (46.2)	28 (73.7)	
Décès à l'hôpital, n (%)			
Oui	51 (56.0)	13 (34.2)	0.024
Non	40 (44.0)	25 (65.8)	
Décès à 1 mois de réanimation, n(%)			
Oui	49 (53.8)	12 (31.6)	0.02
Non	42 (46.2)	26 (68.4)	
Décès précoces, GB ≥ 50 G/L			
Oui	9 (30)	1 (4)	0.016
Non	21 (70)	24 (96)	
Décès à 1 mois de réa, GB ≥50 G/L			
Oui	18 (60)	6 (24)	0.015
Non	12 (40)	19 (76)	

Perspectives (3)

Facteurs	LAM réa Purpan n=91	LAM réa IUCT n=38	P
Fréquence respiratoire (cpm) médiane (IQR)	(n=88) 30 (15-50)	22 (19-25)	0.021
Oxygène ≤5L/min à l'entrée en réa, n (%)			
Oui	28 (30.8)	26 (68.4)	<0.0001
Non	63 (69.2)	12 (31.6)	
Oxygène > 5L/min à l'entrée en réa, n (%)			
Oui	67 (73.6)	10 (26.3)	<0.0001
Non	24 (26.4)	28 (73.7)	
Oxygène ≤5L/min à l'entrée et décès en réa, n (%)			
Oui	11 (39.3)	7 (26.9)	0.93
Non	17 (60.7)	19 (73.1)	
Oxygène > 5L/min à l'entrée et décès en réa, n (%)			
Oui	39 (58.2)	5 (50)	0.74
Non	28 (42.8)	5 (50)	
VM et décès, n (%)			
Oui	41 (80.4)	9 (75)	0.70
Non	10 (19.6)	3 (25)	
SDMV et décès, n (%)			
Oui	43 (89.6)	6 (75)	0.26
Non	5 (10.4)	2 (25)	

Remerciements

- ✓ Dr Silva, Pr Récher, Dr Bertoli, A. Sarry
- ✓ Dr Bérard, E. Yon
- ✓ Equipes de réanimation et d'hématologie

