

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-252

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité : MÉDECINE INTERNE

par

Maïté AGBAKOU

née le 27 novembre 1989 à Limoges

Présentée et soutenue publiquement le 25 novembre 2019

ÉVALUATION DE LA GRAVITÉ ET DES FACTEURS PRONOSTIQUES DES
PATIENTS DRÉPANOCYTAIRES ADMIS EN MÉDECINE INTENSIVE -
RÉANIMATION: ÉTUDE MULTICENTRIQUE NATIONALE DRÉPANOMIR.

Président : Monsieur le Professeur Mohamed HAMIDOU

Directeurs de thèse : Madame le Docteur Noëlle BRULÉ et
Monsieur le Docteur Jean-Baptiste LASCARROU

Remerciements

A Monsieur le Professeur Mohamed HAMIDOU

Je ne connais aucun autre médecin avec autant de dévotion, pédagogie, disponibilité et humanité que vous. Vous êtes une grande inspiration pour tous les jeunes médecins et c'est donc un grand honneur pour moi que vous jugiez ce travail.

A Madame le Docteur Noëlle BRULÉ

Merci pour ton encouragement et ton soutien au cours de ces 2 années de recueil, où j'avais parfois du mal à voir le bout du tunnel. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi, dans la rigueur et la bonne humeur. Ce travail n'aurait pas vu le jour sans toi, et je t'en remercie.

A Monsieur le Docteur Jean-Baptiste LASCARROU

Tu sais transmettre ton intérêt pour la recherche et tu es également à l'origine de ce travail. Merci d'y avoir contribué avec ton œil expert.

A Madame le Docteur Agathe MASSEAU

J'ai beaucoup appris en te sollicitant lors de la prise en charge de patients dréanocytaires. Merci pour ton expertise, ta disponibilité et ta gentillesse.

A Monsieur le Professeur Emmanuel CANET

Tu m'as fait confiance en me confiant un sujet pour mon master 2 cette année, et tu m'as apporté de précieux conseils aussi bien pour le travail universitaire, de recherche, que pour la réanimation. Merci d'accepter de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Jean REIGNIER

J'ai pris goût à la réanimation dans votre service à la Roche sur Yon, et j'ai confirmé mon engouement à Nantes. Merci de m'avoir encouragée dans le choix de cette spécialité passionnante. Je vous remercie également de juger ce travail.

A ma mère,

Quand j'étais petite et qu'on me demandait si je ferai médecin comme maman, je répondais un « non » bien affirmé, car je te voyais travailler beaucoup trop à mon goût. Et puis quand il a fallu réfléchir à une orientation professionnelle, c'est apparu comme une évidence. Comme quoi les chiens ne font pas des chats. Quand je vois toute la reconnaissance que tes patients ont pour toi, je suis admirative, et j'espère arriver à suivre ton exemple. Merci pour ton soutien au cours de ces longues études, et merci pour ton amour de maman.

A mon père,

Tu m'as toujours encouragé à poursuivre des études. Quand tu nous as quitté, une de mes premières pensées a été que je n'imaginai pas que tu puisses être absent pour ce jour, car je sais que tu aurais été le plus fier...tu me manques.

A mon (petit) frère,

On a chacun pris des chemins bien différents, mais qui nous correspondent, et c'est ce qui compte. Je te vois t'épanouir dans ta vie d'homme et faire des choix de vie importants, pas toujours faciles. A Birmingham, à Châteauroux, ou ailleurs, sache que je serai toujours là pour toi.

A Mathieu,

Nous avons traversé les études de médecine et l'internat ensemble, on se soutient dans les moments de découragement, et ça fait bientôt 10 ans que ça dure. On fait une bonne équipe, qui marche à la vapeur ! Je me demande où on sera dans 10, 20, 30 ans, mais ce qui est sûr, c'est que là où on va, on n'a pas besoin de route !

A Valentine,

La plus belle, la merveille, mon trésor, ma joie de vivre. J'espère que l'humanité fera les bons choix pour l'avenir du monde, pour que tu puisses toi faire les tiens comme tu le souhaites.

A Laure, Marine, Ophélie,

Vous êtes à mes côtés depuis de si nombreuses années, dans les plus beaux moments, et les plus tristes. Je vous remercie infiniment pour votre amitié. J'espère que nous aurons encore de nombreuses années à construire des souvenirs ensemble.

Aux globe trotteurs,

On se connaît depuis la première année avec « les tueuses », depuis moins longtemps pour certains. Que de chemin parcouru : Limoges, l'ADEMSIL et le Sénégal, les soirées avec Belinda et le waka waka, Madagascar, le Sri Lanka, les week-ends bord de mer, les thèses, les mariages, les bébés... Même si nous sommes tous éclatés aux 4 coins de la France, on se retrouve à chaque fois comme si c'était hier. Je chéris ces moments avec vous, et j'espère que ça va continuer encore longtemps !

SOMMAIRE

1	INTRODUCTION	7
1.1	GENERALITES.....	7
1.2	ÉPIDEMIOLOGIE.....	7
1.3	MANIFESTATIONS CLINIQUES	9
1.3.1	<i>Crises vaso-occlusives</i>	9
1.3.2	<i>Syndrome thoracique aigu</i>	10
1.3.3	<i>Autres complications aiguës de la drépanocytose</i>	12
1.3.4	<i>Complications chroniques</i>	12
1.4	DREPANOCYTOSE ET SOINS CRITIQUES	15
1.5	OBJECTIF DE L'ETUDE	17
2	PATIENTS ET METHODES	18
2.1	ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES.....	18
2.2	METHODOLOGIE GENERALE	18
2.3	POPULATION DE L'ETUDE	19
2.4	DONNEES COLLIGEEES.....	19
2.5	CRITERES DE JUGEMENT	22
2.6	ANALYSES STATISTIQUES	23
3	RESULTATS	24
3.1	POPULATION.....	24
3.2	SEJOUR EN AMONT DES SOINS INTENSIFS	27
3.3	SEJOUR EN UNITE DE SOINS INTENSIFS	30
3.4	DEVENIR DES PATIENTS APRES LA SORTIE DE MIR	33
3.5	FACTEURS PRONOSTIQUES.....	35
4	DISCUSSION	38
4.1	RESULTATS PRINCIPAUX.....	38
4.2	COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE.....	38
4.3	IMPLICATIONS CLINIQUES.....	39
4.4	FORCES ET LIMITES.....	42
4.5	CONCLUSION.....	44
5	BIBLIOGRAPHIE	45
6	ANNEXES	49

Liste des abréviations

AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
CGR	Culot Globulaire Rouge
CPT	Capacité Pulmonaire Totale
CVF	Capacité Vitale Forcée
CVO	Crise Vaso-occlusive
ECMO	Extra-corporeal membrane oxygentaion (Oxygénation par membrane extra-corporelle)
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
EPO	Erythropoïétine
EVA	Échelle Visuelle Analogique
FiO₂	Fraction inspirée en oxygène
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb A/C/F/S	Hémoglobine A/C/F/S
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
IRA	Insuffisance Rénale Aigüe
KDIGO	Kidney Disease : Improving Global Outcomes
MIR	Médecine Intensive Réanimation
OAP	Œdème Aigu Pulmonaire
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
SAU	Service d'accueil des urgences
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigu
STA	Syndrome thoracique aigu
TP	Taux de Prothrombine
USI	Unité de soins intensifs
USC	Unité de surveillance continue
VEMS	Volume Expiratoire Maximum Seconde
VNI	Ventilation non invasive

1 INTRODUCTION

1.1 Généralités

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive caractérisée par la présence d'une hémoglobine anormale : l'hémoglobine S (HbS). Celle-ci résulte de la présence d'une mutation sur le gène de la Bêta-globine. Dans des circonstances favorisant l'anoxie, l'hémoglobine S se polymérise et entraîne une déshydratation des hématies. Ces cellules altérées subissent une falciformation : les globules rouges drépanocytaires perdent ainsi leur capacité de déformabilité et sont responsables d'occlusion vasculaire au niveau de la microcirculation (1,2). Ce phénomène est à l'origine des manifestations de la maladie : crises vaso-occlusives aiguës (CVO) et atteintes chroniques d'organe. L'ensemble de ces anomalies font de la drépanocytose une pathologie systémique, chronique, incurable et potentiellement mortelle.

Il existe plusieurs génotypes. Les plus fréquents correspondent aux syndromes drépanocytaires majeurs, sont une homozygotie SS ou une hétérozygotie composite SC, S β^0 thalassémie ou S β^+ thalassémie (3). Leur expression clinique est très variable : les génotypes homozygotes SS sont responsables des formes les plus sévères. A l'opposé, Le « trait drépanocytaire » est défini par une hétérozygotie AS : ces patients ne présentent pas les manifestations cliniques les plus sévères des syndromes drépanocytaires majeurs.

1.2 Épidémiologie

La drépanocytose atteint essentiellement les populations d'Afrique Subsaharienne, des Antilles, d'Amérique du Sud et du Moyen Orient. On estime à environ 300 000 naissances par an d'enfants drépanocytaires, à l'échelle mondiale, majoritairement en République Démocratique du Congo, Nigeria et Inde. Aux États-Unis, la prévalence de la maladie est estimée à plus de 100 000 patients (4). En France, la prévalence des syndromes drépanocytaires majeurs n'est pas précisément connue. Il existe des données fiables concernant le nombre de cas chez les nouveau-nés, grâce au dépistage des maladies rares réalisé au 3e jour de vie. La

recherche de la drépanocytose est réalisée pour tous les enfants vivant dans les départements d'outre mer (DOM) et tous les enfants nés en Métropole dont les parents sont originaires de régions à risque. Ainsi, on a recensé 485 nouveaux cas à la naissance en 2014 en France, avec de grandes variations selon les régions avec au maximum 88 naissances dans les départements et régions d'Outre-mer (5,6). La prévalence de la maladie en France est en augmentation depuis la deuxième moitié du XXème siècle suite aux migrations des populations d'origine antillaise et africaine, mais aussi grâce à une meilleure prise en charge des patients dès le plus jeune âge, aboutissant à l'amélioration de leur espérance de vie. Ainsi la drépanocytose est actuellement la maladie génétique la plus fréquente en France.

La drépanocytose était auparavant décrite comme une pathologie pédiatrique mais on observe aujourd'hui que quasiment tous les enfants drépanocytaires atteignent l'âge adulte dans les pays industrialisés comme la France, l'Angleterre et les États-Unis (7–9). Cette maladie est ainsi devenue une pathologie chronique de l'adulte, qui reste cependant encore fréquemment mortelle. En France entre 2006 et 2010, 433 décès liés à la drépanocytose ont été enregistrés avec un âge médian au décès de 44 ans (5). Ceci concorde avec une cohorte anglaise récente de 712 patients avec un âge médian au décès de 42 ans (10). Même si l'espérance de vie a considérablement augmenté depuis les années 1970, elle reste éloignée de celle de la population générale : la drépanocytose reste encore grevée d'une morbidité et d'une mortalité importante et constitue un problème de santé publique en France, surtout dans les régions où sa prévalence est la plus importante, l'Ile de France et les DOM.

Plusieurs travaux se sont intéressés aux causes de décès des patients drépanocytaires. Il en ressort que la mort subite, c'est à dire le décès inattendu et brutal d'un patient considéré en relativement bonne santé, est fréquente, soit totalement inopinée, soit suite à une crise aiguë. Le syndrome thoracique et la crise vaso-occlusive avec défaillance multiviscérale représentent une large proportion des causes de décès. Les autres pathologies identifiées comme principales causes de décès des patients drépanocytaires sont les infections à germes communautaires, essentiellement pneumocoque chez l'enfant, les accidents vasculaires cérébraux et l'évolution terminale d'insuffisance chronique d'organe (rénale, hypertension pulmonaire) (11–14). Ces complications sont toutes dues ou aggravées par la drépanocytose.

1.3 Manifestations cliniques

1.3.1 Crises vaso-occlusives

Les crises vaso-occlusives sont des crises douloureuses intenses, fréquemment osseuses, résultant de l'obstruction microvasculaire par les hématies falciformes. Elles surviennent dans les circonstances favorisant la falciformation : hypoxie, déshydratation, changement de température, infection... La CVO est la complication la plus fréquente de la drépanocytose, et la première cause d'hospitalisation (2). La mortalité liée aux crises vaso-occlusives est faible, mais il s'agit de la complication la plus importante du point de vue des patients, au vu de la morbidité, la charge en soins et l'altération de la qualité de vie qu'elles génèrent (15). De plus, les crises répétées favorisent la survenue de complications chroniques à type d'ostéonécrose, d'atteinte cardiopulmonaire. Un taux d'HbS élevé, un taux d'hémoglobine fœtale (HbF) bas, une hyperleucocytose et un taux d'hémoglobine élevée persistant, constituent des facteurs de risque de crises sévères et répétées (12).

La prise en charge consiste en la correction de tous les facteurs favorisants : hydratation, réchauffement, traitement d'une infection... L'antalgie est multimodale, et nécessite fréquemment l'utilisation de morphiniques par voie parentérale, en évitant de maintenir un débit continu qui favorise l'inhibition respiratoire et la survenue d'un syndrome thoracique aigu (16,17). Le traitement le plus efficace est la transfusion sanguine, simple ou exsanguino-transfusion selon le taux d'hémoglobine. Cependant, ce traitement doit être réservé aux crises les plus sévères, ou aux crises prolongées (3,16). En effet, les patients drépanocytaires transfusés sont à haut risque de développer une allo-immunisation. L'allo-immunisation nécessite l'anticipation de toute prise en charge chirurgicale ou gynéco-obstétricale future. De plus, la transfusion expose les patients drépanocytaires à une complication grave et potentiellement mortelle : l'hémolyse retardée post-transfusionnelle (HRPT). Il s'agit d'une hémolyse aiguë survenant environ 10 jours après une transfusion, chez un patient connu allo-immunisé ou non. La prise en charge repose sur des traitements potentiellement délétères pour les patients drépanocytaires : immunoglobulines qui augmentent la viscosité sanguine, corticoïdes et anticorps mono-clonaux (rituximab, eculizumab) qui augmentent le risque infectieux, et le risque de survenue d'une CVO pour les stéroïdes (18). L'allo-immunisation et l'HRPT engendrent donc une morbi-mortalité significative. Les cliniciens doivent réserver la

transfusion sanguine chez les patients drépanocytaires, aux indications formelles comme le syndrome thoracique aigu sévère, les AVC ou toute complication grave mettant en jeu le pronostic vital (3,16,19).

1.3.2 Syndrome thoracique aigu

Le syndrome thoracique aigu (STA) a été décrit pour la première fois en 1979 par Charache *et al* (20). Il s'agit d'une atteinte pulmonaire aiguë et fréquente des syndromes drépanocytaires majeurs qui se définit comme l'apparition d'un nouveau foyer radiologique de condensation alvéolaire intéressant au moins un segment pulmonaire, et ne correspondant pas à une atélectasie, associé à au moins un des signes cliniques suivants : température supérieure ou égale à 38,5°C, toux, douleur thoracique, polypnée ou sibilants. Le STA se développe en général 24 à 72 heures après le début d'une crise vaso-occlusive (21). Bartolucci *et al.* ont identifié plusieurs facteurs de risque de survenue d'un STA au cours d'une CVO : les douleurs pelviennes et du rachis, l'hyperleucocytose > 11 G/L, l'hémoglobine < 9g/dL et les réticulocytes > 216 G/L (22).

D'un point de vue physiopathologique, le STA résulte de l'intrication de plusieurs mécanismes que sont l'inhibition respiratoire favorisée par les crises douloureuses costales et/ou rachidiennes, la vaso-occlusion au niveau de la microcirculation pulmonaire aboutissant à l'infarctus pulmonaire, les embolies graisseuses et les infections pulmonaires (figure 1) (1). Vichinsky et le « National Acute Chest Syndrome Study Groupe » ont réalisé une cohorte prospective multicentrique américaine de 537 patients, incluant des mineurs, hospitalisés pour STA (21). Dans ce travail, l'analyse des crachats ou du lavage broncho-alvéolaire (LBA) était disponible dans 72% des cas. Une étiologie au STA a pu être identifiée dans plus de la moitié des cas et une origine infectieuse a été identifiée chez près de 30% des patients. Il s'agissait principalement de bactéries atypiques intracellulaires, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* et de virus, dans cette population en partie pédiatrique. Par ailleurs, l'infarctus pulmonaire était à l'origine du STA, dans 16% des cas, après exclusion d'une atteinte infectieuse ou d'embols graisseux. Enfin, 8,8% des patients ont fait la preuve d'une embolie graisseuse sur l'analyse du LBA, qui serait expliquée par la nécrose médullaire lors de crises

osseuses intenses, notamment pelviennes et rachidiennes, avec libération dans le sang d'éléments graisseux et cellulaires, responsables d'hypertension et inflammation pulmonaire.

La moitié des patients drépanocytaires présenteraient au moins un épisode de STA dans leur vie. Le STA est la deuxième cause la plus fréquente d'hospitalisation chez les patients drépanocytaires, et la première cause d'admission en unité de soins intensifs et de décès prématuré chez ces patients (11,12). Dans l'étude de Vinchinsky *et al*, environ deux tiers des patients avaient déjà eu au moins un épisode de STA, avec un âge moyen au premier épisode à 13,8 ans : il s'agit donc d'une complication fréquente survenant précocement dans l'histoire de la maladie. La complication particulièrement redoutée du STA est l'évolution vers un tableau de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). On observe alors fréquemment une hypertension pulmonaire aiguë, pouvant aller jusqu'à une dysfonction ventriculaire droite et un cœur pulmonaire aigu (23,24).

La prise en charge curative du syndrome thoracique aigu est symptomatique et nécessite le traitement de la crise vaso-occlusive avec les mesures habituelles. La transfusion sanguine ou l'échange transfusionnel sont nécessaires dans les formes les plus sévères (25). Les STA sévères peuvent justifier le recours à une ventilation mécanique invasive. L'intérêt de l'oxyde nitrique (NO) inhalé et de la ventilation non invasive (VNI) ont été suggérés, mais n'ont pas fait la preuve de leur efficacité en clinique (26–28).

La prise en charge préventive consiste en une prise en charge optimale de toute crise vaso-occlusive, notamment en cas de crise osseuse pelvienne ou rachidienne, afin de limiter le phénomène d'inhibition respiratoire qui est un des mécanismes à l'origine du STA. La kinésithérapie incitative avec spirométrie à visée préventive a fait la preuve de son efficacité dans un essai monocentrique randomisé ouvert de 38 patients, en partie des enfants, hospitalisés pour CVO en montrant une réduction significative du nombre d'infarctus pulmonaire dans le groupe spirométrie : 1/19 vs 8/19, $p=0,019$ (29). Il n'existe pas d'essai de plus grande ampleur pour confirmer ces données, cependant la spirométrie incitative est recommandée par un consensus d'expert et largement utilisée pour prévenir la survenue d'un STA lors d'une CVO chez un patient hospitalisé (3).

1.3.3 Autres complications aiguës de la drépanocytose

Les autres complications aiguës de la drépanocytose sont moins fréquentes, mais potentiellement sévères, et peuvent engager le pronostic fonctionnel ou vital. Parmi elles, on note la majoration aiguë d'une anémie chronique, les accidents vasculaires cérébraux, l'hémolyse retardée post-transfusionnelle, les séquestrations hépatiques ou spléniques, la nécrose médullaire et le priapisme. Les CVO peuvent également se compliquer d'un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) mettant en jeu le pronostic vital. Ce SDMV est défini par la survenue de dysfonction(s) aiguë(s) d'organe(s) au cours d'une CVO (30). Il surviendrait préférentiellement lors de crises intenses, chez des patients avec un haut niveau d'hémoglobine à l'état de base, et serait précédé d'une chute brutale de l'hémoglobine et du taux de plaquettes au cours d'une CVO. L'occlusion microvasculaire liée à la falciformation des hématies ainsi que la majoration brutale de l'anémie, serait responsable d'une ischémie tissulaire aboutissant à la dysfonction d'organe. La défaillance hémodynamique jouerait également un rôle dans ce tableau. Le SMDV est une cause majeure de décès en réanimation (24,30–32).

1.3.4 Complications chroniques

La drépanocytose se caractérise par une atteinte systémique entraînant progressivement des dysfonctions d'organe multiples et générant une morbi-mortalité importante. Les différents types d'atteinte sont représentés sur la figure 2. Ces atteintes d'organe sont la résultante de la répétition des crises avec des lésions d'ischémie-reperfusion, mais également de la dysfonction endothéliale. Ceci nécessite une prise en charge globale des patients, avec un dépistage régulier de la survenue d'atteintes d'organes.

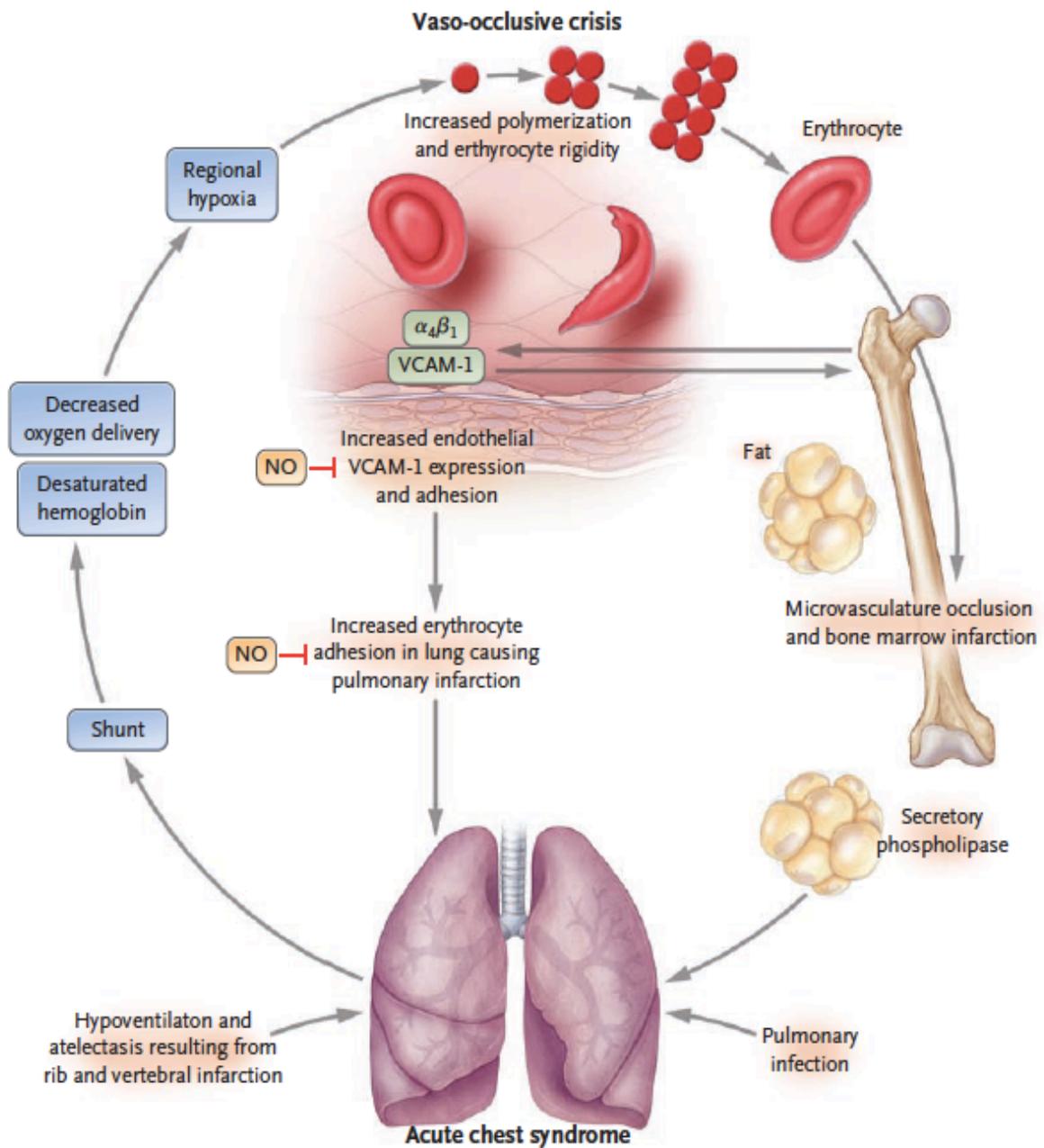


Figure 1. Le cercle vicieux du syndrome thoracique aigu

(Galdwin et al, NEJM 2008 359;21)

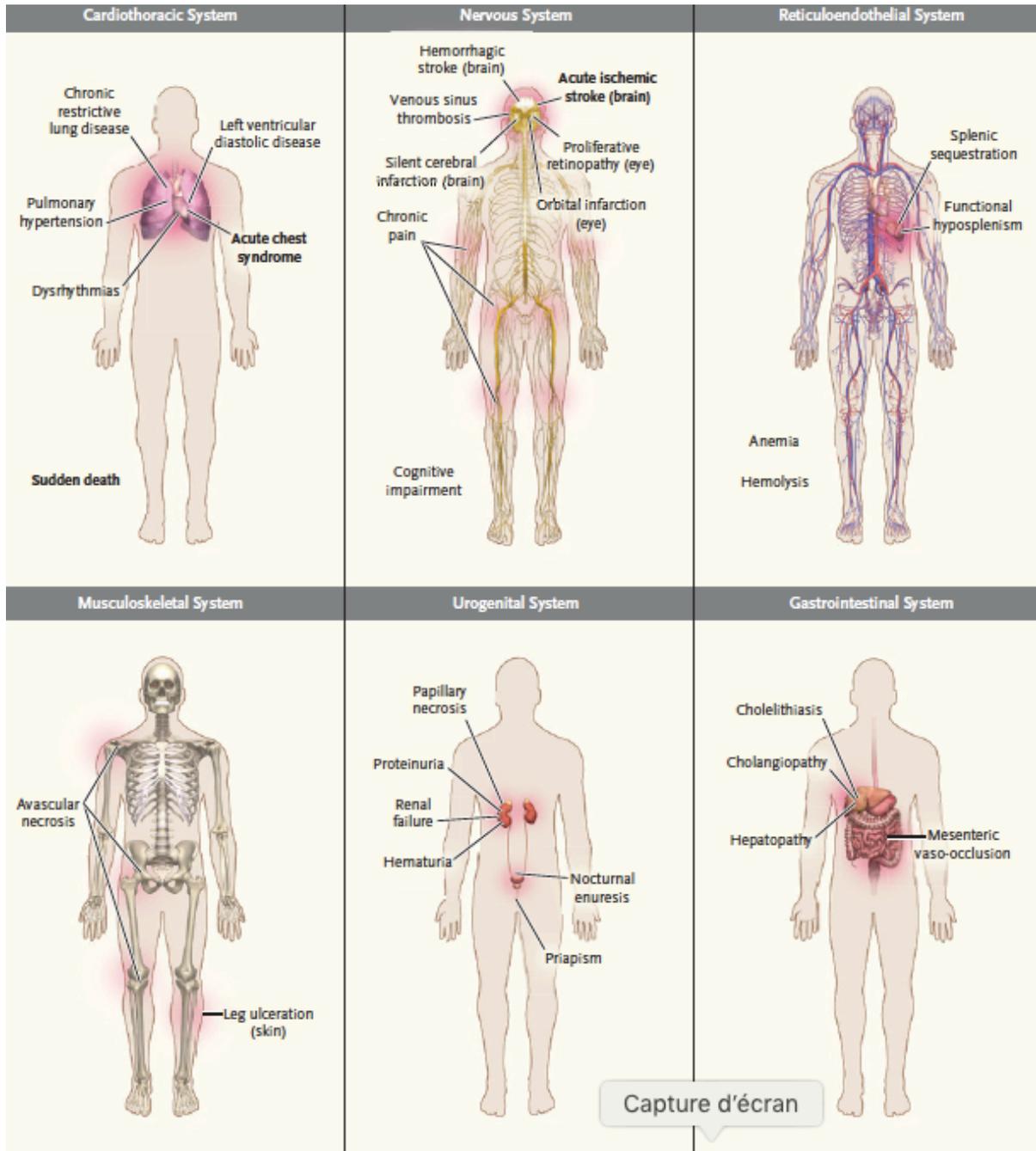


Figure 2. Complications cliniques courantes de la drépanocytose

(Piel et al., NEJM 2017 376;16)

1.4 Drépanocytose et soins critiques

La drépanocytose est responsable d'hospitalisations répétées (33), et une CVO peut se compliquer de pathologies graves : STA, SDMV et autres. De plus, les patients drépanocytaires ont une susceptibilité accrue aux infections, et présentent des comorbidités liées aux complications chroniques d'organe, qui augmentent leur risque de complications en cas de survenue d'une pathologie aiguë (34). Enfin l'obtention d'une analgésie efficace lors d'une CVO peut être difficile en hospitalisation conventionnelle et nécessiter l'usage de certaines drogues plus usuellement utilisées en réanimation, comme la kétamine. Pour toutes ces raisons, les patients drépanocytaires peuvent nécessiter une admission aux soins continus ou en soins intensifs au cours d'une hospitalisation.

Les études menées en médecine intensive réanimation (MIR) s'intéressant aux patients drépanocytaires sont peu nombreuses. Deux études récentes rapportent les caractéristiques des patients drépanocytaires admis en réanimation au Bahreïn et au sultanat d'Oman (35,36), pays à forte prévalence de drépanocytose, tandis qu'une étude plus ancienne de Gardner *et al.* (34), s'est intéressée à une cohorte anglaise de 38 patients. Il en ressort que le STA est le principal motif d'admission des patients drépanocytaires en réanimation. La mortalité en réanimation variait de 12,7 % (Al Khawaja *et al.*) à 19,6% (Gardner *et al.*). Les facteurs associés à la mortalité dans les études du Moyen-Orient, étaient l'âge, le nombre d'hospitalisations antérieures, la durée de séjour en réanimation et le recours à une ventilation mécanique invasive ou à des amines vasopressives. Dans l'étude de Gardner *et al.* les patients décédés ont plus souvent été transfusés en réanimation et ont plus souvent nécessité une ventilation mécanique invasive. Aucune des données démographiques de base n'était associée à la mortalité. La durée de séjour dans le service d'amont à la réanimation semblait plus longue dans le groupe des patients décédés (8 vs 4 jours) mais sans différence significative ($p=0,25$). De plus, 4 des patients décédés, le sont le jour de leur admission en réanimation. Les auteurs évoquent la possibilité que les patients décédés ont tardé à être transférés du service conventionnel où ils se trouvaient. Ceci suggère l'intérêt de rechercher des marqueurs de reconnaissance précoce d'une évolution défavorable lors de l'hospitalisation pour une CVO.

Cecchini *et al.* ont étudié les caractéristiques des patients adultes drépanocytaires admis en réanimation à l'Hopital Tenon à Paris et les facteurs associés à une évolution défavorable

définis par le recours à une thérapeutique de suppléance d'organe ou le décès (37). Dans cette cohorte rétrospective de 147 patients (167 admissions) hospitalisés entre janvier 2004 et août 2010, l'âge médian était de 26 (21 – 30) ans. Alors que le motif d'entrée à l'hôpital le plus fréquent était la CVO (n=99, 64%), le syndrome thoracique aigu était le motif principal d'admission en réanimation (n=99, 72%). Une ventilation mécanique invasive a été nécessaire dans 25 épisodes (18%), le support par amines dans 10 épisodes (7%). Neuf patients (7%) sont décédés d'une complication de la drépanocytose et 29 (20%) épisodes ont connu une évolution défavorable comme définie précédemment. Les patients ayant eu une évolution défavorable avaient plus souvent une insuffisance rénale chronique en comparaison aux patients sans évolution défavorable (1% vs 18%, p=0,001) ; ils étaient plus transfusés en culots globulaires rouges en réanimation (5 (4 – 8) vs 2 (2 – 3), p<0,01) et leur durée de séjour en réanimation était plus longue : 9 (6 – 11) jours vs 3 (2 – 5) jours, p<0,01. En analyse multivariée, 3 facteurs étaient associées avec une évolution compliquée : une hémoglobinémie inférieure ou égale à 7,8 g/dL (OR 3.6 IC 95%, 1.1–11.9), une fréquence respiratoire supérieure ou égale à 32 cycles/min (OR 5.6 IC 95% 1.8–17.2), et une insuffisance rénale aiguë (IRA) à l'admission en réanimation (OR 11.5 IC 95% 2.5–52.6).

Ces travaux mettent en exergue la fréquence de l'admission des patients drépanocytaires en réanimation, avec un taux de mortalité ou de complications important au vu de leur âge jeune. Des facteurs prédictifs d'évolution défavorable chez les patients en crise drépanocytaire ont été proposés afin de repérer précocement ceux à risque d'évolution défavorable et ainsi d'alerter le clinicien afin d'optimiser la prise en charge. Cependant, ces données actuelles sont issues de travaux monocentriques, réalisés par des équipes expertes dans la prise en charge des patients drépanocytaires ou dans des pays à plus forte prévalence de la pathologie. Enfin, les données colligées par les équipes européennes diffèrent quand aux taux de mortalité, à la nécessité de recours à un support d'organe en réanimation et aux facteurs de gravité identifiés.

Dans notre expérience locale, le risque d'aggravation brutale des patients drépanocytaires présentant en apparence une crise simple reste une préoccupation majeure des cliniciens les prenant en charge. C'est la raison pour laquelle nous avons réalisé l'étude DREPANOMIR, étude rétrospective, descriptive multicentrique, nationale.

1.5 Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est premièrement, d'évaluer à l'échelle nationale française, la gravité, définie par des critères cliniques, des patients adultes drépanocytaires admis en unité de soins intensifs dans les centres universitaires français, et deuxièmement, d'identifier des facteurs clinico-biologiques pronostiques associés à une évolution défavorable.

2 PATIENTS ET METHODES

2.1 Aspects éthiques et réglementaires

L'étude DREPANOMIR a fait l'objet d'une déclaration à la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU de Nantes. L'information des patients a été assurée via une information générale concernant la recherche clinique, dispensée de manière individuelle grâce aux livrets d'accueil des services de médecine intensive réanimation. Le protocole a reçu un avis favorable du comité d'éthique de la Société de Réanimation en Langue Française (référence CE SRLF 18-16).

2.2 Méthodologie générale

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, multicentrique. Le recueil de données concerne les séjours hospitaliers des patients admis entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2017 inclus, avec un suivi à un an soit jusqu'au 31 décembre 2018.

Nous avons colligé les données des patients admis dans les services de MIR du CHU de Nantes, ainsi que de 15 services de MIR qui ont accepté de participer à l'étude : CHU Henri Mondor à Créteil (centre de référence des « Syndromes drépanocytaires majeurs »), Hopital Tenon à Paris, CHU Bordeaux, CHU Brest, CHU Dijon, CHU Lille, CHU Lyon (Hopital Edouard Herriot et Hopital de la Croix Rousse), CHU Marseille Hopital de la Timone, CHU Nancy, CHU Poitiers, CHU Rennes, CHU Rouen, CHU Strasbourg, Oncopole à Toulouse et CHU Tours.

Les dossiers médicaux des patients concernés par la période d'étude ont été identifiés par un investigateur local grâce à une recherche via le PMSI. Les données ont ensuite été colligées soit par l'investigateur local dans les centres ayant recensés moins de 5 patients, soit par nos soins.

En cas d'hospitalisations multiples sur la période d'étude, seul le premier séjour sur la période d'étude a été analysé.

2.3 Population de l'étude

Les critères d'inclusion étaient :

- patient adulte majeur admis en MIR sur la période d'étude
- patient présentant un syndrome drépanocytaire majeur.

Les critères d'exclusion étaient :

- patient mineur
- patient hétérozygote AS.

2.4 Données colligées

Les éléments recherchés sont des éléments usuellement tracés dans le dossier médical des patients.

- Données démographiques : âge, sexe
- Données cliniques générales : poids et indice de masse corporel, antécédents généraux, score de Charlson.
- Complications chroniques de la drépanocytose, passées ou présentes, basées sur une revue de Lionnet *et al*, ainsi que sur le Protocole National de Diagnostic et de Soins de la Haute Autorité de Santé (HAS) (16,17) :
 - Atteinte osseuse : ostéonécrose aseptique

- Atteinte rénale : néphropathie drépanocytaire au stade de microalbuminurie entre 30 et 300 mg/24h, protéinurie > 0,3g/24h ou insuffisance rénale chronique avec débit de filtration glomérulaire estimé à moins de 60 ml/min/1.73m²
- Atteinte cardiaque : cardiomyopathie dilatée, cardiomyopathie hypertrophique
- Atteinte pulmonaire : trouble ventilatoire restrictif avec capacité pulmonaire totale < 80% de la valeur théorique aux explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), trouble ventilatoire obstructif avec rapport volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) sur la capacité vitale forcée (CVF) inférieur à 70% de la valeur théorique, hypertension artérielle pulmonaire suspectée échographiquement ou confirmée par cathétérisme cardiaque.
- Atteinte hépato-biliaire : présence de lithiases biliaires symptomatiques ou non, antécédent de cholecystectomie, hémochromatose post-transfusionnelle
- Atteinte neurologique : vasculopathie cérébrale définie par un Moya-Moya, anévrisme intra-cérébral connu
- Atteinte ophtalmologique : rétinopathie drépanocytaire
- Atteinte cutanée : ulcères
- Atteinte hématologique : allo-immunisation post-transfusionnelle, asplénisme fonctionnelle définie par la présence de corps de Jolly sur le frottis sanguin
- Score de Hebbel évaluant la sévérité de la drépanocytose (38)

- Complications aiguës de la drépanocytose :

- nombre d'hospitalisation(s) « toute cause » dans l'année précédant le séjour
- nombre d'hospitalisation(s) pour CVO dans l'année passée
- syndrome thoracique aigu
- accident vasculaire cérébral
- hémolyse retardée post-transfusionnelle
- priapisme ayant nécessité une injection intracaverneuse ou un drainage
- échange érythrocytaire ou transfusion simple dans les 12 mois précédents le séjour, hors programme d'échange transfusionnel.

- Biologie à l'état de base, datant de moins d'un an, et prélevée à distance d'au moins un mois d'un épisode aigu : taux d'hémoglobine, leucocytes, plaquettes, hémoglobine S,

hémoglobine F, créatinine, protéinurie, ASAT, ALAT, bilirubine totale, bilirubine libre, bilirubine conjuguée, LDH, taux de prothrombine.

- Traitement de fond en cours au moment du premier séjour : supplémentation en folates, antibioprofylaxie par pénicilline, hydroxyurée, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), érythropoïétine (EPO), chélateurs du fer, programme d'échange transfusionnel actif ou passé, cholécystectomie, splénectomie, arthroplastie avec pose de prothèse de hanche/genou/épaule, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- Données du séjour en amont de la MIR : parcours hospitalier, motif d'hospitalisation initial, paramètres vitaux à l'admission, données du bilan biologique initial et prise en charge thérapeutique.
- Données du séjour en MIR : motif d'hospitalisation, défaillance d'organe motivant le transfert en USI, paramètres vitaux à l'admission, bilan biologique plus proche de l'horaire d'admission, prise en charge thérapeutique antalgique, support transfusionnel, antibiothérapie, mesures de suppléance d'organe : oxygénothérapie, ventilation non invasive (VNI), ventilation mécanique (VM), épuration extra-rénale (EER), amines vasopressives, Oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO).

Le Rox index en MIR a été calculé. Il se définit par le rapport de la saturation pulsée en oxygène sur la fraction inspirée en oxygène, divisée par la fréquence respiratoire. Cet indice a été développé pour prédire le risque d'intubation chez les patients avec une pneumopathie et oxygénés par oxygénation haut débit. Un index d'au moins 4,88 est associé avec un moindre risque d'intubation chez ces patients (39). La plupart des patients recevant une oxygénothérapie à visée antalgique, en dehors de toute hyoxémie, ce paramètre nous semble plus fiable et pertinent dans l'évaluation de la fonction respiratoire que la saturation pulsée en oxygène ou la fréquence respiratoire pris isolément.

L'insuffisance rénale aiguë en réanimation a été définie par une élévation de la créatinine plasmatique d'au moins 1,5 fois la créatinine plasmatique de base du patient. En l'absence de taux de créatinine plasmatique de base, une valeur estimée a été calculée

en supposant l'absence d'insuffisance rénale chronique, et en calculant un taux de créatinine plasmatique à partir de la formule du CKD-EPI, pour un débit de filtration glomérulaire de 75 ml/min/1,73m² conformément aux recommandations d'experts du groupe KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) (40).

- Devenir : durée de séjour en MIR, durée de séjour hospitalier, destination à la sortie, décès hospitalier. Un suivi à un an a été réalisé pour évaluer la fréquence des décès et réhospitalisations en réanimation après l'hospitalisation initiale.

2.5 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était un critère composite associant décès et/ou recours à une thérapeutique de suppléance d'organe, défini par la nécessité de recours à une ventilation non invasive, et/ou une ventilation mécanique invasive et/ou des amines et/ou une dialyse aigüe, et/ou une oxygénation par membre extra-corporelle (ECMO). En effet, ce critère composite, déjà utilisé par Cecchini *et al*, est plus pertinent pour refléter la gravité des patients que le décès seul (37).

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Le recours à un support d'organe
- La mortalité en réanimation
- La mortalité hospitalière
- La mortalité à un an
- La ré-hospitalisation en réanimation à un an.

2.6 Analyses statistiques

La saisie informatique des données a été faite sur le logiciel Excel. Afin de garantir l'anonymat des données, chaque patient s'est vu attribué un numéro d'anonymat.

En cas d'hospitalisations multiples pour un même patient sur la période d'étude, seul le premier épisode a été analysé.

Les données quantitatives sont présentées en médiane avec espace interquartile. Les données qualitatives sont présentées en effectif et pourcentage. Le critère de jugement principal est le critère composite comprenant le décès en MIR et/ou recours à une thérapeutique de suppléance d'organe. L'association entre le critère de jugement principal et les facteurs clinico-biologiques étaient quantifiée par des odds ratio (OR) avec leur intervalle de confiance à 95% obtenus par régression logistique. Le seuil de significativité retenu était $p < 0,05$. Les facteurs analysés étaient les caractéristiques clinico-biologiques à l'état de base, à l'admission à l'hôpital et à l'admission en réanimation. Les facteurs indépendamment associés au critère de jugement principal ont été déterminés par une analyse multivariée avec un modèle de régression logistique. Le modèle a été construit selon une méthode pas à pas descendante. Les variables incluses dans le modèle étaient les variables pertinentes cliniquement avec une p-valeur $< 0,2$. Le seuil de significativité retenue était $p < 0,05$.

3 Résultats

3.1 Population

La recherche PMSI dans les différents centres a permis d'identifier 538 patients représentant 825 séjours sur la période du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2017 inclus. Après vérification des critères d'exclusion, notre étude a inclus 488 patients correspondant à 642 séjours. Le nombre de séjours par patient était de 1,3 en moyenne, allant de 1 à 7 séjours sur la période d'étude .

Les caractéristiques de la population sont décrites dans le tableau 1 et l'annexe 1. L'âge médian de la population globale était de 29 [23 – 37] ans. Il y avait 49,5% de femmes. La grande majorité des patients (86,4%) étaient homozygotes SS, 5,6% hétérozygotes SC, 4,5% Sβ⁺thalassémie et 2,5% Sβ⁰thalassémie. L'association avec une alpha-thalassémie était retrouvée pour 21 patients (4,3%).

Concernant les antécédents spécifiques liés à la drépanocytose, les plus fréquents étaient le syndrome thoracique aigu (60%), l'ostéonécrose aseptique (28,7%) et la rétinopathie drépanocytaire (20,5%). Soixante-dix-neuf patients (16,2%) avaient un antécédent d'alloimmunisation, mais seulement 39 (8%) avaient déjà présenté une hémolyse retardée post-transfusionnelle. Une protéinurie significative était retrouvée chez 13,9% des patients, et 7,6% avaient une insuffisance rénale chronique.

Les patients avaient peu de comorbidités en dehors de la drépanocytose et ses complications, avec seulement 6 patients diabétiques (1,3%), 30 patients hypertendus (6,1%), 12 patients immunodéprimés (par la prise d'un traitement immunosuppresseur, ou par une pathologie sous-jacente) (2,5%). Les patients présentaient un score de Charlson médian à 0.

Les données biologiques disponibles à l'état de base (à distance d'un épisode aigu) montraient un taux d'hémoglobine à 8,5 [7,8 – 9,5] g/dL en médiane, un taux de leucocytes et de plaquettes en médiane de 9,7 [7,8 – 11,6] G/L et 335 [243 – 431] G/L respectivement. Le taux d'hémoglobine S médian à l'état de base était de 80 [61 – 87] % et d'hémoglobine F 8,9 [3,7 – 13,8] %. Le taux de créatinine plasmatique médian était de 56 μmol/L, et la protéinurie

était de 0,05 [0 – 0,2] g/L. Enfin les patients avaient peu de signes d'hémolyse comme en atteste des transaminases en médiane à une fois la normale, une bilirubine totale à 32,5 µmol/L et des LDH à 1,6 fois la normale en médiane.

Une supplémentation par folates était prescrite chez 79% des patients, et 49,5% étaient traités par hydroxyurée. Un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine était prescrit chez 9,7% des patients, et une minorité recevaient une prophylaxie par pénicilline, un traitement chélateur du fer ou de l'érythropoïétine (respectivement 8%, 6,4% et 3,3%). Plus de la moitié (53,3%) des patients étaient cholecystectomisés, 7,2 % avaient été splénectomisés, et 5,3% étaient porteurs d'une prothèse articulaire. Seulement 2 patients (0,4%) avaient eu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Concernant l'histoire médicale des 12 mois qui précédaient le premier séjour sur la période d'étude, le nombre d'hospitalisations « toute cause », comme « pour CVO » était de 0 [0 – 1] en médiane. Cinquante patients (10,2%) ont reçu une transfusion simple et 17 patients (3,5%) un échange érythrocytaire dans le cadre d'une CVO, en dehors de tout programme d'échange transfusionnel.

Les caractéristiques des patients sont figurées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques de la population à l'état de base

Variabiles	DM	Population globale N= 488
Médiane [EIQ], n (%)		
Age (ans)	0	29 [23 – 37]
Sexe féminin	0	242 (49,5)
IMC (kg/m ²)	112	21,8 [19,5 – 24,5]
Génotype	4	
SS		418 (86,4)
SC		27 (5,6)
Sβ ⁺		22 (4,5)
Sβ ⁰		12 (2,5)
Autre		5 (1)
Complications de la drépanocytose	3	
Syndrome thoracique aigu		293 (60)
Ostéonécrose aseptique		139 (28,5)
Allo-immunisation		79 (16,2)
Insuffisance rénale chronique		37 (7,6)
HRPT		39 (8)
HTAP		25 (5,1)
AVC		17 (3,5)
Score de Hebbel		2 [1 – 4]
Antécédents généraux	1	
Hypertension artérielle		30 (6,1)
Immunodépression		12 (2,5)
Diabète		6 (1,2)
Score de Charlson		0 [0 – 0]
Biologie à l'état de base		
Hémoglobine (g/dL)	119	8,5 [7,8 – 9,5]
Créatinine (umol/L)	352	56 [45 – 67,6]
Traitement de fond	2	
Supplémentation folique		384 (79)
Hydroxyurée		240 (49,5)
IEC		46 (9,7)
EPO		16 (3,3)
Pénicilline		39 (8)
Chélateur du fer		31 (6,4)
Programme d'échange transfusionnel		31 (6,4)
Histoire médicale l'année passée	6	
Hospitalisation toute cause		0 [0 – 1]
Hospitalisation pour CVO		0 [0 – 1]
Transfusion * ¹		67 (13,9)

*¹ Transfusion simple et/ou exsanguino-transfusion, hors programme d'échange transfusionnel
 EIQ : espace interquartile ; DM : données manquantes ; IMC : indice de masse corporelle ; HRPT : hémochromatose post-transfusionnelle ; HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; EPO : érythropoïétine ; PET : programme d'échange transfusionnel ; CVO : crise vaso-occlusive

3.2 Séjour en amont des soins intensifs

Les caractéristiques des patients à l'admission à l'hôpital et leur prise en charge en amont des soins intensifs sont décrites dans le tableau 2.

La majorité des patients (n=245 ; 50,1%) ont séjourné dans un seul service avant d'être transféré en MIR, il s'agissait du service d'accueil des urgences (SAU) dans 84,9% des cas. Les patients qui ont séjourné dans 2 services avant leur transfert (n=231 ; 47,3%) étaient principalement hospitalisés en service de médecine (n=210). Enfin 12 patients (2,5%) ont séjourné dans 3 services avant leur admission en USI ; le 3^e service était la médecine (n=4) ou un autre service de réanimation/USC (n=7). La durée de séjour avant transfert en USI était de 1 jour en médiane [0 – 3 jours].

Les patients consultaient à l'hôpital principalement pour une crise aiguë drépanocytaire (n=404, 82,8%). Il s'agissait d'une CVO (n=333 ; 68,2%), d'un STA (n=61 ; 12,5%), d'une anémie aiguë (n=8 ; 1,6%) ou d'une hémolyse retardée post-transfusionnelle (n=2 ; 0,4%). Un motif d'admission non spécifique de la drépanocytose était retenu chez 101 patients (20,7%) (diagnostic isolé ou associé à une crise drépanocytaire). Il s'agissait entre autre, de pathologies médicales aiguës comme infection (n=34) notamment pulmonaire, embolie pulmonaire (n=5), accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique (n=3), pathologie hépatobiliaire (n=3), œdème aigu pulmonaire (OAP) (n= 2), insuffisance rénale aiguë (n=2). Sept patients étaient hospitalisés de manière programmée pour bilan, dialyse ou échange transfusionnel. Sept patientes (1,4%) ont été admises en contexte gynéco-obstétrical. Les patients admis en contexte chirurgical (n=21) l'étaient principalement de façon programmée pour cholecystectomie (n=5) ou implantation d'une prothèse articulaire (n=9).

Au plan clinique, les constantes à l'admission étaient en médiane dans les normes, sans défaillance hémodynamique, neurologique ni respiratoire. L'évaluation visuelle analogique (EVA) de la douleur était élevée, en médiane à 8 [7 – 10].

Au plan biologique, on note une anémie en médiane à 8,6 [7,4 – 9,6] g/dL, une hyperleucocytose à 15 [12 – 19] G/L, et un taux de plaquettes à 320 [215 – 405] G/L. Le taux de créatinine plasmatique médian était de 59 [48 – 74] μ mol/L. Il existait des discrets signes

d'hémolyses avec des transaminases à moins de 2 fois la normale en médiane (ASAT 1,2N (1 – 2) et ALAT 1N (1 – 1,5)), des LDH à 2,1N en médiane.

Concernant la prise en charge antalgique, 459 patients (94,1%) ont reçu des antalgiques de palier I (paracétamol) et palier II (nefopam, tramadol) et 376 patients (79,3%) ont reçu des morphiniques, principalement par voie intraveineuse via une PCA (patient control analgesia) après titration. De la kétamine a été administrée à 42 (8,9%) patients en amont d'une USI. Seuls 23 (4,7%) patients ont reçu des AINS. Une oxygénothérapie a été instituée chez 372 patients (76,2%), en majorité avec un débit d'oxygène modérée entre 2 et 6 L/min. Une transfusion a été nécessaire pour 83 patients (17%): 64 patients (13,1%) ont reçu une transfusion simple avec en médiane 2 culots globulaires (CGR) transfusés, et 19 patients (3,9%) ont eu un échange transfusionnel manuel ou via machine, avec en médiane 2 culots transfusés. Huit patients (1,6%) ont été traités par saignée. Une antibiothérapie probabiliste a été initiée chez 227 patients (47,6%), par céphalosporines (n=139), pénicillines (n=81), macrolides (n=86) principalement. Enfin 9 patients (1,8%) ont reçu une corticothérapie, principalement dans le cadre d'une maladie dysimmunitaire.

Tableau 2. Caractéristiques et prise en charge en amont de la réanimation

Variables	DM	Population globale N= 488
Médiane [EIQ], n (%)		
Motif d'admission	1	
Complication aiguë drépanocytaire		403 (82,8)
Cause non drépanocytaire		76 (15,6)
Hospitalisation programmée		25 (5,1)
Constantes à l'admission		
PAS (mmHg)	184	124 [112 – 139]
PAD (mmHg)	185	73 [63 – 82]
PAM (mmHg)	180	90 [80 – 101]
FC (bpm)	200	89 [76 – 106]
FR (cpm)	341	20 [16 – 24]
Saturation en O ₂ (%)	194	98 [95 – 100]
Température (°C)	170	37 [36,6 – 37,7]
EVA	345	8 [7 – 10]
GCS	219	15 [15 – 15]
Biologie à l'admission		
Hémoglobine (g/dL)	74	8,6 [7,4 – 9,6]
Leucocytes (G/L)	111	14,9 [11,9 – 19]
Plaquettes (G/L)	134	320 [215 – 405]
Creatinine (umol/L)	142	59 [48 – 74]
ASAT (xN)	167	1,2 [1 – 2]
ALAT (xN)	163	1 [1 – 1,5]
Bilirubine totale (μmol/L)	151	44 [27 – 76]
Bilirubine conjuguée (μmol/L)	237	11 [8 – 17]
LDH (xN)	226	2,3 [1,7 – 3,1]
TP (%)	394	74 [64,5 – 86]
Traitements reçus		
Morphiniques	14	376 (79,3)
Kétamine	15	42 (8,9)
AINS	16	23 (4,9)
Transfusion CGR	13	64 (13,5)
Nombre de CGR reçus		2 [2 – 3]
Échange érythrocytaire	12	19 (4)
Nombre de CGR reçus		2 [2 – 3]
Saignée	13	8 (1,7)
Corticoïdes	12	9 (1,9)
Antibiothérapie	11	227 (47,6)
Durée de séjour pré-MIR (jours)	0	1 [0 – 3]

EIQ : espace interquartile ; DM : données manquantes ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAM : pression artérielle moyenne ; FC : fréquence cardiaque ; FR : fréquence respiratoire ; EVA : échelle visuelle analogique ; GCS : Glasgow coma scale ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens ; CGR : culots globulaires rouges ; MIR : médecine intensive réanimation

3.3 Séjour en unité de soins intensifs

Les principaux diagnostics d'admission en réanimation étaient le STA (n=232 ; 47,5%) et la CVO hyperalgique (n=104 ; 21,3%). Les autres diagnostics les plus fréquents en lien avec la drépanocytose étaient une CVO simple non hyperalgique ou compliquant une autre pathologie aiguë (n=27), l'hémolyse retardée post-transfusionnelle (n=14), un contexte obstétrical avec ou sans CVO (n= 10), une anémie aiguë (n=9) et un contexte péri-opératoire (n=7). Les diagnostics d'admission non drépanocytaires (associés ou isolés), étaient le sepsis (n=42 ; 8,6%), l'embolie pulmonaire (n=18 ; 3,7%), et l'œdème aigu pulmonaire (n=6 ; 1,2%).

La majorité des patients (n=330 ; 68%) ne présentaient pas de défaillance d'organe. Ceux qui en présentaient une, avaient principalement une détresse respiratoire aiguë (n=116, 23,8%). Dix-huit patients présentaient un état de choc, 15 patients présentaient un coma, 10 patients une défaillance multiviscérale et 3 patients une insuffisance rénale aiguë.

Au plan clinique, la pression artérielle systolique était à 126 mmHg, la pression artérielle diastolique à 72 mmHg, la pression artérielle moyenne à 90 mmHg, et à la fréquence cardiaque à 100 bpm en médiane. La fréquence respiratoire médiane était de 24 cycles par minute, avec une saturation en oxygène à 98%, et 84,4% des patients recevaient de l'oxygène à leur admission en réanimation. Le ROX index était à 13,9 [9,7 – 19,8]. La température médiane était à 37,4°C [36,9 – 38,2]. L'EVA était en médiane à 7 [4 - 8], et le score de Glasgow à 15 [15 - 15]. Le score IGS II calculé sur les constantes des 24 premières heures d'admission était en médiane à 16 [10 – 25], reflet d'une gravité modérée.

Au plan biologique, l'anémie était marquée avec une hémoglobine à 8 [7 – 9] g/dL. On notait une hyperleucocytose à 15 [11 – 20] G/L. L'hémoglobine S en début de séjour était à 77 [59 – 85] %. La créatinine plasmatique était à 54 [41 – 72] μ mol/L. Une IRA, définie par une élévation de la créatininémie d'au moins 1,5 fois la créatinine de base, était présente chez 9 patients, dont 1 patient insuffisant rénal chronique.. Le taux de lactates était bas, en médiane à 0,9 [0,6 – 1,4] mmol/L.

Concernant la prise en charge antalgique, 95% ont reçu des antalgiques de palier I et II, 391 (80%) des morphiniques et 115 (23,6%) de la ketamine. Les AINS ont été utilisés chez 26 (5,3%) patients. Un support transfusionnel a été nécessaire chez 240 patients (49,3% des cas) :

une transfusion simple chez 127 (26%) patients et un échange érythrocytaire chez 114 (23,3%) patients, avec en médiane 4 CGR utilisés. Douze patients (2,5%) ont eu une saignée seule. Une antibiothérapie a été administrée chez 360 (73,8%) patients. Il s'agissait en probabiliste, principalement de céphalosporines (n=259 ; 53,1%) et macrolides (n=231 ; 44,9%), le plus souvent en association. Il y a eu également recours à des pénicillines (n=79 ; 16,2%), fluoroquinolones (n=15 ; 3%), azolés (n=11 ; 2,3%), aminosides (n=9 ; 1,8%) et carbapénèmes (n=6 ; 1,2%).

Parmi les autres traitements administrés, on note 15 patients (3,1%) traités par corticothérapie et plusieurs patients traités pour une hémolyse retardée post-transfusionnelle ont reçu de l'érythropoïétine (EPO ; n=28), du fer injectable (n=14), des immunoglobulines intraveineuses (n=12) et des immunomodulateurs (rituximab ou eculizumab ; n=13).

Au moins une thérapeutique de suppléance d'organe a été nécessaire chez 81 patients (16,6%). Il s'agissait de VNI dans 29 cas (5,9%), une ventilation mécanique invasive dans 46 cas (9,4%), pendant en médiane 5 [2 – 10] jours, d'amines vasopressives dans 32 cas (6,5%), épuration extra-rénale dans 18 cas (3,7%) et 8 patients (1,6%) ont nécessité une ECMO : 5 ECMO veino-veineuses et 3 ECMO artério-veineuses. Les indications de la ventilation mécanique invasive étaient « respiratoire » dans 37% des cas (STA et/ou SDRA), « circulatoire » dans 19,6% des cas, « neurologique » dans 13% des cas, SDMV dans 10,9% et autre cause dans 17,4% des cas.

Au plan infectieux, le point d'appel identifié en cas de sepsis (n=42) était principalement pulmonaire (25%) ou abdominal (20,5%) (cholécystite, angiocholite). Parmi les autres causes de sepsis on retrouve des infections du système nerveux central (11,4%), une bactériémie sans point d'appel (9,1%), des infections ORL (6,8%), des infections ostéo-articulaires (6,8%) et urinaires (6,8%). Les autres causes de sepsis comprenaient infection ophtalmologique, et accès palustres.

Les germes identifiés dans les prélèvements bactériologiques sont décrits dans l'annexe 2. Les germes les plus souvent retrouvés étaient le *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et Pneumocoque. Huit lavages bronchoalvéolaires étaient positifs avec une documentation hétérogène, retrouvant en prédominance des entérobactéries. Aucune documentation de germe intracellulaire n'a été faite, mais les sérologies de bactéries intracellulaires n'étaient pas toujours disponibles.

Tableau 3. Caractéristiques et prise en charge en médecine intensive réanimation

Variables	DM	Population globale N= 488
Médiane [EIQ], n (%)		
Motif d'admission	0	
STA		232 (47,5)
CVO hyperalgique		104 (21,3)
Sepsis		42 (8,6)
Embolie pulmonaire		18 (3,7)
Autres complications drépanocytaires		83 (17)
Autres causes non drépanocytaires		60 (12,3)
Principale défaillance d'organe	3	
Déresse respiratoire aigue		116 (23,9)
Etat de choc		14 (2,9)
Coma		15 (3,1)
IRA		3 (0,6)
DMV		7 (1,4)
Constantes à l'admission		
PAM (mmHg)	29	90 [80 – 100]
FC (bpm)	31	100 [84 – 115]
FR (cpm)	117	24 [18 – 30]
Saturation en O ₂ (%)	41	98 [96 – 100]
Rox index	146	13,9 [9,7 – 19,8]
Température (°C)	73	37,4 [36,9 – 38,2]
EVA	226	7 [4 – 8]
GCS	42	15 [15 – 15]
Biologie à l'admission		
Hémoglobine (g/dL)	10	8 [6,7 – 9,1]
Leucocytes (G/L)	17	15,1 [11 – 20]
Plaquettes (G/L)	12	264 [170 – 360]
Créatinine (umol/L)	10	54 [41 – 72]
ASAT (xN)	45	1,3 [1 – 2,3]
ALAT (xN)	44	1 [1 – 1,7]
Bilirubine totale (µmol/L)	47	41 [24 – 77]
Bilirubine conjuguée (µmol/L)	118	14 [8 – 28]
LDH (xN)	125	2,4 [1,7 – 4,6]
TP (%)	197	68 [57 – 78]
Lactate artériel (mmol/L)	221	0,9 [0,6 – 1,4]
Hémoglobine S (%)	336	77 [59 – 85]

EIQ : espace interquartile ; DM : données manquantes ; STA : syndrome thoracique aigu ; CVO : crise vaso-occlusive ; IRA : insuffisance rénale aigue ; DMV : défaillance multiviscérale ; PAM : pression artérielle moyenne ; FC : fréquence cardiaque ; FR : fréquence respiratoire ; EVA : échelle visuelle analogique ; GCS : Glasgow coma scale

Tableau 3. Caractéristiques et prise en charge en médecine intensive réanimation (suite)

Variables	DM	Population globale N= 488
Médiane [EIQ], n (%)		
Traitements reçus		
Morphiniques	0	391 (80,1)
Kétamine	0	115 (23,6)
AINS	0	26 (5,3)
Transfusion CGR	0	127 (26)
Nombre de culots	0	0 [0 – 2]
Échange érythrocytaire	0	114 (23,3)
Nombre de culots		4 [2 – 5]
Saignée	0	12 (2,5)
Corticoïdes	0	15 (3,1)
Antibiothérapie	0	360 (73,8)
Suppléance d'organe	0	
VNI		29 (5,9)
VM		46 (9,4)
Durée (jours)		5 [2 – 10]
Amines		32 (6,6)
Dialyse		18 (3,7)
ECMO VV		5 (1)
ECMO AV		3 (0,6)
IGS II	88	16 [10 – 25]
Durée de séjour (jours)	0	5 (3 – 8)

EIQ : espace interquartile ; DM : données manquantes ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens ; CGR : culots globulaires rouges ; VNI : ventilation non invasive ; VM : ventilation mécanique ; ECMO VV/AV : extracorporeal membrane oxygenation veino-veineuse / artérioveineuse ; IGS : index de gravité simplifié

3.4 Devenir des patients après la sortie de MIR

La durée de séjour en MIR était en médiane de 5 (3 – 8) jours, et la durée de séjour hospitalier de 12 (9 – 16) jours en médiane. La majorité (411, 84,4%) des patients ont été transférés dans un service de médecine à l'issue du séjour en MIR, et 43 (8,8%) sont rentrés à domicile immédiatement après le séjour en MIR. Les autres patients étaient transférés en

gynéco-obstétriques (2,5%), chirurgie et autre service (1,2%). Le taux de ré-admission en réanimation dans l'année qui a suivi le premier séjour est de 30% (n=129).

Seize patients (3,3%) sont décédés en réanimation au cours de leur premier séjour sur la période d'étude. Les caractéristiques des 16 patients décédés sont retranscrites dans l'annexe 3. L'âge médian était de 29 ans, allant de 19 à 61 ans. Il s'agissait en majorité d'hommes, n=10/16. La moitié d'entre eux avaient un score de Hebbel à 0 et n'avait jamais fait de STA. La CVO était le motif d'admission à l'hôpital dans la moitié des cas. Les causes d'admission en réanimation étaient diverses, en prédominance sepsis et STA. Les causes de décès étaient cardiocirculatoires.

La mortalité hospitalière était de 3,7% (n=18), avec un patient décédé à l'hôpital après la sortie de MIR dans chaque groupe. La mortalité à 1 an était de 6 % (n=35). Les patients décédés dans l'année de suivi avaient tous été ré-admis en MIR et sont décédés dans un service de MIR.

Tableau 4. Devenir des patients après la sortie de réanimation

Variabiles	DM	Population globale N= 488
Médiane [EIQ], n (%)		
Durée de séjour hospitalier (jours)	14	12 [9 – 16]
Destination après MIR	2	
Médecine		411 (84,4)
Domicile		43 (8,8)
Gynéco-obstétrique		12 (2,5)
Chirurgie		3 (0,6)
Autre		3 (0,6)
Ré-admission en MIR à 1 an	58	129 (29,9)
Délai de ré-admission (jours)	5	131 [31 – 244]
Mortalité en MIR	0	16 (3,3)
Mortalité hospitalière		18 (3,7)
Mortalité à 1 an	58	27 (6,3)

EIQ : espace interquartile ; MIR : médecine intensive réanimation

3.5 Facteurs pronostiques

Quatre-vingt-un patients (16,6%) ont rempli le critère d'évolution défavorable en réanimation. Nous avons comparé les différentes caractéristiques clinicobiologiques des patients avec et sans évolution défavorable (annexe 4). En comparaison avec les patients n'ayant pas eu d'évolution défavorable en réanimation, ceux qui ont connu une évolution défavorable étaient significativement plus âgés (31 [22 – 40] vs 28 [23 – 36] ans, $p=0,04$), avaient un IMC plus élevé (22,6 [20 – 26,6] vs 21,7 [19,4 – 24,4] kg/m^2 , $p=0,02$), avaient plus souvent une hypertension artérielle (14,8 % vs 4,4%, $p<0,001$), une insuffisance rénale chronique (14,8% vs 1,2%, $p=0,009$), une hypertension artérielle pulmonaire (9,9% vs 4,2%, $p=0,04$). Leurs scores de Charlson (0 [0 – 1] vs 0 [0 – 2], $p<0,001$) et de Hebbel (2 [0 – 3] vs 2 [2 – 4], $p=0,01$) étaient significativement plus élevés. Les patients avec une évolution défavorable étaient plus souvent traités par IEC (17,3% vs 7,9%, $p=0,01$) et érythropoïétine (8,6% vs 2,2%, $p=0,006$), mais recevaient moins souvent une supplémentation en folates (66,7% vs 81,5%, $p=0,003$). Ces patients avaient été plus fréquemment hospitalisés dans l'année précédent le séjour en réanimation (pour une CVO ou toute cause confondue) (0 [0 - 1] vs 0 [0 – 2], $p=0,03$). En revanche, ils étaient moins nombreux à déjà avoir présenté un épisode de STA que ceux sans évolution défavorable (48,2% vs 62,6%, $p=0,02$).

Concernant les données à l'admission à l'hôpital, les patients avec une évolution défavorable en MIR avaient une température significativement plus élevée (37 [36,7 – 38,3] °C vs 37 [36,6 – 37,6] °C, $p=0,02$) ainsi qu'un taux de créatinine plasmatique (69 vs 58 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,003$) et de bilirubine totale (12 vs 11 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,01$) plus élevés, que ceux sans évolution défavorable. Le nombre de culots transfusés par transfusion simple était plus important dans le groupe évolution défavorable (3,5 vs 2 CGR, $p<0,001$). Ces patients ont plus souvent reçu une antibiothérapie (64,2% vs 44,2%, $p=0,001$) et une corticothérapie (5% vs 1,3%, $p=0,04$). Enfin la durée de séjour avant transfert en MIR était significativement plus élevée dans le groupe évolution défavorable (2 [1 – 3] vs 1 [0 – 3] jours, $p=0,04$).

Les patients avec une évolution défavorable étaient moins souvent admis en réanimation pour une CVO isolée que les patients sans évolution défavorable (4,9% vs 24,6%, $p<0,0001$). Ils avaient, à leur admission en réanimation, une fréquence cardiaque (110 [96 – 125] vs 97 [82 – 112] bpm, $p<0,0001$) et une fréquence respiratoire ((28 [23 – 32] vs 23 [17 – 28] cpm,

p<0,0001) plus élevées, ainsi qu'un score de Glasgow (15 [14 - 15] vs 15 [15 - 15], p<0,001) et un ROX index plus bas (10,9 [5,9 - 16,7] vs 14,5 [11,5 - 20,9], p<0,0001), que les patients n'ayant pas connu une évolution défavorable. Ils avaient plus souvent une défaillance d'organe (65,4% vs 25,1%, p<0,0001), principalement une détresse respiratoire aigüe. Au plan biologique, leurs taux de leucocytes, bilirubine conjuguée, LDH, TP et lactates artériels (1,8 [1 - 3,5] vs 0,8 [0,6 - 1,2], p<0,0001) étaient plus élevés, de même que le taux de créatinine (75 [53 - 173] vs 52 [40 - 66], p<0,0001) avec une clairance significativement plus basse, tandis que leur taux de plaquettes et hémoglobine S (68,1% [41,5 - 75] vs 78,9% [60,9 - 85,3], p=0,01) étaient plus bas. Ces patients ont plus souvent eu une transfusion simple (40,7% vs 23,1%, p=0,001) une corticothérapie (9,9% vs 1,7%, p=0,0006) ou une antibiothérapie (87,7% vs 71%, p=0,003) que les patients sans évolution défavorable. Leur Index de gravité simplifié (IGS II) calculé à 24h était significativement plus élevé (34 [24 - 41] vs 15 [10 - 22], p<0,0001).

En analyse multivariée (tableau 5), les facteurs indépendamment associés avec une évolution défavorable étaient le fait d'avoir reçu un échange-érythrocytaire avant l'admission en MIR (OR 5,75 IC95% (1,32 - 25)), ainsi que la PAM (OR 0,98 IC 95% (0,96 - 1)), la FR (OR 1,09 IC95% (1,05 - 1,13)), le taux d'hémoglobine (OR 1,22 IC 95% (1,01 - 1,47)) et la clairance de la créatinine selon la formule du CKD-EPI (OR 0,98 IC 95% (0,97 - 0,98)) à l'admission en réanimation. L'analyse multivariée incluant le ROX index ainsi que la courbe ROC du ROX index sont figurées en annexes 5 et 6.

Tableau 5. Facteurs prédictifs d'une évolution défavorable

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée Modèle final	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Age (ans)				
+ 1 an	1,02 (1 – 1,04)	0,04	Variable exclue du modèle	
Sexe				
Féminin	1	0,21	Variable exclue du modèle	
Masculin	1,4 (0,8 – 2,2)			
Génotype				
SS	1	0,15	Variable exclue du modèle	
Autres	1,6 (0,9 – 3)			
Insuffisance rénale chronique				
Non	1	0,009	Variable exclue du modèle	
Oui	2,7 (1,3 – 5,5)			
Hospitalisation dans l'année				
Non	1	0,02	Variable exclue du modèle	
Oui	0,55 (0,33 – 0,91)			
Durée de séjour avant MIR (jours)				
+ 1 jour	1,03 (1 – 1,05)	0,045	Variable exclue du modèle	
Transfusion simple avant MIR				
Non	1	0,06	Variable exclue du modèle	
Oui	1,81 (0,97 – 3,38)			
EE avant MIR				
Non	1	0,03	1	0,02
Oui	1,82 (0,64 – 5,20)		5,75 (1,32 – 25)	
FR en MIR (cycles/minutes)				
+ 1 cycle par minute	0,35 (0,2 - 0,59)	<0,0001	1,09 (1,05 – 1,13)	<0,0001
PAM (mmHg) en MIR				
+ 1 mmHg	0,99 (0,98 – 1,01)	0,29	0,98 (0,96 – 1,00)	0,034
Clairance de la créatinine* ¹ en MIR (ml/min/1,73m ²)				
+ 1 ml/min/1,73m ²	0,98 (0,98 – 0,99)	<0,0001	0,98 (0,97 – 0,98)	<0,0001
Hémoglobine en MIR (g/dL)				
+ 1 g/dL	0,97 (0,85 – 1,11)	0,68	1,22 (1,01 – 1,47)	0,035
Bilirubine totale (µmol/L) en MIR				
≤ 17 µmol/L	1		Variable exclue du modèle	
> 17 µmol/L	1,88 (0,78 – 4,55)	0,16		
Insuffisance rénale aiguë en MIR				
Absence	1	0,0005	Variable exclue du modèle	
IRA sans IRC	2,56 (1,27 – 5,19)			
IRA sur IRC	7,73 (2,77 – 21,6)			

EIQ : espace interquartile ; OR : odds ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; EE : Echange érythrocytaire ; MIR : médecine intensive réanimation ; EE : échange érythrocytaire ; FR : fréquence respiratoire ; PAM : pression artérielle moyenne ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; IRC : insuffisance rénale chronique ; *¹ clairance de la créatinine selon CKD-EPID

4 Discussion

4.1 Résultats principaux

L'objectif de notre étude était d'évaluer la gravité des patients drépanocytaires adultes admis en médecine intensive réanimation, et de dégager les facteurs pronostiques associés à une évolution défavorable. Ce travail a inclus 488 patients adultes drépanocytaires admis en MIR dans 16 CHU en France métropolitaine. Le motif d'admission principal était le syndrome thoracique aigu, présent dans presque la moitié des cas. Environ un patient sur 6 a connu une évolution défavorable, définie par le recours à une thérapeutique de suppléance d'organe et/ou le décès en MIR, et le taux de mortalité en MIR était de 3,3%. Ces patients étaient plus âgés, avaient plus fréquemment une HTA, une IRC et une HTAP que ceux n'ayant pas connu une évolution défavorable. En réanimation, ils avaient plus souvent une détresse respiratoire aiguë et une insuffisance rénale aiguë. Enfin les facteurs pronostiques indépendamment associés à une évolution défavorable étaient le fait d'avoir reçu un échange-érythrocytaire avant l'admission en MIR (OR 5,75 IC 95% (1,32 – 25)), ainsi que la pression artérielle moyenne (OR 0,98 IC 95% (0,96 – 1)), la fréquence respiratoire (OR 1,09 IC 95% (1,05 – 1,13)), le taux d'hémoglobine (OR 1,22 IC 95%(1,01 – 1,47)) et la clairance de la créatinine selon la formule du CKD-EPI (OR 0,98 IC 95% (0,97 – 0,98)) à l'admission en réanimation.

4.2 Comparaison avec la littérature

Dans notre étude, le motif principal d'admission en réanimation était le STA, présent dans quasiment un cas sur deux. D'autres cohortes rapportent des fréquences variant de 30 à 70% (34–37,41). Ceci peut s'expliquer par le profil des unités de soins intensifs médical et/ou chirurgical, et le profil de recrutement des patients. Néanmoins, le STA est systématiquement rapporté comme le motif principal d'admission, ce qui est concordant avec notre étude. Le taux de mortalité en MIR dans notre cohorte était de 3,3%. Les études similaires menées dans d'autres services de réanimation rapportent des taux de décès plus importants, de 12 à 22% (34–36,42). Il s'agit d'études soit plus anciennes, ou menées dans des pays à plus forte prévalence

de la pathologie, avec un système de santé différent, où la prise en charge préventive notamment est peut-être différente de celle des patients de notre étude. Dans l'étude de Cecchini *et al.*, le taux de mortalité était de 7% (9/138) entre 2004 et 2010. Ceci peut suggérer à la fois une disparité de répartition des patients drépanocytaires en France métropolitaine, avec les patients porteurs des pathologies les plus graves suivis dans les centres de références franciliens, mais également une amélioration progressive de la prise en charge et du pronostic. En effet, à titre comparatif, sur notre période d'étude, soit de 2015 à 2017, le taux de mortalité en réanimation des patients drépanocytaires à l'Hopital Tenon était de 1/105 (0,95%). Concernant la fréquence des séjours avec une évolution défavorable, elle était similaire entre la cohorte de Tenon et notre étude, respectivement 20% et 16%. Au total, la fréquence du recours à un support d'organe semble inchangée, mais le taux de mortalité tend à diminuer, laissant supposer une amélioration progressive de la prise en charge des patients drépanocytaires.

L'analyse des facteurs pronostiques d'une évolution défavorable a permis d'identifier cinq facteurs cliniques et biologiques: PAM, FR, taux d'hémoglobine, et clairance de la créatinine plasmatique à l'admission en réanimation, ainsi que les échanges érythrocytaires avant le transfert en réanimation. La polynée, l'insuffisance rénale aigüe et la chute de l'hémoglobine au cours d'une crise aigüe drépanocytaire sont des facteurs pronostiques déjà identifiés par d'autres équipes (35–37,43). Notre travail vient donc renforcer le poids de ces paramètres clinico-biologiques simples, à dépister et devant conduire à une admission précoce en MIR. Par ailleurs, notre étude a également permis d'identifier deux autres facteurs pronostiques que sont la PAM à l'admission en MIR et l'exsanguino-transfusion avant le transfert en MIR. Il s'agit à notre connaissance de la première étude relevant ces deux facteurs pronostiques, dont nous verrons les applications cliniques dans le paragraphe suivant.

4.3 Implications cliniques

Cette étude confirme que le taux de mortalité en réanimation des patients adultes drépanocytaires, dans les centres de compétences français, est faible, ici à 3,3%. En comparaison, le taux de mortalité moyen dans les services de MIR en France est de l'ordre de 20% (44). Ceci est la résultante d'une meilleure connaissance de la pathologie qui permet une meilleure prise en charge des complications de fond et en phase aigüe. Nous nous sommes intéressés au

caractéristiques clinico-biologiques des 16 patients décédés en réanimation sur la période d'étude. Il semble se dégager deux profils de patients. Environ la moitié des patients avaient un âge au dessus de l'âge médian de la cohorte et présentaient des complications chroniques d'organe, notamment IRC, ou un antécédent notable de complication drépanocytaire. Les patients de notre étude qui ont connu une évolution défavorable avaient plus souvent une IRC, HTA ou HTAP. Ces patients avec une pathologie de fond plus sévère, semblent donc à risque d'évolution défavorable lors d'une crise aiguë. Cependant, l'autre moitié des patients avaient un âge jeune, et aucun antécédent drépanocytaire sévère, avec un score de Hebbel à 0, ce qui avait également été montré par Cecchini *et al.* L'effectif des patients décédés étant faibles, il n'a pas été possible de dégager un profil clinique plus précis. Néanmoins ces données suggèrent que les cliniciens ne devraient pas être faussement rassurés par un patient avec une pathologie de fond peu active, puisque ces patients aussi peuvent connaître une évolution défavorable aboutissant au décès. Enfin, dans ce travail, un tiers des patients décédés avaient un génotype autre que homozygote SS, et le génotype n'est pas apparu comme un facteur pronostique indépendant dans notre analyse. Le génotype ne peut donc être utilisé pour l'évaluation du risque des patients drépanocytaires, comme cela a déjà été évoqué dans la littérature (37).

Il est intéressant de noter que le recours à une thérapeutique de suppléance d'organe reposait sur la VNI dans 36% des cas, soit 29 patients. Dans 2/3 des cas, elle était justifiée par un STA. Seulement 4 de ces patients ont été placés sous ventilation mécanique invasive au décours. Enfin, le recours à ce traitement était inégal d'un centre à l'autre, puisque certains centres n'y ont jamais eu recours, tandis que d'autres ont utilisé la VNI dans quasiment 1 cas sur 5. Un seul essai clinique monocentrique a cherché à évaluer l'intérêt de la VNI dans le cadre d'un STA, en comparaison avec une oxygénothérapie simple, sans montrer de supériorité (28). L'intérêt du recours à cette thérapeutique reste donc incertain, mais ne semble pas avoir été délétère au vu du faible nombre de patients intubés au décours. Par ailleurs, nous n'avons pas évalué la fréquence du recours à l'oxygénothérapie haut débit, alors que ce dispositif, de plus en plus utilisé chez les patients drépanocytaires, fera prochainement l'objet d'un essai clinique randomisé visant à évaluer son efficacité versus oxygénothérapie standard pour prévenir la survenue d'un STA lors d'une CVO (étude OSONE NCT03976180). L'oxygénothérapie au cours de la crise drépanocytaire fait partie intégrante de la prise en charge, puisqu'elle fait partie des mesures pour lutter contre les phénomènes vaso-occlusifs, même en dehors de toute hypoxémie. En cas de STA hypoxémique, rétablir une hématoxe correcte est donc un enjeu

double. Il n'existe cependant pas de recommandations claires quand aux modalités d'oxygénation de ces patients. Au total, les pratiques semblent hétérogènes quand aux modalités d'oxygénation des patients drépanocytaires présentant un STA et la littérature est pauvre. Le meilleur dispositif d'oxygénothérapie reste à déterminer chez ces patients, afin d'homogénéiser les pratiques.

L'analyse des facteurs pronostiques d'une évolution défavorable a identifié des facteurs cliniques et biologiques, que d'autres équipes avaient déjà mis en évidence: FR, taux d'hémoglobine, et clairance de la créatinine plasmatique à l'admission en réanimation (35–37,43). Une polypnée, une chute de l'hémoglobine et une insuffisance rénale aigüe, sont des facteurs connus prédictifs d'une évolution défavorable, ce que notre travail confirme ici. Ceci permet de rappeler que la mise en évidence de l'IRA chez les patients drépanocytaires peut être rendue difficile étant donné qu'au stade précoce de la néphropathie drépanocytaire, les patients présentent une hyperfiltration glomérulaire, qui est fréquente chez ces patients (45). En conséquence une IRA chez un patient drépanocytaire peut s'accompagner d'un taux de créatinine faussement normal initialement. Il faut donc évaluer la fonction rénale en phase aigüe en comparant avec le niveau de base et être alerté par une altération du niveau de fonction rénale, même en dessous des seuils définis d'IRA.

Ce travail a permis d'identifier, pour la première fois deux autres paramètres associés à l'évolution défavorable : la PAM et l'exsanguino-transfusion avant le transfert en réanimation. A notre connaissance, aucune autre étude n'a mis en évidence qu'une baisse de la PAM est associée à une évolution défavorable chez les patients drépanocytaires. Or, la plupart des patients décédés le sont des suites d'un SDM.V. La défaillance hémodynamique ne fait pas partie des critères diagnostiques du SDM.V (30), cependant, il est reconnu qu'une grande proportion de la mortalité associée à ce syndrome, s'expliquerait par une défaillance hémodynamique (24), ce que conforte notre travail. Le sepsis et le STA étaient les causes les plus fréquentes d'admission en réanimation des patients décédés. Il a déjà été mis en évidence que les STA graves s'accompagnent fréquemment d'une hypertension pulmonaire aigüe, pouvant aller, dans les cas les plus graves jusqu'au cœur pulmonaire aigüe (23). L'hypotension chez ces patients pourraient donc résulter, entre autre, d'une dysfonction cardiaque droite sévère, aggravée par une participation septique. La baisse de la PAM doit donc être un signe d'alarme chez les patients drépanocytaires et faire discuter l'intensification du traitement, notamment un support transfusionnel.

Enfin, pour la première fois, l'exsanguino-transfusion en amont de la MIR a été identifiée comme un facteur indépendant d'évolution défavorable. C'est le facteur avec le plus fort impact dans notre analyse avec un OR 5,75 IC 95% (1,32 – 25). Les échanges transfusionnels avant la réanimation ont concerné 19 patients ; 64 patients avaient reçu une transfusion simple, mais la transfusion simple ne constituait pas un facteur pronostique indépendant. Nous avons précédemment expliqué que l'exsanguino-transfusion est réservée à un nombre limitée d'indications, comprenant les manifestations les plus sévères des crises aiguës drépanocytaires (3,16,19). Le fait d'avoir réalisé une exsanguino-transfusion avant le transfert en MIR signe donc une crise cliniquement sévère ou ne se résolvant pas après une évolution prolongée malgré une prise en charge adaptée. De plus, ces patients ont eu une durée médiane de séjour avant le transfert en MIR de 4 [2 – 6,5] jours, contre 1 [0 – 3] jour pour ceux n'ayant pas eu d'EE. Notre interprétation de ce résultat est donc, que des patients avec des critères de gravité ont probablement tardé à être transférés dans un service de soins intensifs, et la réalisation d'une exsanguino-transfusion dans un service conventionnel, alors qu'ils présentaient une crise sévère, a pu être un facteur délétère surajouté. En effet, il a déjà été évoqué que les politiques d'admission des patients drépanocytaires doivent être larges en raison du risque de détérioration brutale des patients drépanocytaires, guidés par les facteurs prédictifs évoqués précédemment (24). Notre travail conforte ces données ; tout patient présentant des facteurs de gravité et/ou pour lequel une indication d'exsanguino-transfusion est posée devrait être transféré vers un service de MIR, et ce même en l'absence de défaillance d'organe, afin d'être monitorer de façon rapprochée et mettre en œuvre les thérapeutiques permettant d'enrayer une crise.

4.4 Forces et limites

Ce travail présente plusieurs forces. Premièrement, notre étude est la première étude multicentrique française s'étant intéressée aux patients drépanocytaires adultes en réanimation. Elle est donc représentative de la population des patients drépanocytaires pris en charge dans les CHU de France métropolitaine, et non exclusivement dans les centres de références franciliens. Deuxièmement, notre étude présente un effectif conséquent en comparaison aux études similaires récentes menées sur la même population. De plus, le recueil de données est

exhaustif, comprenant l'ensemble des séjours des patients drépanocytaires admis en MIR sur la période d'étude, quel que soit le motif d'admission, ce qui permet une bonne représentation des patients drépanocytaires en réanimation. Enfin, nous avons cherché à évaluer la fréquence des ré-hospitalisations et décès jusqu'à un an après le sortie en réanimation, ce qui a permis d'évaluer la morbi-mortalité en sortie de réanimation.

Notre étude présente également certaines limites. Tout d'abord, le recueil de données est rétrospectif, et responsable de données manquantes, essentiellement concernant les données biologiques à l'état de base. Deuxièmement, nous avons exclusivement inclus des patients en France métropolitaine, et n'avons donc pas inclus dans ce travail les patients d'Outre Mer, qui représentent une proportion importante des patients drépanocytaires français. Cependant, la majorité des patients drépanocytaires français résident en Ile de France, et nous avons inclus les 2 services de MIR des centres de références (Henri Mondor et Hopital Tenon), ce qui rend notre cohorte représentative de la population des patients drépanocytaires français. Egalement, nous nous sommes limités aux services de MIR et n'avons pas inclus de patients admis en réanimation chirurgicale. Le profil des patients est donc « médical », et il y a peu de patients en période péri-opératoire. Or les chirurgies programmées font parties de la prise en charge de fond des patients drépanocytaires et la période péri-opératoire est à risque de survenue de crise aiguë drépanocytaire (46,47). Enfin, nous avons recueilli les données à l'admission à l'hôpital puis à l'admission en réanimation, sans évaluer les changements de paramètres clinico-biologiques entre ces deux périodes, ou dans les heures précédant l'admission en USI. Cependant, 40 % des patients ont été transférés directement des urgences, le jour ou le lendemain de leur admission, et donc dans ces situations, la fenêtre de temps est étroite pour évaluer des changements de paramètres. Enfin, nous n'avons pas relevé les données d'échographie cardiaque en MIR. Or un des paramètres reconnus comme facteur de gravité lors des STA est la survenue d'une hypertension pulmonaire aiguë pouvant aller jusqu'au cœur pulmonaire aigu (23). Cependant l'échographie cardiaque lors d'une crise drépanocytaire n'est pas systématiquement réalisée dans tous les centres, ni réalisée de façon systématique pour tous les STA hospitalisés en MIR ; ces données n'étaient donc pas toujours disponibles.

4.5 Conclusion

Notre étude confirme les facteurs pronostiques d'une évolution défavorable des patients drépanocytaires adultes admis en réanimation, déjà reconnus : polypnée, insuffisance rénale aiguë et baisse de l'hémoglobine au cours d'une crise, tout en mettant en évidence pour la première fois, deux paramètres associés avec une évolution péjorative : la baisse de la pression artérielle moyenne et le recours aux échanges érythrocytaires en amont du transfert en MIR. Ce travail illustre le paradoxe des patients drépanocytaires : bien que présentant un taux de mortalité en réanimation faible, le décès peut survenir chez des patients jeunes avec des pathologies de fond peu actives. Ces éléments soutiennent l'intérêt du transfert large des patients drépanocytaires dans les unités de soins intensifs. Nos données méritent d'être confirmées de manière prospective, et appellent à une homogénéisation des pratiques entre les centres quant aux politiques d'admission, de gestion de l'exsanguino-transfusion et des modalités de ventilation.

5 Bibliographie

1. Gladwin MT. Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *n engl j med*. 2008;12.
2. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 Apr 20;376(16):1561–73.
3. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of Sickle Cell Disease: Summary of the 2014 Evidence-Based Report by Expert Panel Members. *JAMA*. 2014 Sep 10;312(10):1033.
4. Hassell KL. Population Estimates of Sickle Cell Disease in the U.S. *American Journal of Preventive Medicine*. 2010 Apr;38(4):S512–21.
5. RAPPORT DREES 2015 L'état de santé de la population en France http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rappeds_v11_16032015.pdf.
6. RAPPORT DREES 2017 L'état de santé de la population en France <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf>.
7. Telfer P, Coen P, Chakravorty S, Wilkey O, Evans J, Newell H, et al. Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. *Haematologica*. 2007 Jul 1;92(7):905–12.
8. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010 Apr 29;115(17):3447–52.
9. Couque N, Girard D, Ducrocq R, Boizeau P, Haouari Z, Missud F, et al. Improvement of medical care in a cohort of newborns with sickle-cell disease in North Paris: impact of national guidelines. *British Journal of Haematology*. 2016;173(6):927–37.
10. Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood*. 2016 Sep 8;128(10):1436–8.
11. Perronne V, Roberts-Harewood M, Bachir D, Roudot-Thoraval F, Delord J-M, Thuret I, et al. Patterns of mortality in sickle cell disease in adults in France and England. *The Hematology Journal*. 2002;3(1):56–60.
12. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality In Sickle Cell Disease -- Life Expectancy and Risk Factors for Early Death [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199406093302303>. 2010 [cited 2019 Apr 11]. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199406093302303?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
13. Mancini EA, Culbertson DE, Yang Y-M, Gardner TM, Powell R, Haynes Jr J, et al. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *British journal of haematology*. 2003;123(2):359–365.

14. Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, Rana S, Gordeuk VR, Castro O. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *American Journal of Hematology*. 2006 Nov;81(11):858–63.
15. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *The Lancet*. 2010 Dec;376(9757):2018–31.
16. Lionnet F, Arlet J-B, Bartolucci P, Habibi A, Ribeil J-A, Stankovic K. Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte. *La Revue de Médecine Interne*. 2009 Sep;30:S162–223.
17. HAS Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent.
18. Pirenne F, Bartolucci P, Habibi A. Management of delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease: Prevention, diagnosis, treatment. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2017 Sep;24(3):227–31.
19. Rees DC, Robinson S, Howard J. How I manage red cell transfusions in patients with sickle cell disease. *British Journal of Haematology*. 2018 Feb;180(4):607–17.
20. Charache S. “Acute chest syndrome” in adults with sickle cell anemia. Microbiology, treatment, and prevention. *Archives of Internal Medicine*. 1979 Jan 1;139(1):67–9.
21. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease: Clinical Presentation and Course. :7.
22. Bartolucci P, Habibi A, Khellaf M, Roudot-Thoraval F, Melica G, Lascaux A-S, et al. Score Predicting Acute Chest Syndrome During Vaso-occlusive Crises in Adult Sickle-cell Disease Patients. *EBioMedicine*. 2016 Jun 29;10:305–11.
23. Mekontso Dessap A, Leon R, Habibi A, Nzouakou R, Roudot-Thoraval F, Adnot S, et al. Pulmonary Hypertension and Cor Pulmonale during Severe Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Mar 15;177(6):646–53.
24. Cecchini J, Fartoukh M. Sickle cell disease in the ICU: Current Opinion in Critical Care. 2015 Dec;21(6):569–75.
25. Habibi A, Godeau B, Galacteros F. Drépanocytose et réanimation. *Réanimation*. 2007 Aug;16(4):310–7.
26. Gladwin MT, Schechter AN, Shelhamer JH, Ognibene FP. The Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease: Possible Role of Nitric Oxide in Its Pathophysiology and Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 May;159(5):1368–76.
27. Maitre B, Djibre M, Katsahian S, Habibi A, Stankovic Stojanovic K, Khellaf M, et al. Inhaled nitric oxide for acute chest syndrome in adult sickle cell patients: a randomized controlled study. *Intensive Care Med*. 2015 Dec;41(12):2121–9.
28. Fartoukh M, Lefort Y, Habibi A, Bachir D, Galacteros F, Godeau B, et al. Early intermittent noninvasive ventilation for acute chest syndrome in adults with sickle cell disease: a pilot study. *Intensive Care Medicine*. 2010 Aug;36(8):1355–62.

29. Bellet PS, Rucknagel DL. Incentive Spirometry to Prevent Acute Pulmonary Complications in Sickle Cell Diseases. *The New England Journal of Medicine*. 1995;5.
30. Hassell KL, Eckman JR, Lane PA. Acute multiorgan failure syndrome: A potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. *The American Journal of Medicine*. 1994 Feb;96(2):155–62.
31. Tedla FM, Friedman EA. Multiorgan failure during a sickle cell crisis in sickle/β⁺-thalassemia. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003 Aug;42(2):e4.1-e4.3.
32. Adamski J, Hanna CA, Reddy VB, Litovsky SH, Evans CA, Marques MB. Multiorgan failure and bone marrow necrosis in three adults with sickle cell-β⁺-thalassemia. *American Journal of Hematology*. 2012;87(6):621–4.
33. AlJuburi G, Laverty AA, Green SA, Phekoo KJ, Banarsee R, Okoye NVO, et al. Trends in hospital admissions for sickle cell disease in England, 2001/02-2009/10. *Journal of Public Health*. 2012 Dec 1;34(4):570–6.
34. Gardner K, Bell C, Bartram JL, Allman M, Awogbade M, Rees DC, et al. Outcome of adults with sickle cell disease admitted to critical care - experience of a single institution in the UK: Short Report. *British Journal of Haematology*. 2010 Sep;150(5):610–3.
35. Al Khawaja SA, Ateya ZM, Al Hammam RA. Predictors of mortality in adults with Sickle cell disease admitted to intensive care unit in Bahrain. *Journal of Critical Care*. 2017 Dec;42:238–42.
36. Tawfic QA, Kausalya R, Al-Sajee D, Burad J, Mohammed AK, Narayanan A. Adult sickle cell disease: A five-year experience of intensive care management in a university hospital in Oman. *Sultan Qaboos University medical journal*. 2012;12(2):177.
37. Cecchini J, Lionnet F, Djibré M, Parrot A, Stojanovic KS, Girot R, et al. Outcomes of Adult Patients With Sickle Cell Disease Admitted to the ICU: A Case Series*. *Critical Care Medicine*. 2014 Jul;42(7):1629–39.
38. Hebbel RP, Boogaerts MAB, Eaton JW, Steinberg MH. Erythrocyte Adherence to Endothelium in Sickle-Cell Anemia. *New England Journal of Medicine*. 1980 May 1;302(18):992–5.
39. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard J-D, et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *Journal of Critical Care*. 2016 Oct;35:200–5.
40. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron*. 2012 Aug 7;120(4):c179–84.
41. Mekontso Dessap A, Fartoukh M, Machado RF. Ten tips for managing critically ill patients with sickle cell disease. *Intensive Care Medicine*. 2017 Jan;43(1):80–2.
42. Godeau B, Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Ruivard M, Durègne L, Lefort Y, et al. Évolution et facteurs pronostiques des adultes atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur lors de leur admission en réanimation. *La Revue de médecine interne*.

1999;20:587s.

43. Audard V, Homs S, Habibi A, Galacteros F, Bartolucci P, Godeau B, et al. Acute kidney injury in sickle patients with painful crisis or acute chest syndrome and its relation to pulmonary hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Aug 1;25(8):2524–9.
44. Annane D, Diehl J-L, Drault J-N, Farkas J-C, Gouello J-P, Fourrier F, et al. Démographie et structures des services de réanimation français (hors réanimation chirurgicale): état des lieux. *Réanimation*. 2012 Dec;21(S3):540–61.
45. Haymann J-P, Stankovic K, Levy P, Avellino V, Tharaux P-L, Letavernier E, et al. Glomerular Hyperfiltration in Adult Sickle Cell Anemia: A Frequent Hemolysis Associated Feature. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 May;5(5):756–61.
46. Haberkern CM, Neumayr LD, Orringer EP, Earles AN, Robertson SM, Black D, et al. Cholecystectomy in Sickle Cell Anemia Patients: Perioperative Outcome of 364 Cases From the National Preoperative Transfusion Study. :11.
47. Kwame Ofori Adjepong, Folashade Otegbeye, Yaw Amoateng Adjepong. Perioperative Management of Sickle Cell Disease. *Medit J Hematol Infect Dis*.

6 Annexes

Annexe 1. Caractéristiques de la population à l'état de base

Variables	DM	Population globale N= 488
Médiane [EIQ], n (%)		
Alpha thalassémie	4	21 (4,3)
Complications liées à la drépanocytose		
Protéinurie	30	64 (13,9)
Hémochromatose post transfusionnelle		67 (13,8)
TVR	4	30 (6,2)
TVO	4	11 (2,3)
CMD	3	41 (8,4)
CMH	3	6 (1,2)
Lithiase biliaire	3	46 (9,5)
Vasculopathie cérébrale	4	29 (6)
Rétinopathie	5	99 (20,5)
Ulcères cutanés	1	37 (7,6)
Priapisme	1	39 (8)
Biologie à l'état de base		
Leucocytes (G/L)	380	9,7 [7,8 – 11,6]
Plaquettes (G/L)	378	335 [243 – 431]
Hémoglobine S (%)	422	80 [61 – 87]
Hémoglobine F (%)	394	8,9 [3,7 – 13,8]
Protéinurie (g/L)	440	0,05 [0 – 0,2]
ASAT (xN)	393	1 [1 – 1,3]
ALAT (xN)	394	1 [1 – 1]
Bilirubine totale (umol/L)	401	32,5 [20,5 – 53]
LDH (xN)	390	1,6 [1,4 – 2,1]
TP (%)	451	76 [70 – 82]
Traitement de fond		
Splénectomie	1	35 (7,2)
Prothèse articulaire	1	26 (5,3)
Allogreffe	1	2 (0,4)

EIQ : espace interquartile ; DM : données manquantes ; TVR : trouble ventilatoire restrictif ; TVO : trouble ventilatoire obstructif ; CMD : cardiomyopathie dilatée ; CMH : cardiomyopathie hypertrophique ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; LDH : lactae déshydrogénase ; TP : taux de prothrombine

Annexe 2. Documentation microbiologique en médecine intensive réanimation

Type de prélèvement	Germes identifiés
Hémocultures, n= 33	<i>Staphylococcus aureus</i> méticilline sensible n=7 <i>Escherichia coli</i> n= 5 <i>Staphylococcus epidermidis</i> n= 4 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> n= 3 <i>Streptococcus pneumoniae</i> n= 2 <i>Proteus mirabilis</i> n= 2 <i>Streptococcus pyogenes</i> n= 1 <i>Enterococcus faecalis</i> n= 1 <i>Enterococcus aerogenes</i> n= 1 <i>Klebsiella pneumoniae</i> n= 1 Autre n=6
Examen cyto bactériologique des urines, n= 16	<i>Escherichia coli</i> n= 9 <i>Enterococcus faecalis</i> n= 3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> n= 3 <i>Citrobacter krosleri</i> n= 1
Examen cyto bactériologique des crachats, n= 40	<i>Staphylococcus aureus</i> méticilline sensible n= 19 <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline n= 3 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> n= 3 <i>Streptococcus pneumoniae</i> n= 2 <i>Streptococcus pyogenes</i> n= 2 <i>Klebsiella pneumoniae</i> n= 2 <i>Proteus mirabilis</i> n= 2 <i>Streptococcus agalactiae</i> n= 1 <i>Streptococcus constellatus</i> n= 1 <i>Haemophilus influenzae</i> n= 1 <i>Enterococcus aerogenes</i> n= 1 <i>Acinetobacter baumannii</i> n= 1 Autre n=2
Lavage bronchoalvéolaire, n= 8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n= 3 <i>Staphylococcus aureus</i> méticilline sensible n= 2 <i>Escherichia coli</i> n= 2 <i>Streptococcus pneumoniae</i> n= 1 <i>Klebsiella pneumoniae</i> n= 1 <i>Bacteroides fragilis</i> n=1 Autre n= 1
Liquide céphalorachidien, n= 3	<i>Streptococcus pneumoniae</i> n= 2

Autre, n= 32

- Escherichia coli* n= 1
- Staphylococcus aureus* meticilline sensible n= 5
- Plasmodium falciparum* n= 3
- Streptococcus pyogenes* n= 2
- Pseudomonas aeruginosa* n= 2
- Enterobacter cloacae* n= 2
- Legionella pneumophila* n= 2
- Staphylocoque coagulase négative n= 1
- Streptococcus viridans* n= 1
- Enterococcus faecium* n= 1
- Klebsiella pneumoniae* n= 1
- Clostridium paraputrificum* n= 1
- Toxoplasma gondii* n= 1
- Candida albicans* n= 1
- Virus*¹ n= 9

*¹Virus respiratoire syncitial x2, Cytomégalovirus x2, grippe B, coronavirus, parvovirus B19 x2, rhinovirus

Annexe 3. Profil clinico-biologique des patients décédés

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Age (ans)	61	26	29	24	41	19	34	47	18	20	23	39	53	56	29	19
Sexe	F	M	F	F	M	F	M	M	F	M	M	F	M	M	M	M
Génotype	SS	SB+	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SB+	SS	SC	SS	SC	SS	SC	SS
Antécédents	IRC, HTAP		STA		IRC		STA	STA	STA			STA		STA, IRC		STA
Score de Hebbel	0	0	4	0	0	3	3	3	2	0	0	4	0	6	0	2
Nb hospit° dans l'année	3	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hémoglobine de base (g/dL)	8,6	14,5	7,5	DM	DM	DM	8,2	DM	DM	11	8	9	DM	9	13	8
Motif admission à l'hôpital	CVO	Sd méningé	CVO	CVO	Chir. Prog.	STA	Confusion	CVO	CVO / PNP	PNP	CVO	CVO	Hépatite	CVO	CVO	STA
Motif admission MIR	Autre	Sepsis	IMV	Autre	Choc hémorragique	STA / sepsis	sepsis	HRPT	STA / EP	sepsis	OAP	CVO	Hépatite fulminante	sepsis	STA	STA
Défaillance d'organe	0	coma	coma	DMV	DMV	0	0	DMV	DRA	0	DRA	DMV	DMV	Coma	DMV	DRA
FR (cpm)	27	DM	DM	25	30	21	24	34	40	DM	30	DM	DM	30	24	30
IRA	NON	NON	NON	OUI	NON	NON	NON	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	OUI	NON	NON
EE avant MIR	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	OUI	NON	NON	OUI
Durée de séjour avant MIR	1	0	5	0	2	1	0	2	2	0	0	3	1	2	2	10
Durée de séjour hospitalier	8	9	5	1	53	1	5	3	3	1	5	8	3	12	12	13
Cause du décès	DMV	ACR inopiné	ACR inopiné	ACR inopiné	DMV	EP	ACR inopiné	DMV	CPA	Choc septique	choc hémorragique	DMV	DMV	Choc septique + DMV	DMV	DMV

DM : données manquantes ; CVO : crise vaso-occlusive ; Chir. Prog. : chirurgie programmée ; STA : syndrome thoracique aigu ; MIR : médecine intensive réanimation ; HRPT : hémolyse retardée post-transfusionnelle ; EP : embolie pulmonaire ; OAP : œdème aigu pulmonaire ; DMV : défaillance multiviscérale ; DRA : détresse respiratoire aiguë ; FR : fréquence respiratoire ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; EE : échange érythrocytaire ; ACR : arrêt cardiorespiratoire ; CPA : cœur pulmonaire aigu

Annexe 4. Caractéristiques clinicobiologiques de base, lors de la prise en charge hospitalière et devenir, en fonction de l'évolution en MIR

Variables	DM	Évolution défavorable N= 81	Évolution non défavorable N= 407	P
Médiane [EIQ], n (%)				
Age (ans)	0	31 [22 – 40]	28 [23 – 36]	0,04
Sexe féminin	0	35 (43,2)	207 (50,9)	0,21
IMC (kg/m ²)	112	22,6 [20 – 26,6]	21,7 [19,4 – 24,4]	0,02
Génotype	4			0,15
SS		65 (81,2)	353 (87,4)	
SC		7 (8,8)	20 (4,9)	
Sβ ⁺		6 (7,5)	16 (3,4)	
Sβ ⁰		0 (0)	12 (2,3)	
Autre		2 (2,5)	3 (0,7)	
Antécédents drépanocytaires	3			
Syndrome thoracique aigu		39 (48,2)	254 (62,6)	0,02
Ostéonécrose aseptique		20 (24,7)	119 (29,3)	0,4
Alloimmunisation		18 (22,2)	61 (15)	0,11
Insuffisance rénale chronique		12 (14,8)	25 (1,2)	0,009
HRPT		9 (11,1)	30 (7,4)	0,27
HTAP		8 (9,9)	17 (4,2)	0,04
AVC		1 (1,2)	16 (3,9)	0,252
Score de Hebbel		2 (0 – 3)	2 (2 – 4)	0,01
Antécédents généraux	1			
Hypertension artérielle		12 (14,8)	18 (4,4)	<0,001
Immunodépression		4 (4,9)	8 (2)	0,13
Diabète		2 (2,5)	4 (1)	0,29
Score de Charlson		0 (0 – 1)	0 (0 – 0)	<0,001
Biologie à l'état de base				
Hémoglobine (g/dL)	119	9 [7,7 – 10]	8,5 [7,8 – 9,5]	0,11
Créatinine (umol/L)	352	68 [56 – 100]	54 [44 – 66]	0,14
Traitement de fond	2			
Supplémentation folique		54 (66,7)	330 (81,5)	0,003
Hydroxyurée		36 (44,4)	204 (50,4)	0,33
IEC		14 (17,3)	32 (7,9)	0,01
EPO		7 (8,6)	9 (2,2)	0,006
Pénicilline		6 (7,4)	33 (8,1)	0,82
Chélateur du fer		7 (8,6)	24 (5,9)	0,36
PET		8 (9,9)	23 (5,7)	0,16
Histoire médicale l'année passée	6			
Hospitalisation toute cause		0 (0 – 1)	0 (0 – 2)	0,03
Hospitalisation pour CVO		0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0,03
Transfusion * ¹		12 (14,9)	55 (13,7)	0,91

Motif d'admission à l'hôpital	1			0,41
Crise aiguë drépanocytaire		64 (79)	339 (83,5)	
Cause non drépanocytaire		19 (23,5)	57 (14)	
Hospitalisation programmée		3 (3,7)	22 (5,4)	
Constantes à l'admission				
PAS (mmHg)	184	130 [110 – 141]	123 [113 – 139]	0,49
PAD (mmHg)	185	73 [61 – 81]	73 [64 – 82]	0,83
PAM (mmHg)	180	90 [77 – 101]	90 [80 – 100]	0,92
FC (bpm)	200	100 [70 – 110]	89 [76 – 105]	0,31
FR (cpm)	341	21 [15 – 28]	20 [16 – 24]	0,35
Saturation en O ₂ (%)	194	98 [95 – 100]	98 [95 – 100]	0,34
Température (°C)	170	37 [36,7 – 38,3]	37 [36,6 – 37,6]	0,02
EVA	345	8 [7 – 10]	8 [7 – 10]	0,79
GCS	219	15 [15 – 15]	15 [15 – 15]	0,05
Biologie à l'admission				
Hémoglobine (g/dL)	74	8,5 [7 – 9,8]	8,6 [7,5 – 9,6]	0,38
Leucocytes (G/L)	111	15 [12,3 – 21,1]	14,8 [11,7 – 18,7]	0,22
Plaquettes (G/L)	134	287 [194 – 383]	328 [223 – 406]	0,14
Creatinine (umol/L)	142	69 [55 – 86]	58 [47 – 72]	0,003
ASAT (xN)	167	1,4 [1 – 2,1]	1,2 [1 – 2]	0,64
ALAT (xN)	163	1 [1 – 1,7]	1 [1 – 1,5]	0,26
Bilirubine totale (µmol/L)	151	47,5 [30 – 101]	44 [26 – 73]	0,11
Bilirubine conjuguée (µmol/L)	237	12 [8 – 39]	11 [8 – 15]	0,01
LDH (xN)	226	2,2 [1,8 – 3,4]	2,3 [1,7 – 3,1]	0,27
TP (%)	394	72 [60 – 83]	74 [63 – 86]	0,21
Traitements reçus pré-MIR				
Morphiniques	14	57 (72,2)	319 (80,8)	0,09
Kétamine	15	3 (3,8)	14 (4,3)	0,09
AINS	16	6 (7,6)	17 (4,3)	0,22
Transfusion CGR	13	16 (20)	48 (12,2)	0,06
Nombre de CGR reçus		3,5 [2 – 4]	2 [2 – 2]	<0,001
Échange érythrocytaire	12	5 (6,3)	14 (3,5)	0,26
Nombre de CGR reçus		2 [2 – 2]	2 [2 – 3]	
Saignée	13	1 (1,3)	7 (1,8)	0,75
Corticoïdes	12	4 (5)	5 (1,3)	0,04
Antibiothérapie	11	52 (64,2)	175 (44,2)	0,001
Durée de séjour pré-MIR (jours)	0	2 [1 – 3]	1 [0 – 3]	0,04
Motif d'admission en MIR				
STA	0	40 (49,4)	192 (47,2)	0,96
CVO hyperalgique		4 (4,9)	100 (24,6)	<0,0001
Sepsis		17 (21,3)	25 (6,1)	
Embolie pulmonaire		5 (6,3)	13 (3,2)	

Autres complications drépanocytaires		13 (16)	70 (17,3)	
Autres causes non drépanocytaires		20 (24,7)	40 (9,8)	
Principale défaillance d'organe	3			<0,0001
Détresse respiratoire aigue		31 (38,8)	85 (21)	
Etat de choc		6 (7,5)	8 (2)	
Coma		8 (10)	7 (1,7)	
IRA		1 (1,2)	2 (0,5)	
DMV		7 (8,8)	0 (0)	
Constantes à l'admission en MIR				
PAM (mmHg)	29	87 [76 – 100]	90 [80 – 99]	0,3
FC (bpm)	31	110 [96 – 125]	97 [82 – 112]	<0,0001
FR (cpm)	117	28 [23 – 32]	23 [17 – 28]	<0,0001
Saturation en O ₂ (%)	41	98 [96 – 100]	99 [96 – 100]	0,13
Rox index	146	10,8 [5,9 – 16,7]	14,5 [11,5 – 20,9]	<0,0001
Température (°C)	73	37,7 [37 – 38,6]	37,3 [36,9 – 38,1]	0,33
EVA	226	7 [3 – 8]	7 [4 – 8]	0,48
GCS	42	15 [14 – 15]	15 [15 – 15]	<0,001
Biologie à l'admission en MIR				
Hémoglobine (g/dL)	10	8,1 [6,2 – 9,4]	8 [6,7 – 9,1]	0,68
Leucocytes (G/L)	17	17 [12,7 – 24]	15 [11,2 – 20]	<0,0001
Plaquettes (G/L)	12	192 [123 – 303]	276 [183 – 374]	0,0002
Créatinine (umol/L)	10	75 [53 – 173]	52 [40 – 66]	<0,0001
Clairance de la creatinine CKDEPI (ml/min/1,73m ²)		123 [41 – 152]	152 [130 – 167]	<0,0001
ASAT (xN)	45	2,1 [1,2 – 5]	1,2 [1 – 2]	0,99
ALAT (xN)	44	1 [1 – 2]	1 [1 – 1,6]	0,42
Bilirubine totale (µmol/L)	47	58 [27 – 103]	39 [23 – 71]	0,16
Bilirubine conjuguée (µmol/L)	118	22,5 [11 – 53]	13 [8 – 23]	0,009
LDH (xN)	125	3,6 [2 – 10,3]	2,3 [1,6 – 3,7]	0,002
TP (%)	197	61 [36 – 71]	69 [60 – 78]	<0,0001
Lactate artériel (mmol/L)	221	1,8 [1 – 3,5]	0,8 [0,6 – 1,2]	<0,0001
Hémoglobine S (%)	336	68,1 [41,5 – 75]	78,9 [60,9 -85,3]	0,013
Traitements reçus				
Morphiniques	0	60 (74,1)	331 (81,3)	0,14
Kétamine	0	9 (11,1)	106 (26)	0,005
AINS	0	1 (1,2)	25 (6,1)	0,11
Transfusion CGR	0	33 (40,7)	94 (23,1)	0,001
Nombre de culots		2 [0 – 2]	0 [0 – 2]	
Échange érythrocytaire	0	21 (25,9)	93 (22,8)	0,518
Nombre de culots		0 [0 – 4]	2 [2 – 4]	
Saignée	0	0 (0)	12 (3)	

Corticoïdes	0	8 (9,9)	7 (1,7)	0,0006
Antibiothérapie	0	71 (87,7)	289 (71)	0,003
Suppléance d'organe	0			
VNI		29 (35,8)	0 (0)	
VM		46 (56,8)	0 (0)	
Durée (jours)		5 [2 – 10]		
Amines		32 (39,5)	0 (0)	
Dialyse		18 (22,2)	0 (0)	
ECMO VV		5 (6,2)	0 (0)	
IGS II	88	34 [24 – 41]	15 [10 – 22]	<0,0001
Durée de séjour en MIR (jours)	0	6 [3 – 12]	5 [3 – 7]	0,0001
Durée de séjour hospitalier (jours)	14	14 [11 – 23]	11 [8 – 16]	
Destination après MIR	2			
Médecine		59 (73,8)	351 (86,4)	
Domicile		3 (3,7)	40 (9,9)	
Gynéco-obstétrique		0 (0)	12 (3)	
Chirurgie		1 (1,2)	2 (0,5)	
Autre		2 (2,5)	1 (0,2)	
Ré-admission en MIR à 1 an	58	18 (27,3)	111 (30,5)	
Délai de ré-admission (jours)	5	175 [86 – 279]	126 [14 – 239]	
Mortalité en MIR	0	16 (19,8)	0 (0)	
Mortalité hospitalière		17 (21)	1 (0,2)	
Mortalité à 1 an	58	20 (29)	7 (2)	
Durée de séjour hospitalier (jours)	14	14 [11 – 23]	11 [8 – 16]	

*¹ Transfusion simple et/ou exsanguino-transfusion, hors programme d'échange transfusionnel
 EIQ : espace interquartile ; DM : données manquantes ; IMC : indice de masse corporelle ; HRPT : hémochromatose post-transfusionnelle ; HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; EPO : érythropoïétine ; PET : programme d'échange transfusionnel ; CVO : crise vaso-occlusive ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAM : pression artérielle moyenne ; FC : fréquence cardiaque ; FR : fréquence respiratoire ; EVA : échelle visuelle analogique ; GCS : Glasgow coma scale ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens ; CGR : culots globulaires rouges ; MIR : médecine intensive réanimation ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens ; CGR : culots globulaires rouges ; VNI : ventilation non invasive ; VM : ventilation mécanique ; ECMO VV/AV : extracorporel membrane oxygenation veino-veineuse / artérioveineuse ; IGS : index de gravité simplifié

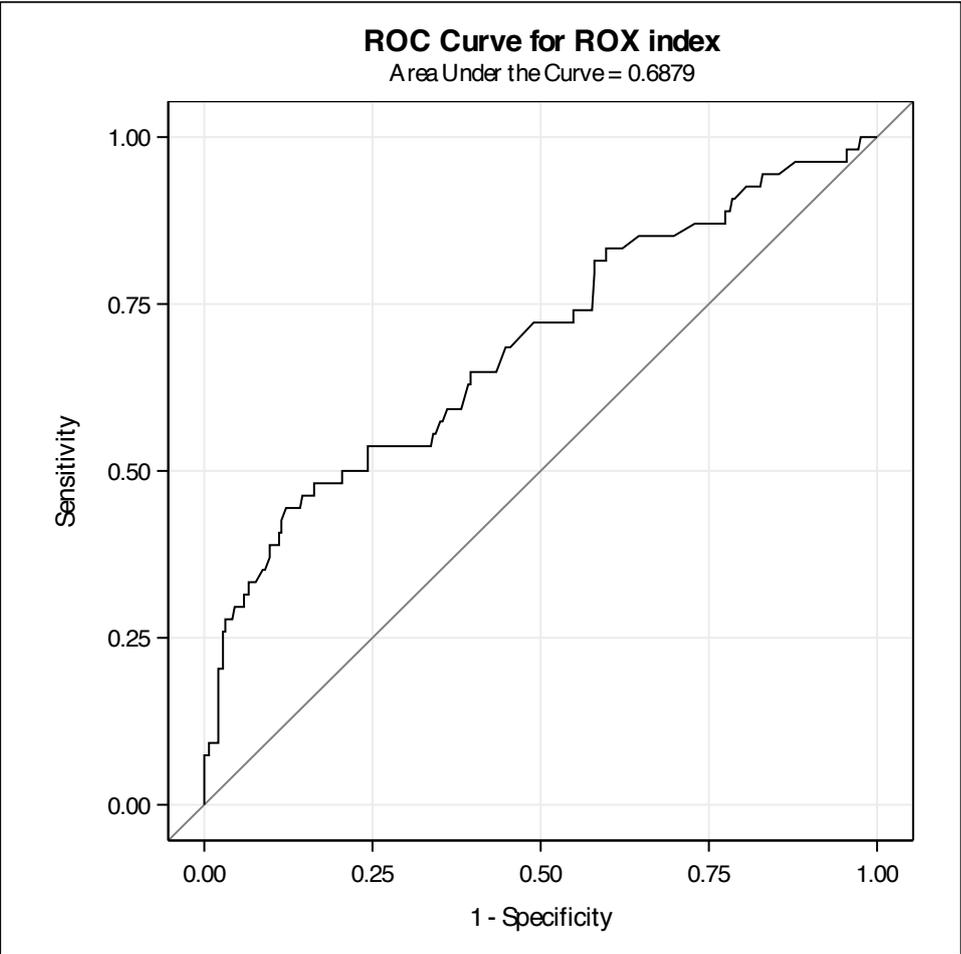
Annexe 5. Analyse multivariée incluant le ROX index

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
EE avant MIR				
Non	1	0,03	1	0,216
Oui	1,82 (0,64 – 5,20)		2,4 (0,6 – 9,63)	
ROX index				
+ 1 unité	0,9 (0,85 – 0,95)	<0,0001	0,88 (0,82 – 0,94)	<0,0001
Clairance de la créatinine* ¹ en MIR				
<60ml/min/1,73m ²	1	0,845	1	<0,0001
≥60ml/min/1,73m ²	1,24 (0,15 – 10,27)		0,07 (0,03 – 0,18)	
Hémoglobine en MIR (g/dL)				
+ 1 g/dL	0,97 (0,85 – 1,11)	0,68	1,22 (1,01 – 1,47)	0,035

*¹ Clairance selon la formule du CKD-EPI

EQ : espace interquartile ; EE : échange érythrocytaire ; MIR : médecine intensive réanimation

Annexe 6. Courbe ROC pour la prédiction d'une évolution défavorable par le ROX index



Area Under Curve = 0,6879 IC 95% [0,6 – 0,77]

NOM : AGBAKOU

PRENOM : Maïté

Titre de Thèse : ÉVALUATION DE LA GRAVITÉ ET DES FACTEURS PRONOSTIQUES DES PATIENTS DRÉPANOCYTAIRES ADMIS EN MÉDECINE INTENSIVE - RÉANIMATION: ÉTUDE MULTICENTRIQUE NATIONALE DRÉPANOMIR.

RESUME

Analyse rétrospective des caractéristiques clinico-biologiques, du devenir et des facteurs pronostiques des patients drépanocytaires admis en médecine intensive réanimation (MIR). L'étude a inclus 488 patients adultes drépanocytaires admis en MIR dans 16 CHU français, de 2015 à 2017. Le motif principal d'admission était le syndrome thoracique aigu (n=232, 47,5%). Quarante-vingt-un (16,6%) patients ont connu une évolution défavorable, définie par une suppléance d'organe ou le décès en MIR, et 16 (3,3%) patients sont décédés en MIR. Notre étude a confirmé des facteurs pronostiques reconnus associés à l'évolution défavorable : fréquence respiratoire, hémoglobinémie et clairance de la créatinine à l'admission en MIR, et a identifié pour la 1^e fois l'exsanguino-transfusion avant le transfert en MIR, ainsi que la pression artérielle moyenne à l'admission en MIR comme des facteurs pronostiques indépendants.

MOTS-CLES

DREPANOCYTOSE – SOINS INTENSIFS – REANIMATION – SYNDROME THORACIQUE AIGU – CRISE VASO-OCCLUSIVE - PRONOSTIC