

Facteurs associés à la mortalité hospitalière chez les SAPL admis en réanimation

Dr Marc PINETON de CHAMBRUN

Service de Médecine Interne 2 – Pr Zahir AMOURA

Centre national de référence Lupus et SAPL

Service de Médecine Intensive-Réanimation – Pr Alain COMBES

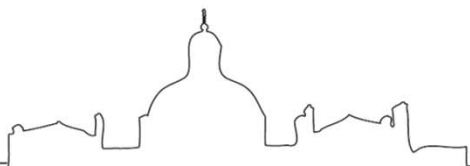
Hôpital La Pitié-Salpêtrière

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris



Lien(s) d'intérêt(s)

- Aucun



Critères du syndrome « catastrophique » du SAPL

1. ≥ 3 atteintes organes / systèmes / tissus
2. Apparition simultanée ou <1 semaine
3. Confirmation thrombose microvasculaire dans un organe
4. SAPL défini

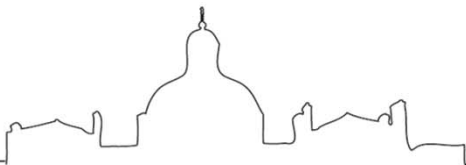
CAPS certain : 1+2+3+4

Rare : $\sim 1\%$ des malades avec un SAPL

CAPS probable :

- 2+3+4 et seulement 2 atteintes
- 1+2+3 et SAPL non confirmé car décès
- 1+2+4 et pas de preuve microvasculaire
- 1+3+4 et un 3^{ème} évènement survenant dans un délai d'un mois

Asherson et al. Lupus 2003
Cervera et al. ARD 2005



Pronostic du CAPS

Outcome

Death occurred in 18 of the 31 patients (58%). In 10, cardiac problems seemed to be the major cause of death; myocardial microthrombi in (8), leading to

1996 : 58%

3.5. Outcome

Among the 280 patients, 123 (44%) died at the time of the catastrophic APS event. Considering the presence or absence of

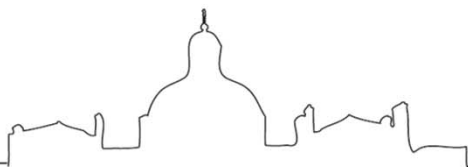
2009 : 44%

Mortality

Overall mortality in CAPS accounted for 36.9% (174/471) of cases. Mortality rate was 28.6% (54/189) in patients who received triple therapy, 41.1% (111/270) in those who were treated with any other combination and 75% (9/12) in those who did not received any of these treatments.

2018 : 37%

Asherson RA et al. Lupus 1996
Cervera R et al. J Autoimmun. 2009
Rodriguez-Pinto I et al. Rheumatology 2018



Principal facteur associé à la survie : triple thérapie

TABLE 3 Regression models on the effect of treatment on the survival of CAPS patients

Clinical variable	P-value	OR (95% CI)
Treatment		
Triple therapy	0.069	3.49 (0.9, 13.4)
Others	0.009	6.2 (1.6, 24.2)
None	0.004	
Renal involvement	<0.001	0.4 (0.3, 0.6)
Thrombocytopaenia	0.1	1.5 (0.9, 2.3)
Malignancy	0.006	0.4 (0.2, 0.8)
Triple therapy vs none	0.002	9.7 (2.3, 40.6)
Cardiac involvement	0.072	0.53 (0.27, 1.6)
Age	<0.001	0.96 (0.94, 0.98)
Peripheral thrombosis	0.076	0.53 (0.27, 1.1)
Triple therapy vs other	0.006	1.7 (1.2, 2.6)

CAPS: catastrophic APS; OR: odds ratio.

Traitement de « référence » :

Triple thérapie

Anticoagulation

+ Corticoïdes

+ Echanges plasmatiques ou IgIV

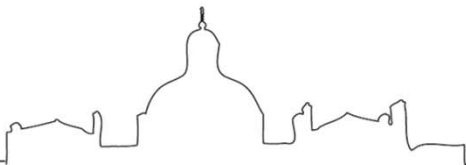
Problématique

Pas donnée concernant les SAPL admis en réanimation

Données du CAPS Registry sur :

- Mortalité globale
- Facteurs associées à la mortalité/survie

Pas d'information sur la proposition de malade en réanimation



Méthodes

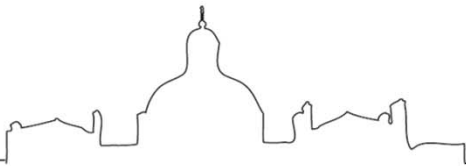
Etude rétrospective multicentrique entre 2000 et 2018 dans 24 centres

Critères d'inclusions :

- SAPL défini admis en réanimation avec une nouvelle manifestation thrombotique
- SAPL non défini (une seule détermination) admis en réanimation avec une nouvelle manifestation thrombotique et décès du malade en réanimation

Critères de non inclusion :

- SAPL défini admis en réanimation sans nouvelle manifestation thrombotique



Résultats : population de l'étude

Variables	n=152
Femme	96/134 (71,6)
Age, années	45,4±15,0
Indice de masse corporel kg/m ² n=124	26±6,5
Caractéristiques du SAPL	
Durée de suivi du SAPL, mois	109 [32-222]
SAPL veineux	107 (70,4)
SAPL artériels	66 (43,4)
SAPL obstétrical	37/96 (38,5)
Données biologiques du SAPL	
Triple positivité	84 (55,3)
Traitements avant l'admission	
Anticoagulants	110 (72,4)
Antiagrégants	50 (32,9)
Lupus systémique	52 (34,2)
SAPL connu	121 (79,6)

152 épisodes

134 malades uniques

2/3 de femmes

SAPL veineux +++

> 55% de triple positif

Variables	n=152
Mortalité en réa	27 (17,8)
Mortalité hospitalière	35 (23,0)

Résultats : caractéristiques générales

Variables	Malades uniques n=134	Survie hospitalière n=99	Mortalité hospitalière n=35	p-value
Femme	96/134 (71,6)	71 (71,7)	25 (71,4)	1,0
Age, années	46,0±15,1	42,3±14,4	56,4±12,1	<0,0001
Triple positivité	71 (53,0)	54 (54,5)	17 (48,6)	0,5
Lupus systémique	46 (34,3)	34 (34,3)	12 (34,3)	1,0
Score Charlson	2 [1-4]	1,0 [1,0-3,0]	4,0 [1,0-6,0]	<0,0001
SAPL connu	105 (78,4)	79 (79,8)	26 (74,3)	0,5
Score IGS 2 J0	33 [17,5-45,2]	28,0 [13,0-39,0]	45,0 [37,0-59,0]	<0,0001
Score SOFA J0	6,5 [3,0-9,0]	5,0 [3,0-8,0]	9,0 [6,0-13,0]	<0,0001
Défaillance rénale	48/133 (36,1)	26/98 (26,5)	21 (61,8)	<0,0001
Défaillance neurologique	25/133 (18,8)	13/98 (13,3)	12 (34,3)	0,006
Défaillance respiratoire	21/133 (15,8)	14/98 (14,3)	7 (20,0)	0,4

Résultats : atteintes d'organes

Variables	Malades uniques n=134	Survie hospitalière n=99	Mortalité hospitalière n=35	p-value
Critères du CAPS				
Non CAPS	73 (54,5)	52 (52,5)	21 (60,0)	0,4
CAPS Probable	53 (39,6)	42 (42,4)	11 (31,4)	0,3
CAPS Certain	8 (6,0)	5 (5,1)	3 (8,6)	0,4
Nombre d'atteintes d'organes	3 [2-4]	3 [2-4]	3 [2-4]	0,07
Preuve histologique	31 (23,1)	19 (19,2)	12 (34,3)	0,07
Thrombose macrovasculaire	89 (66,4)	60 (60,6)	29 (82,9)	0,02
Artérielle	57 (42,5)	33 (33,3)	24 (68,6)	<0,0001
Organes atteints				
Rein	77 (57,5)	54 (54,5)	23 (65,7)	0,3
Cœur	64 (47,8)	41 (41,4)	23 (65,7)	0,01
Système nerveux central	47 (35,1)	31 (31,3)	18 (51,4)	0,03
Atteinte digestive	15 (11,2)	7 (7,1)	8 (22,9)	0,01

Résultats : caractéristiques biologiques

Variables	Malades uniques n=134	Survie hospitalière n=99	Mortalité hospitalière n=35	p-value
Manifestations hématologiques	127 (94,8)	94 (94,9)	33 (94,3)	0,9
Anémie	126 (94,0)	93 (93,9)	33 (94,3)	0,9
Thrombopénie	118 (88,1)	86 (86,9)	32 (91,4)	0,5
Schizocytes	35/127 (27,6)	23/95 (24,2)	13/33 (37,1)	0,08
Haptoglobine <0,1g/L	26/98 (26,5)	19/73 (26,0)	7/25 (28,0)	0,8
Valeurs maximales en réanimation				
LDH, xLSN	2,2 [1,7-3,6]	2,0 [1,7-3,2]	3,3 [2,4-5,4]	<0,0001
D-dimères, xLSN	10 [3,7-17,6]	7,6 [3,4-15,3]	13,4 [7,8-24,0]	0,05
CRP, mg/L	172 [98-254]	184 [98-267]	139 [68-227]	0,3
Procalcitonine, µg/L	4,4 [0,5-12,8]	2,1 [0,3-7,4]	5,7 [1,7-54,0]	0,008
Valeurs minimales en réanimation				
Hémoglobine, g/dL	7,1 [6,4-8,9]	7,5 [6,5-8,9]	6,7 [6,1-7,1]	0,004
Plaquettes, G/L	44 [23-78]	47 [27-78]	23 [11-64]	0,003

Résultats : défaillances d'organes

Variables	Malades uniques n=134	Survie hospitalière n=99	Mortalité hospitalière n=35	p-value
Traitements en réanimation				
Amines vasopressives	57 (42,5)	30 (30,3)	27 (77,1)	<0,0001
Ventilation mécanique	65 (48,5)	34 (34,3)	31 (88,6)	<0,0001
Epuration extra-rénale	50 (37,3)	25 (25,3)	24 (71,4)	<0,0001
Transfusion sanguine	85/133 (63,9)	57 (57,6)	28/34 (81,8)	0,009
Transfusion plaquettaire	33/133 (24,8)	15 (15,2)	18/34 (52,9)	<0,0001
Valeurs maximales en réanimation				
Lactate artériel, mmol/L	1,9 [1,2-4,2]	1,6 [1,1-2,6]	5,2 [1,5-12,5]	<0,0001
Troponine, xLSN	9,0 [1,7-54,4]	5,7 [1,2-35,0]	26,0 [4,5-143,2]	0,007
Créatinine, µmol/L	185 [88-400]	128 [78-362]	301 [216-464]	0,001

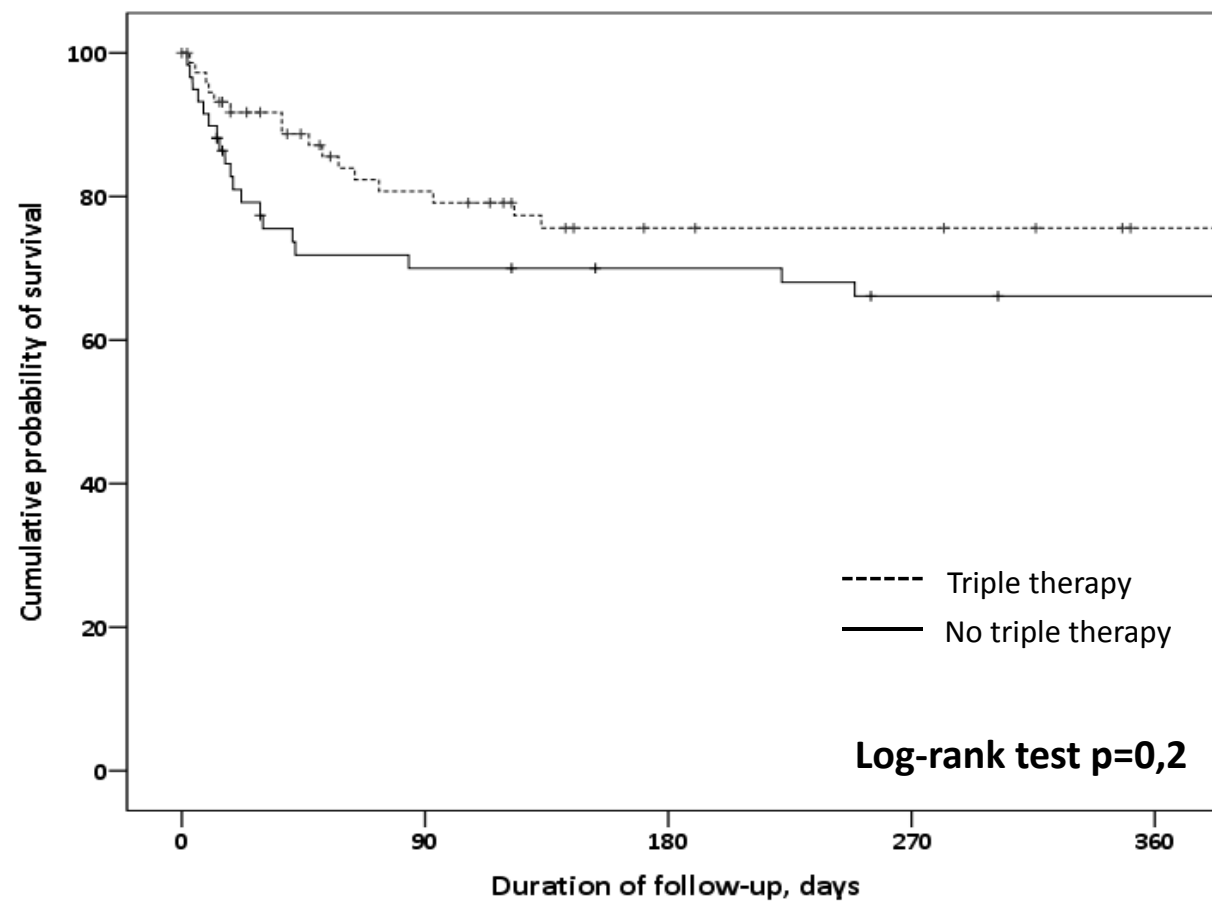
Résultats : traitements spécifiques

Variables	Malades uniques n=134	Survie hospitalière n=99	Mortalité hospitalière n=35	p-value
Nombre de traitements	3 [2-4]	3 [2-4]	3 [2-4]	0,7
Anticoagulants	128 (95,5)	98 (99,0)	30 (85,7)	0,001
Antiagrégants plaquettaires	36 (36,9)	28 (28,3)	8 (22,9)	0,5
Corticostéroïdes	108 (80,6)	83 (83,8)	25 (71,4)	0,1
Immunoglobuline intraveineuses	46 (34,3)	35 (35,4)	11 (31,4)	0,7
Plasmapheresis	50 (37,3)	34 (34,3)	16 (47,5)	0,2
Rituximab	18 (13,4)	9 (9,1)	9 (25,7)	0,01
Eculizumab	6 (4,5)	4 (4,0)	2 (5,7)	0,7
Cyclophosphamide	10 (7,5)	9 (9,1)	1 (2,9)	0,2
Triple thérapie	75 (56,0)	59 (59,6)	16 (45,7)	0,2
Double thérapie	104 (77,6)	83 (83,8)	21 (60,0)	0,004

Résultats : modèle de Cox multivarié

<u>134 PATIENTS UNIQUES</u>	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC 95%	p-value	HR	IC 95%	p-value
Age ≥ 40 ans	7,7	2,3-25,1	0,001	11,4	3,1-41,5	<0,0001
Score IGS 2 J0 ≥ 35	5,3	2,3-12,2	<0,0001	0,6	0,2-1,9	0,4
Traitements en réanimation						
Amines vasopressives	5,9	2,7-13,0	<0,0001	1,1	0,3-3,4	0,9
Ventilation mécanique	10,8	3,8-30,6	<0,0001	11,0	3,3-37	<0,0001
Epuration extra-rénale	5,1	2,4-10,7	<0,0001	2,9	1,3-6,3	0,007
Corticostéroïdes	0,5	0,2-1,1	0,094	0,6	0,3-1,2	0,1
Anticoagulation	0,1	0,05-0,4	<0,0001	0,1	0,03-0,3	<0,001

Résultats : efficacité de la triple thérapie



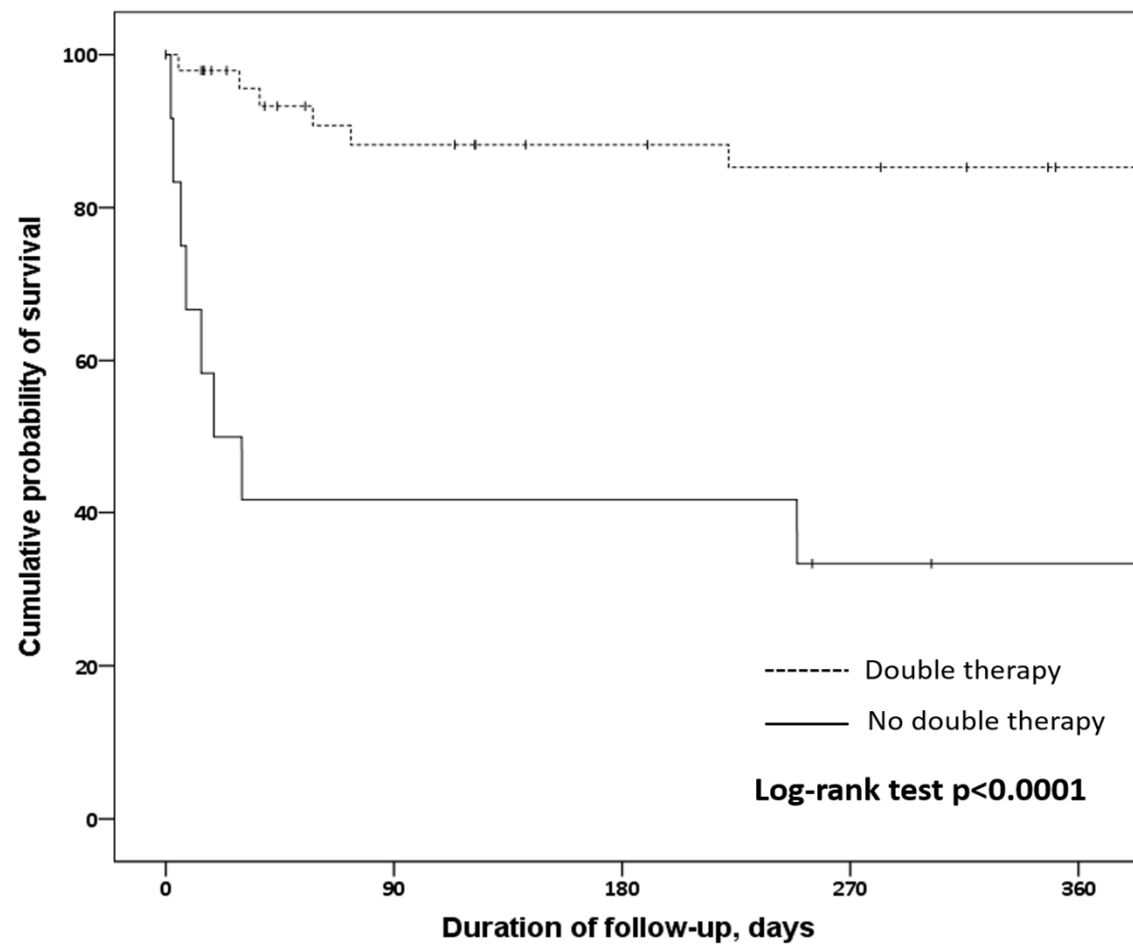
Cohorte globale

n=134

**Anticoagulant
+ corticoïdes
+ IgIV ou plasmaphérèse**

Day	0	90	180	270	360
Triple therapy	75	50	40	39	34
No triple therapy	59	38	36	34	32

Résultats : efficacité de la double thérapie



CAPS certains/probables

n=61

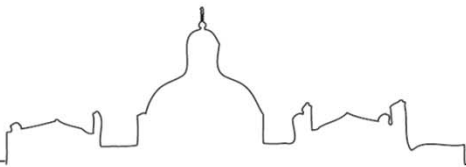
Anticoagulant + corticoïdes

Résultats : modèle de Cox multivarié (sous-groupe)

<u>CAPS CERTAINS/PROBABLES N=61</u>	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC 95%	p-value	HR	IC 95%	p-value
Traitements spécifiques						
Corticostéroïdes	0,1	0,03-0,4	0,001	0,2	0,07-0,6	0,002
Anticoagulants	0,2	0,06-0,5	0,002	0,1	0,03-0,4	0,003
Immunoglobulines intraveineuses	0,5	0,1-1,7	0,3	1,0	0,2-4,5	1
Plasmaphérèses	0,6	0,2-1,9	0,4	0,6	0,1-2,6	0,4
Rituximab	1,1	0,3-4,0	0,9			
Double thérapie	0,1	0,04-0,4	<0,0001			
Triple thérapie	0,2	0,07-0,7	0,009			

Conclusion

- **Mortalité plus faible que précédemment décrite**
- **Facteurs associés à la mortalité:**
 - ✓ Age \geq 40 ans
 - ✓ Ventilation mécanique
 - ✓ L'épuration extra-rénale
 - ✓ **L'absence d'anticoagulant**
- **Pas d'impact de la triple thérapie, même dans le sous groupe des CAPS**
- **Intérêt de la double thérapie (anticoagulation+corticoides)**



Merci à tous les participants...

Dr Romaric Larcher <i>Montpellier</i>	Dr Yacine TLR <i>Bobigny</i>	Dr Samuel Gaugain <i>Paris - Lariboisière</i>
Pr Frédéric Pène <i>Paris - Cochin</i>	Dr Auguste Dargent <i>Dijon</i>	Dr Pierre Trouiller <i>Béclère</i>
Pr Laurent Argaud <i>Lyon</i>	Dr François-Michel Beloncle <i>Angers</i>	Dr Remi Coudroy <i>Poitiers</i>
Pr Alexandre Demoule <i>Paris - La Pitié-Salpêtrière</i>	Dr Jean-Herlé Raphalen <i>Paris - Necker</i>	Dr Steven Grangé <i>Rouen</i>
Dr Matthieu Jamme <i>Paris - Tenon - UNTR</i>	Dr Amélie Couteau-Chardon <i>Paris - HEGP</i>	Dr Stanislas Ledochowski <i>Lyon</i>
Dr Vincent Degos <i>Paris - La Pitié-Salpêtrière</i>	Dr Nicolas De Prost <i>Créteil</i>	Dr Jérémie Lemarie <i>Nancy</i>
Dr Aude Gibelin <i>Paris - Tenon - Réanimation</i>	Dr Jérôme Devaquet <i>Suresnes</i>	Dr Stanislas Faguer <i>Toulouse</i>
Pr Elie Azoulay <i>Paris - Saint-Louis</i>	Dr Damien Contou <i>Argenteuil</i>	
Service de réanimation, Hôpital La Pitié-Salpêtrière: Pr Alain Combes, Pr Charles-Edouard Luyt, Dr Guillaume Hekimian...		
Service de médecine interne 2, Hôpital La Pitié-Salpêtrière: Pr Zahir Amoura, Dr Alexis Mathian, Dr Miguel Hie, Dr Micheline Pha...		

Mais également...

Pr Kada Klouche	<i>Montpellier</i>	Dr Mathilde Roumier	<i>Suresnes</i>
Pr Nathalie Costedoat-Chalumeau	<i>Paris - Cochin</i>	Dr David Ribes	<i>Toulouse</i>
Dr Marie Simon	<i>Lyon</i>	Dr Alice Jacquens	<i>Paris - La Pitié-Salpêtrière</i>
Pr Robin Dhote	<i>Bobigny</i>	Dr Suzanne Mouries	<i>Dijon</i>
Pr Eric Rondeau	<i>Paris - Tenon - UNTR</i>	Pr Nadia Aissaoui	<i>Paris - HEGP</i>

VIIIème Journées Françaises du Lupus Systémique

Mercredi 26 Juin 2019



INSCRIPTION GRATUITE mais OBLIGATOIRE

Karine Gisselbrecht

+33 (0) 1 42 17 80 11 (le matin)

karine.gisselbrecht@aphp.fr

Amphithéâtre ICM Hôpital Pitié-Salpêtrière

Et merci pour votre attention!



Tanabe Chikuunsai IV, dit aussi Shōchiku III
« *Connection from the past to the future* »

Sakai, région du Kansai (préfecture d'Osaka)
Période Heisei, 2018
Bambou *kurochiku*
70x74x74 cm

« **Fendre l'air** »
Art du bambou au Japon
Musée du Quai Branly
Paris