

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Epidémiologie et pronostic des patients atteints de
vascularites systémiques admis en Médecine Intensive et
Réanimation**

Présentée et soutenue publiquement le 24 Septembre 2024
à 16h00, au pôle recherche de la faculté de médecine de Lille

Par Tessy JOLY

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Assesseurs :

Madame la Professeure Mercé JOURDAIN

Monsieur le Professeur Ygal BENHAMOU

Madame la Docteure Marie JONARD

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Laurent ROBRIQUET

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

La candidate à la thèse et le directeur de thèse ne déclarent aucun lien d'intérêt avec le travail présenté.

Sommaire

Introduction.....	8
Matériels et méthodes	11
1 Population et conception de l'étude.....	11
2 Collection des données	11
3 Analyse des données	14
4 Analyse statistique.....	14
5 Cadre réglementaire.....	15
Résultats.....	16
1 Sélection des patients	16
2 Caractéristiques des patients à l'admission en MIR et selon la survie au 28 ^{ème} jour	17
3 Traitements instaurés en MIR et selon la survie au 28 ^{ème} jour	22
4 Evolution des patients en MIR et causes de décès au 28 ^{ème} jour.....	23
5 Complications infectieuses en MIR et selon la survie au 28 ^{ème} jour	24
6 Complications hématologiques en MIR et selon la survie au 28 ^{ème} jour.....	26
7 Comparaison entre les patients décédés et survivants au 28 ^{ème} jour.....	27
7.1 Analyse univariée	27
7.2 Analyse multivariée	28
8 Modalités de réalisation des EPT en MIR.....	29
Discussion	33
Conclusion.....	42
Annexe 1 : Classification de Chapel Hill	43
Annexe 2 : Scores	44
Score de Charlson	44
Score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)	45
Score IGS II (Index de Gravité Simplifié II)	46
Annexe 3 : Déclaration d'un traitement informatique	47
Annexe 4 : Note d'information aux patients	48
Références	52

Liste des abréviations

AAN	Anticorps Anti-Nucléaire
AKI	Acute Kidney Injury
ANCA	Anticorps anti-Cytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BLSE	Béta-Lactamases à Spectre Elargi
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CEC	Circulation Extra-corporelle
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIVD	Coagulation Intra-Vasculaire disséminé
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRP	C Reactive Protein
CPK	Créatine Phospho Kinase
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DV	Décubitus Ventral
EER	Epuration Extra-rénale
EFR	Epreuve Fonctionnelle Respiratoire
EPT	Echange Plasmatique Thérapeutique
FF	Fraction Filtrée
FFS	Five Factors Score
FiO₂	Fraction inspirée en Oxygène
FR	Fréquence Respiratoire
GEPA	Granulomatose Eosinophilique avec Polyangéite
GPA	Granulomatose avec Polyangéite
HIA	Hémorragie Intra-alvéolaire
HTA	Hypertension Artérielle
IC	Intervalle de Confiance
ICCA	IntelliSpace Critical Care and Anesthesia
IGS II	Index de Gravité Simplifié II
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRA	Insuffisance Rénale Aiguë

IS	Immunosuppresseur
LBA	Lavage Broncho-alvéolaire
LDH	Lactate Déshydrogénase
LED	Lupus Erythémateux Disséminé
MBG	Membrane Basale Glomérulaire
MPO	Myéloperoxydase
NFS	Numération Formule Sanguine
MAI	Maladies Auto-immunes
MAT	Microangiopathies Thrombotiques
MIR	Médecine Intensive et Réanimation
OHD	Oxygénothérapie à Haut Débit
OR	Odds Ratio
PaCO₂	Pression artérielle partielle en dioxyde de carbone
PAM	Polyangéite Microscopique
PaO₂	Pression artérielle partielle en oxygène
PAVM	Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique
PBR	Ponction Biopsie Rénale
PCT	Procalcitonine
PEP	Pression Expiratoire Positive
PFC	Plasma Frais Congelé
PM	Pouvoir Mécanique
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
PR3	Protéinase 3
PTM	Pression Transmembranaire
PTT	Purpura Thrombocytopénique Thrombotique
RV	Ratio Ventilatoire
SAD	Sérum Albumine Diluée
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SHU	Syndrome Hémolytique et Urémique
SI	Soins intensifs
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
SARM	Staphylocoque Aureus Résistant à la Méricilline
SASM	Staphylocoque Aureus Sensible à la Méricilline
TCA	Temps de Céphaline Activé
TP	Taux de Prothrombine

VAC	Ventilation Assistée Contrôlée
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VM	Ventilation Mécanique
VNI	Ventilation Non Invasive
V_T	Volume Courant

Introduction

Les maladies auto-immunes (MAI) sont caractérisées par une réaction inappropriée du système immunitaire produisant des auto-anticorps dirigés contre les propres tissus de l'organisme. Elles sont classiquement décrites comme spécifiques d'organes ou systémiques, ces dernières étant principalement représentées par les vascularites et les connectivites [1]. L'incidence des MAI est en augmentation au cours des dernières années, elles concerneraient 10 % de la population dans les pays industrialisés [2].

Les vascularites systémiques sont rares, avec une incidence annuelle entre 1 et 65 cas par an par million d'habitants [1]. Elles sont caractérisées par une atteinte inflammatoire systémique de la paroi des vaisseaux sanguins artériels, capillaires et/ou veineux. Elles sont classées en trois groupes en fonction du calibre des vaisseaux atteints (respectivement l'atteinte de gros calibre, moyen et petit calibre) selon la classification de Chapel Hill [3] [Annexe 1]. Les vascularites nécrosantes systémiques sont un sous type de vascularite associant une inflammation et des lésions histologiques de nécrose. Elles sont représentées par la périartérite noueuse (PAN) et les vascularites à anticorps Anti-Cytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles (ANCA) telles que la granulomatose avec polyangéite (GPA) ou maladie de Wegener, la polyangéite microscopique (PAM) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) ou maladie de Churg et Strauss. La maladie de Goodpasture, ou maladie à anticorps anti-membrane basale glomérulaire (MBG) est une vascularite des petits vaisseaux, classiquement symptomatique sous la forme d'un syndrome pneumo-rénal dont la prise en charge se rapproche de celle des vascularites nécrosantes [4]. Le diagnostic des vascularites systémiques est difficile du fait de la rareté de la pathologie et de la présentation clinique hétérogène. Les atteintes d'organes les plus fréquentes sont pulmonaires et rénales, respectivement par la présence d'une hémorragie intra-alvéolaire (HIA) et d'une glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP). L'association des deux définit le syndrome pneumo-rénal dont la gravité peut être extrême [1]. Le pronostic vital des patients peut être engagé et nécessiter une prise en charge urgente en soins intensifs (SI) [5].

Le traitement spécifique des formes sévères de vascularites repose sur une corticothérapie à forte dose, l'instauration de traitements immunosuppresseurs (IS) et la réalisation d'échanges plasmatiques thérapeutiques (EPT) est discutée ponctuellement en fonction des situations cliniques [1]. Les EPT ont la capacité d'épurer rapidement les anticorps pathogènes (ANCA, anticorps anti-MBG) et certaines protéines de l'inflammation, dans l'attente de l'efficacité du traitement d'induction [5]. Dans la littérature, la réalisation d'EPT améliorait le pronostic rénal et diminuait le recours à la dialyse chez les patients présentant une vascularite rénale, mais il n'y avait pas d'effet sur la mortalité et il existait un risque accru d'infections sévères [6,7]. Par ailleurs, la place des EPT a été récemment remise en cause suite aux résultats négatifs de l'étude internationale PEXIVAS [8].

La mortalité des patients atteints d'une vascularite à ANCA est 2 à 3 fois supérieure à la mortalité dans la population générale [5]. Les vascularites des vaisseaux de petits calibres ont un pronostic péjoratif en SI par rapport aux autres MAI. Dans une étude de Wludarczyk et al, la mortalité en SI était plus élevée pour les vascularites de petits calibres, avec 61 % de décès vs 35 % pour les autres maladies de système et elles nécessitaient davantage de thérapeutiques lourdes comme les traitements IS, la transfusion et l'épuration extra-rénale (EER) [9]. Les vascularites systémiques ont une mortalité en SI variant de 17 à 53 % selon les études [10–14]. Dans une étude française incluant 82 patients présentant une poussée aiguë de vascularite et admis en SI, la mortalité au 90^{ème} jour était de 18 % et les facteurs associés à la mortalité étaient le score *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) le jour de l'administration du cyclophosphamide, le *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II), l'âge et le délai d'administration du cyclophosphamide [14].

Les traitements corticoïdes et IS ont transformé le pronostic des patients dont la mortalité était de 100 % à 2 ans dans les années 60-70 [1]. Ils sont cependant pourvoyeurs d'effets indésirables graves [5]. Les décès liés directement aux poussées de la maladie ont récemment diminué alors que les décès liés aux complications des traitements sont en augmentation [5]. La survenue d'infections est devenue la principale cause de décès en SI [10,11,13].

Dans une étude de Haviv et al, incluant 25 patients atteints de vascularites, 64 % des patients étaient admis en SI pour une cause infectieuse vs 34 % pour une poussée de la maladie. La mortalité était de 48 %, la principale cause de décès était une infection et le score SOFA était significativement associé à la mortalité [15]. Les traitements IS et corticoïdes semblent augmenter le risque de complications infectieuses graves. Dans une étude allemande qui incluait les patients atteints de vascularites admis en SI pour un sepsis, 47 % des patients bénéficiaient d'un traitement IS et 76 % d'une corticothérapie avant l'admission. La mortalité hospitalière était de 41 % alors qu'elle était seulement de 25 % en cas de sepsis dans la population générale allemande [12].

Le pronostic des vascularites en Médecine Intensive et Réanimation (MIR) s'est modifié ces dernières années et reste mal défini. Les études réalisées sont de faible niveau de preuve et rapportent des résultats hétérogènes. Pourtant, la connaissance de ces maladies rares, du diagnostic à la survenue de rechutes et à la prise en charge des complications iatrogènes est indispensable pour améliorer la prise en charge des patients. L'objectif principal de l'étude était de rechercher les facteurs pronostiques de mortalité au 28^{ème} jour chez les patients atteints de vascularites systémiques et admis en MIR. Les objectifs secondaires étaient de décrire l'épidémiologie de la population, les thérapeutiques spécifiques instaurées, d'évaluer les complications infectieuses et hématologiques au cours du séjour en MIR et les modalités de réalisation des EPT au cours des poussées.

Matériels et méthodes

1 Population et conception de l'étude

Une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique a été réalisée dans le pôle de MIR du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille.

La sélection des patients a été effectuée grâce aux numéros de séjours hospitaliers des patients à partir du logiciel de cotation Cora, selon les codes « maladie de système », « vascularite », « ANCA », « Wegener », « Churg et Strauss », « Goodpasture », « périartérite noueuse » et à partir du logiciel IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA, Philips Healthcare, Koninklijke Philips N.V. Netherlands).

La population étudiée concernait les patients majeurs hospitalisés dans le pôle de MIR entre janvier 2011 et août 2023 et présentant une vascularite auto-immune de type nécrosante (vascularites à ANCA ou périartérite noueuse) ou un syndrome de Goodpasture, en poussée ou en rémission.

Les critères d'exclusion comprenaient les patients mineurs, les femmes enceintes et les autres types de vascularites ou MAI.

2 Collection des données

Le recueil des données était réalisé à partir des dossiers médicaux via les logiciels informatiques utilisés au CHU de Lille : le logiciel ICCA et le logiciel Sillage (SIB, Rennes, France).

Les paramètres recueillis concernant les patients étaient les suivants : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), les comorbidités évaluées par le score de Charlson [Annexe 2] [16], les caractéristiques de la vascularite (le type, le statut en poussée ou en rémission et les traitements utilisés au long court) ainsi que les scores de gravité à l'admission en MIR, comprenant l'Index de Gravité Simplifié II (IGS II) [17] et le score SOFA [18] [Annexe 2]. Le recueil comprenait la présence de défaillances viscérales (respiratoire, rénale, neurologique et hémodynamique) ainsi que la présence d'une HIA ou d'une pneumopathie aiguë infectieuse à l'admission. Le délai entre le début des symptômes et l'admission en MIR et le délai entre l'admission à l'hôpital et en MIR étaient recueillis.

Les paramètres biologiques suivants étaient recueillis : l'hémoglobine (Hb), la numération formule leucocytaire sanguine, le taux de plaquettes, le taux de fibrinogène, la protéine C réactive (CRP), la procalcitonine (PCT), la créatininémie, l'urémie, la protéinurie des 24 heures, le stade de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) par la classification *Kidney Disease Improval Global Outcomes* (KDIGO), les transaminases, la troponinémie, le lactate déshydrogénase (LDH) et la gazométrie artérielle. La présence d'anticorps auto-immuns positifs était relevée à l'admission : les anticorps anti-nucléaires (AAN), les anticorps anti-neutrophil cytoplasmic antigen (ANCA) cytoplasmique ou périnucléaire, les anticorps anti-myéloperoxydase (MPO) et les anticorps anti-protéinase 3 (PR3).

Les traitements instaurés durant l'hospitalisation en MIR étaient relevés : le recours à une ventilation mécanique (VM) invasive ou non invasive (VNI), à l'oxygénothérapie à haut débit (OHD), aux séances de décubitus ventral (DV), à l'EER, à une oxygénation par membrane extra corporelle (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*, ECMO) et aux amines vasoactives (noradrénaline). La durée de VM, la durée d'administration de la noradrénaline, la durée de séjour en MIR et à l'hôpital étaient recueillies. Le nombre de séances de DV, d'EER et d'EPT étaient recueillis. Le statut vital des patients (vivants ou décédés) au 28^{ème} jour, au 90^{ème} jour et à un an était obtenu grâce au dossier médical du patient et au fichier de décès de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) disponible librement en ligne. Les causes des décès et l'existence de limitations et arrêts des thérapeutiques actives étaient recherchés, ainsi que la persistance d'une insuffisance rénale chronique et la nécessité d'hémodialyse au long court.

Les traitements spécifiques de la vascularite étaient recueillis : les glucocorticoïdes, les traitements IS, les immunoglobulines polyvalentes administrées par voie intraveineuse et les EPT. Les modalités de la VM (le mode ventilatoire, le volume courant (V_T), la fréquence respiratoire (FR), la pression expiratoire positive (PEP), la compliance thoraco-pulmonaire et les données d'oxygénation (la pression artérielle en oxygène (PaO_2), la fraction inspirée en oxygène (FiO_2), le rapport PaO_2/FiO_2) étaient recueillies. Le pouvoir mécanique (PM) et le ratio ventilatoire (RV) étaient calculés chez les patients bénéficiant d'une VM invasive. Le PM était défini par l'équation : $PM (J/min) = 0,098 \times FR \times V_T \times (PEP + 0,5 \times \text{pression motrice} + (\text{pression de pic} - \text{pression de plateau}))$ selon les études de Gattinoni et Costa [19,20].

Le RV était défini par l'équation : $\text{Ventilation / minute (ml/min)} \times \text{PaCO}_2 \text{ (mmHg)} / (\text{poids idéal prédit} \times 100 \times 37,5)$ d'après l'étude de Sinha [21].

Les complications infectieuses survenant en MIR étaient relevées : le délai entre l'admission en MIR et la première infection documentée, la présence d'un choc septique, d'une bactériémie, d'une fongémie, d'une pneumopathie acquise sous VM (PAVM) ainsi que les agents infectieux documentés et le nombre de patients bénéficiant d'un traitement anti-infectieux. Les complications hématologiques étaient relevées : la survenue d'une anémie ($\text{Hb} < 7 \text{ g/dL}$), d'une lymphopénie (lymphocytes $< 1500 / \text{mm}^3$), d'une aplasie, d'une neutropénie définie par des polynucléaires neutrophiles (PNN) $< 1500 / \text{mm}^3$, l'existence d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et la transfusion sanguine de culot globulaire rouge (CGR).

Les données des 4 premiers EPT et du dernier EPT des patients hospitalisés en MIR pour une vascularite étaient recueillis : le nombre de séances, les indications, les durées de traitement, les solutés de substitution utilisés, les volumes plasmatiques échangés, les sites d'insertion des cathéters veineux profonds, les pressions transmembranaires (PTM), les fractions filtrées (FF) et les débits de sang. Les effets indésirables étaient relevés : la survenue d'une hypotension artérielle, une réaction allergique, un saignement clinique, une hypocalcémie nécessitant une supplémentation, une thrombose de filtre, une dysfonction liée au cathéter et un arrêt prématuré de la séance. Les modalités d'oxygénation et de VM ainsi que les données biologiques (Hb, hématocrite, taux de plaquettes, calcémie ionisée, taux de prothrombine (TP), taux de fibrinogène, pH et bicarbonatémie) ont été recueillies avant et après chaque EPT.

Chez les patients présentant une HIA et bénéficiant d'EPT pour une poussée de vascularite, un critère composite a été déterminé afin d'évaluer la réponse thérapeutique globale du traitement d'induction. Les patients répondeurs au traitement instauré étaient définis par la survie du patient et par l'amélioration respiratoire à la fin du quatrième EPT (patient extubé ou sevré de VNI ou de l'OHD ou amélioration du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ d'au moins 100 mmHg si le patient était intubé et ventilé) par rapport au premier EPT.

3 Analyse des données

L'analyse principale concernait l'évaluation des facteurs pronostiques de mortalité au 28^{ème} jour chez les patients atteints de vascularites systémiques et admis en MIR. Les données des patients survivants au 28^{ème} jour ont été comparées aux données des patients décédés afin d'identifier les facteurs pronostiques.

Les analyses secondaires étudiaient l'épidémiologie de la population (les caractéristiques initiales et les traitements instaurés en MIR) ainsi que la survenue de complications infectieuses et hématologiques. Les données ont été comparées entre les patients survivants et décédés au 28^{ème} jour.

Les analyses secondaires évaluaient les modalités de réalisation des EPT dans les poussées de vascularites ainsi que la survenue d'effets indésirables.

4 Analyse statistique

Les données qualitatives étaient présentées en effectifs et en pourcentages. Les données quantitatives étaient exprimées par la moyenne et l'écart-type et/ou la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des paramètres numériques était vérifiée graphiquement et par le test du Shapiro-Wilk.

Pour étudier les facteurs pronostiques de mortalité au 28^{ème} jour sur les paramètres étudiés, des modèles de régression logistique ont été réalisés. Les Odds ratios (OR) étaient représentés comme des mesures de la taille de l'effet, avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95 % et p (significativité < 0,05). Un modèle multivarié à l'aide de la régression logistique a été réalisé, incluant les données ayant un p < 0,05.

Le seuil de significativité retenu était fixé à 5 %. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille.

5 Cadre réglementaire

L'étude a été déclarée au département de protection des données du CHU de Lille et a obtenu une attestation de déclaration d'un traitement informatique pour l'étude numéro 1624, par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) de l'établissement [Annexe 3]. Le recueil des données était anonyme, réalisé sur un ordinateur sécurisé du CHU par un mot de passe après avoir obtenu l'autorisation de la CNIL.

Le consentement des patients était recueilli par la non opposition à la participation à l'étude. Une note d'information conforme aux réglementations du CHU de Lille était envoyée par voie postale aux patients, expliquant le principe de l'étude, le recueil de données anonymisées et leur utilisation dans un but scientifique de recherche [Annexe 4].

Résultats

1 Sélection des patients

Entre janvier 2011 et août 2023, 201 patients présentant une MAI étaient hospitalisés en MIR. 136 patients étaient exclus car ils présentaient une sclérodermie (n = 67), un lupus érythémateux disséminé (n = 34), une cryoglobulinémie (n = 2), un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) (n = 2) ou un autre type de vascularite (n = 31). Parmi les 65 patients inclus dans l'étude, 28 présentaient une GPA, 20 une PAM, 3 une GEPA, 4 un syndrome de Goodpasture et 5 patients présentaient une forme frontière de vascularite. 37 patients avaient une vascularite active et 28 étaient en rémission. Les données étaient reportées dans la figure 1.

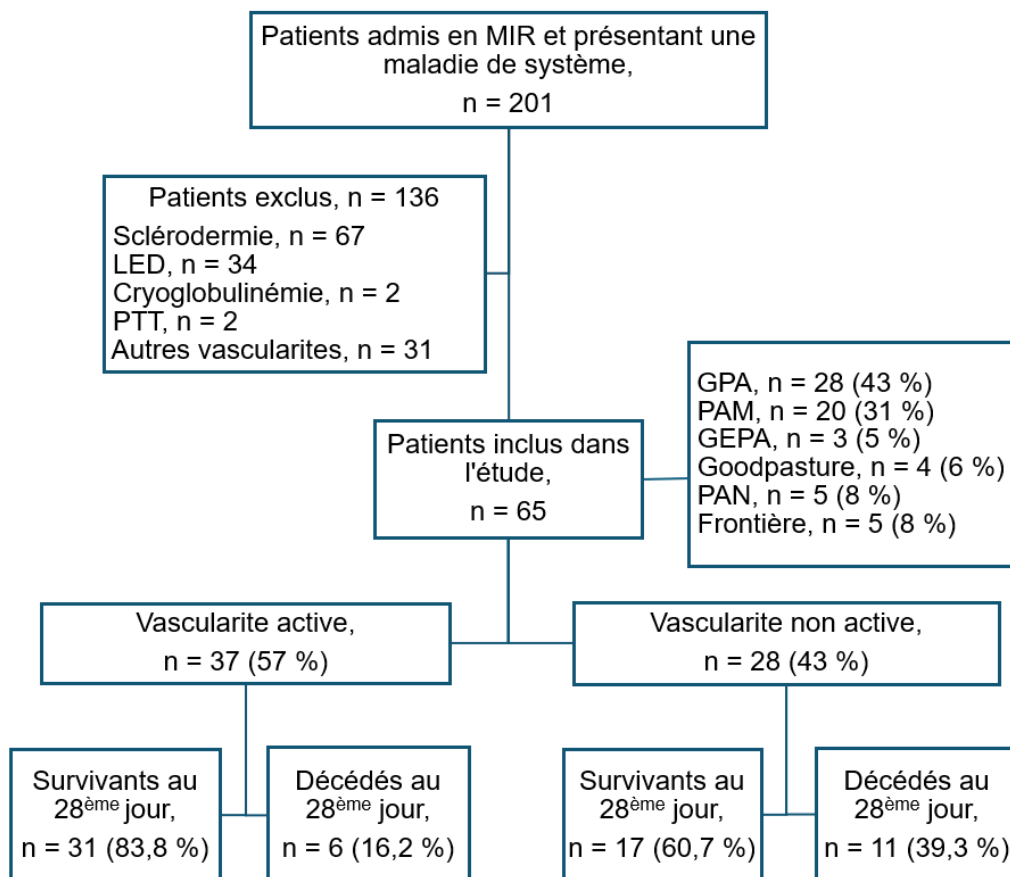


Figure 1. Diagramme de flux des patients étudiés et survie au 28^{ème} jour

MIR : Médecine Intensive et Réanimation ; LED : lupus érythémateux disséminé ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique ; GPA : granulomatose avec polyangéite ; PAM : polyangéite microscopique ; GEPA : granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; PAN : périartérite noueuse.

2 Caractéristiques des patients à l'admission en MIR et selon la survie au 28^{ème} jour

65 patients étaient inclus, l'âge moyen était de 59,6 ans \pm 14,2, avec une prédominance masculine (55 %) et un IMC moyen à 29,5 kg/m² \pm 13,1. Le score de Charlson moyen était à 4,2 \pm 2,7, le score SOFA moyen à 4,7 \pm 3,2 et l'IGS II moyen à 42,3 \pm 17,6. Le score de Charlson, le score SOFA et l'IGS II étaient significativement plus élevés chez les patients décédés vs survivants au 28^{ème} jour ($p = 0,001$). 43,1 % des patients présentaient une vascularite inactive à l'admission, 29,2 % une poussée inaugurale et 27,7 % une rechute. 61,5 % des patients bénéficiaient d'une corticothérapie au long court et 44,6 % d'un traitement IS. Le diagnostic principal de la vascularite était une GPA dans 43,1 % des cas. Parmi les cinq patients présentant une vascularite frontière, un patient présentait un syndrome de Goodpasture et une PAM, un patient une GPA et une PAN et les trois autres patients une vascularite à ANCA non différenciée. Le bilan auto-immun retrouvait une majorité d'ANCA cytoplasmique (cANCA) dans 32,3 % des cas, avec anti-PR3 dans 29,2 %. Les patients survivants au 28^{ème} jour présentaient significativement plus d'ANCA anti-MPO par rapport aux patients décédés au 28^{ème} jour (31 % vs 6 %, $p = 0,049$). A l'admission, 89,2 % des patients avaient une défaillance respiratoire et 40 % une défaillance rénale. La défaillance hémodynamique était plus fréquente chez les patients décédés vs survivants au 28^{ème} jour (respectivement 35,3 % vs 10,4 %, $p = 0,028$). 47,7 % des patients présentaient une HIA et sa fréquence était significativement plus élevée chez les patients survivants vs décédés au 28^{ème} jour (respectivement, 58,3 % vs 17,6 %, $p = 0,004$). 43,1 % des patients présentaient une pneumopathie aiguë infectieuse et une antibiothérapie était instaurée dans 73,8 % des cas. La présence d'une pneumopathie et d'une antibiothérapie était significativement plus importante chez les patients décédés vs survivants au 28^{ème} jour (respectivement, 64,7 % vs 35,4 %, $p = 0,036$; 94 % vs 67 %, $p = 0,029$). 20 % des patients bénéficiaient d'un traitement vasopresseur par noradrénaline. La durée médiane entre le premier symptôme et l'admission en MIR était de 11 jours (2 ; 19). La durée médiane entre l'admission à l'hôpital et en MIR était de 4 jours (1 ; 9) et elle était significativement plus élevée chez les patients décédés vs survivants au 28^{ème} jour (respectivement, 7 jours (4 ; 16) vs 2 jours (0 ; 7), $p = 0,011$). Les caractéristiques des patients à l'admission en MIR et selon la survie au 28^{ème} jour étaient reportées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques générales des patients à l'admission en MIR et selon la survie au 28^{ème} jour.

Caractéristiques	Total (n = 65)	Survivants (n = 48)	Décédés (n = 17)	Valeur p
Age, années	59,6 ± 14,2	57,5 ± 15	65,2 ± 10,0	0,11
Sexe, n (%)				
Masculin	36 (55 %)	24 (50 %)	12 (71 %)	0,14
Féminin	29 (45 %)	24 (50 %)	5 (29 %)	0,14
IMC, kg/m ²	29,5 ± 13,1	28,7 ± 11,7	31,4 ± 16,6	0,63
Traitements au long court, n (%)				
Corticoïdes	40 (61,5 %)	27 (56,3 %)	13 (76,5 %)	0,14
IS	29 (44,6 %)	21 (43,8 %)	8 (47,1 %)	0,81
Statut de la vascularite, n (%)				
Poussée inaugurale	19 (29,2 %)	17 (35,4 %)	2 (11,8 %)	0,08
Rechute	18 (27,7 %)	14 (29,2 %)	4 (23,5 %)	0,08
Inactive	28 (43,1 %)	17 (35,4 %)	11 (64,7 %)	0,08
Diagnostic de la vascularite, n (%)				
GPA	28 (43,1 %)	18 (37,5 %)	10 (58,8 %)	NA
PAM	20 (30,8 %)	16 (33,3 %)	4 (23,5 %)	NA
GEPA	3 (4,6 %)	2 (4,2 %)	1 (5,9 %)	NA
PAN	5 (7,7 %)	3 (6,3 %)	2 (11,8 %)	NA
Syndrome de Goodpasture	4 (6,2 %)	4 (8,3 %)	0 (0 %)	NA
Frontière	5 (7,6 %)	5 (10,4 %)	0 (0 %)	NA
Auto-anticorps, n (%)				
AAN	3 (4,6 %)	2 (4,2 %)	1 (5,9 %)	NA
pANCA	15 (23,1 %)	14 (29,2 %)	1 (5,9 %)	0,09
cANCA	21 (32,3 %)	16 (33,3 %)	5 (29,4 %)	0,77
Anti-PR3	19 (29,2 %)	14 (29,2 %)	5 (29,4 %)	1
Anti-MPO	16 (24,6 %)	15 (31,3 %)	1 (5,9 %)	0,049
Anti-MBG	3 (4,6 %)	3 (6,3 %)	0 (0 %)	NA
Score de Charlson	4,2 ± 2,7	3,5 ± 2,5	6,2 ± 2,5	0,001
IGS II	42,3 ± 17,6	36,2 ± 13,5	59,5 ± 16,8	0,001
Score SOFA	4,7 ± 3,2	3,5 ± 2,0	8,2 ± 3,7	0,001
Défaillances viscérales, n (%)				
Respiratoire	58 (89,2 %)	45 (93,8 %)	13 (76,5 %)	NA
Rénale	26 (40 %)	18 (37,5 %)	8 (47,1 %)	0,49
Neurologique	4 (6,2 %)	1 (2,1 %)	3 (17,6 %)	NA
Hémodynamique	11 (16,9 %)	5 (10,4 %)	6 (35,3 %)	0,028
HIA, n (%)	31 (47,7 %)	28 (58,3 %)	3 (17,6 %)	0,004
PNP aiguë infectieuse, n (%)	28 (43,1 %)	17 (35,4 %)	11 (64,7 %)	0,036
Antibiothérapie, n (%)	48 (73,8 %)	32 (66,7 %)	16 (94,1 %)	0,029
Noradrénaline, n (%)	13 (20 %)	7 (14,6 %)	6 (35,3 %)	0,085
Délai [symptômes-MIR], jours	11 (2 ; 19)	10 (2 ; 19,5)	11 (6 ; 17)	0,45
Délai [hôpital-MIR], jours	4 (1 ; 9)	2,0 (0 ; 7)	7 (4 ; 16)	0,011

IMC : indice de masse corporelle ; IS : immunosuppresseurs ; GPA : granulomatose avec polyangéite ; PAM : polyangéite microscopique ; GEPA : granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; PAN : périartérite noueuse ; AAN : anticorps anti-nucléaires ; pANCA : Anti-Cytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles périnucléaires ; cANCA : Anti-Cytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles cytoplasmiques ; anti-PR3 : anticorps anti-protéinase 3 ; anti-MPO : anticorps anti-myéloperoxydase ; anti-MBG : anticorps anti-membrane basale glomérulaire ; IGS II : Index de Gravité Simplifié II ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment ; HIA : hémorragie intra-alvéolaire ; PNP : pneumopathie ; délai [symptômes-MIR] : délai entre les premiers symptômes et l'admission en Médecine Intensive et Réanimation ; délai [hôpital-MIR] : délai entre l'admission à l'hôpital et l'admission en Médecine Intensive et Réanimation ; MIR : Médecine Intensive et Réanimation.

L'Hb médiane était à 9,1 g/dL (7,7 ; 10,7). Une lymphopénie était retrouvée à l'admission avec une valeur médiane de 0,6 /mm³ (0,3 ; 1,1), elle était significativement plus profonde chez les patients décédés vs survivants au 28^{ème} jour (respectivement, 0,4 /mm³ vs 0,7 /mm³, p = 0,032). La CRP médiane était à 119 mg/L (52 ; 179) et la PCT médiane à 1 ng/mL (0,2 ; 3,7).

Une IRA était retrouvée chez 72,3 % des patients à l'admission. 27,7 % présentaient une IRA classée KDIGO 1, 20 % en KDIGO 2 et 24,6 % en KDIGO 3. Les patients décédés au 28^{ème} jour présentaient significativement plus d'IRA KDIGO 3 que les patients survivants (47,1 % vs 16,7 %, p = 0,03). La diurèse médiane sur 24 heures était de 1150 mL (600 ; 1500) et elle était significativement plus basse chez les patients décédés au 28^{ème} jour (700 mL (200 ; 1200) vs 1250 mL (700 ; 1500) ; p = 0,025). La protéinurie médiane des 24 heures était à 0,9 g/24 heures (0,4 ; 1,8).

Les patients décédés au 28^{ème} jour présentaient un pH significativement plus bas (7,4 vs 7,5, p = 0,001), une diminution des bicarbonates plasmatiques (20 vs 25 mmol/L, p = 0,001) et une lactatémie plus élevée (2,1 vs 1 mmol/L, p = 0,008) en comparaison avec les patients survivants au 28^{ème} jour. Les ASAT étaient significativement plus élevés chez les patients décédés au 28^{ème} jour (42 vs 23 UI/L, p = 0,015).

Le taux médian de LDH était à 306 U/L (225 ; 388) et la troponinémie médiane à 37 ng/L (25 ; 94), sans différence significative entre les patients survivants et décédés au 28^{ème} jour.

Les paramètres biologiques à l'admission en MIR et selon la survie au 28^{ème} jour étaient représentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Paramètres biologiques à l'admission en MIR et selon la survie au 28^{ème} jour.

Caractéristiques	Total	Survivants (n = 48)	Décédés (n = 17)	Valeur p
Hémogramme				
Hb, g/dL	9,1 (7,7 ; 10,7)	8,8 (7,6 ; 10,7)	9,8 (8,5 ; 11,1)	0,16
PNN, /mm ³	9,9 (6,4 ; 15)	8,4 (6,4 ; 15)	11,5 (6,5 ; 15)	0,8
Lymphocytes, /mm ³	0,6 (0,3 ; 1,1)	0,7 (0,4 ; 1,2)	0,4 (0,2 ; 0,7)	0,032
Plaquettes, Giga/L	259 (169 ; 353)	264 (188 ; 349)	229 (74 ; 357)	0,58
Coagulation				
Fibrinogène, g/L	5,5 ± 1,9	5,7 ± 1,8	4,9 ± 2	0,13
MF, µg/mL	6 (5 ; 12)	6 (5 ; 8)	12 (5 ; 80)	0,26
CRP, mg/L	119 (52 ; 179)	94,5 (48 ; 189)	136 (52 ; 176)	0,67
PCT, ng/mL	1 (0,2 ; 3,7)	0,7 (0,2 ; 3,7)	1,3 (0,9 ; 10,2)	0,05
Bilan rénal				
IRA, n (%)	47 (72,3 %)	-	-	-
KDIGO 1	18 (27,7 %)	13 (27,1 %)	5 (29,4 %)	0,03
KDIGO 2	13 (20 %)	10 (20,8 %)	3 (17,6 %)	0,03
KDIGO 3	16 (24,6 %)	8 (16,7 %)	8 (47,1 %)	0,03
Créatininémie, mg/L	21 (9 ; 35)	15 (7 ; 33,5)	26 (21 ; 42)	0,028
Urémie, g/L	0,7 (0,4 ; 1,3)	0,6 (0,4 ; 1,2)	1,1 (0,7 ; 1,6)	0,032
Protéinurie, g/24h	0,9 (0,4 ; 1,8)	0,9 (0,4 ; 2,1)	0,9 (0,5 ; 1,1)	NA
Diurèse, mL/24h	1150 (600 ; 1500)	1250 (700 ; 1500)	700 (200 ; 1200)	0,025
Gazométrie artérielle				
pH	7,4 (7,4 ; 7,5)	7,5 (7,4 ; 7,5)	7,4 (7,3 ; 7,4)	0,001
PaO ₂ , mmHg	81 (68 ; 95)	79 (67 ; 90)	89 (73 ; 111)	0,27
PaCO ₂ , mmHg	36,0 ± 7,8	36,3 ± 7,4	35,3 ± 9	0,64
HCO ₃ ⁻ , mmol/L	24 (20 ; 26)	25 (24 ; 27)	20 (18 ; 22)	0,001
Lactatémie, mmol/L	1,1 (0,7 ; 2,2)	1 (0,7 ; 1,7)	2,1 (1 ; 2,7)	0,008
Bilan hépatique				
ASAT, UI/L	25 (17 ; 42)	23 (16 ; 38,5)	42 (23,5 ; 72)	0,015
ALAT, UI/L	21,5 (16 ; 37,5)	21 (12 ; 37,5)	26,5 (18,5 ; 44)	0,36
LDH, U/L	306 (225 ; 388)	303 (220 ; 388)	338 (325 ; 543)	NA
Troponine, ng/L	37 (25 ; 94)	36 (22 ; 94)	56 (32 ; 109)	0,57

Hb : hémoglobine ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; MF : monomères de fibrine ; CRP : protéine C réactive ; PCT : procalcitonine ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; KDIGO : Kidney Disease Improval Global Outcomes ; PaO₂ : pression artérielle en oxygène ; PaCO₂ : pression artérielle en dioxyde de carbone ; HCO₃⁻ : bicarbonates plasmatiques ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; LDH : lactate déshydrogénase.

A l'admission, 27,7 % des patients bénéficiaient d'une oxygénothérapie aux lunettes nasales ou au masque à haute concentration, 35,4 % d'une OHD et 21,5 % d'une VM invasive. Les patients décédés au 28^{ème} jour avaient significativement plus recours à la VM invasive à l'admission que les survivants (47,1 % vs 12,5 %, $p = 0,006$). Le rapport PaO_2/FiO_2 médian était de 134 mmHg (110 ; 170). La ventilation assistée contrôlée (VAC) était utilisée dans 85,7 % des cas. Le V_T médian était à 443 mL (415 ; 472), la PEP moyenne à $8,8 \pm 3,7$ cm H₂O, la compliance thoraco-pulmonaire médiane à 32,7 mL/cm H₂O (23,1 ; 40) et la pression motrice médiane à 14,5 cmH₂O (11 ; 16). Le PM médian était à 24,7 J/min (20,3 ; 33) et le RV à $1,9 \pm 0,7$. Les modalités d'oxygénation et de VM des patients à l'admission en MIR et selon la survie au 28^{ème} jour étaient représentées dans le tableau 3.

Tableau 3. Modalités d'oxygénation et de VM des patients à l'admission en MIR et selon la survie au 28^{ème} jour.

Caractéristiques	Total	Survivants (n = 48)	Décédés (n = 17)	Valeur p
Oxygénothérapie, n (%)	18 (27,7 %)	14 (29,2 %)	4 (23,5 %)	NA
OHD, n (%)	23 (35,4 %)	18 (37,5 %)	5 (29,4 %)	0,55
VNI, n (%)	2 (3 %)	2 (4,1 %)	0 (0 %)	0,099
VM invasive, n (%)	14 (21,5 %)	6 (12,5 %)	8 (47,1 %)	0,006
PaO_2/FiO_2 , mmHg	134 (110 ; 170)	128 (106 ; 170)	140 (115 ; 157)	0,75
Mode VAC, n (%)	12 (85,7 %)	5 (10,4 %)	7 (41,2 %)	NA
V_t , mL	443 (415 ; 472)	-	-	NA
FR, cycles/min	22 (20 ; 28)	22 (20 ; 28)	22 (20 ; 29)	0,51
PEP, cm H ₂ O	$8,8 \pm 3,7$	$8,8 \pm 4,1$	$8,9 \pm 3,6$	0,95
Pression motrice, cm H ₂ O	14,5 (11 ; 16)	16 (16 ; 19)	12,5 (10,5 ; 14,5)	NA
Compliance thoraco-pulmonaire, mL/cm H ₂ O	32,7 (23,1 ; 40)	26,2 (20,6 ; 30)	36,6 (32,7 ; 41,8)	NA
PM, J/min	24,7 (20,3 ; 33)	29,4 (18,3 ; 33)	23,9 (20,7 ; 33,2)	NA
RV	$2,0 \pm 0,7$	$2,2 \pm 0,7$	$1,8 \pm 0,7$	0,21

OHD : oxygénothérapie à haut débit ; VNI : ventilation non invasive ; VM : ventilation mécanique ; PaO_2/FiO_2 : ratio de la pression artérielle en oxygène sur la fraction inspirée en oxygène ; VAC : ventilation assistée contrôlée ; V_T : volume courant ; FR : fréquence respiratoire ; PEP : pression expiratoire positive ; PM : pouvoir mécanique ; RV : ratio ventilatoire.

3 Traitements instaurés en MIR et selon la survie au 28^{ème} jour

Les patients présentant une poussée de vascularite ont bénéficié d'un traitement par bolus de corticoïdes dans 56,9 % des cas, de cyclophosphamide dans 35,4 % des cas, de rituximab dans 13,8 % des cas, d'immunoglobulines polyvalentes dans 3,1 % des cas et d'EPT dans 44,6 % des cas. Les patients survivants vs décédés au 28^{ème} jour ont reçu significativement plus de traitement par bolus de corticoïdes (respectivement, 64,6 % vs 35,3 %, $p = 0,036$) et d'EPT (54,2 % vs 17,6 %, $p = 0,014$).

La VM invasive était instaurée chez 49,2 % des patients, pour une durée moyenne de 13 jours \pm 10,4 et son instauration était significativement plus fréquente chez les patients décédés vs survivants au 28^{ème} jour (respectivement, 88,2 % vs 35,4 %, $p = 0,0002$). Un traitement par noradrénaline était administré chez 44,6 % des patients, pour une durée médiane de 4 jours (1 ; 12) et son administration était significativement plus fréquente chez les patients décédés au 28^{ème} jour (88,2 % vs 29,2 %, $p = 0,0001$) et significativement plus prolongée (11 jours vs 1,5 jours, $p = 0,026$). 13,8 % des patients ont bénéficié d'une séance de DV et 33,8 % d'EER. Les patients décédés au 28^{ème} jour nécessitaient significativement plus de DV et d'EER que les patients survivants (respectivement, 29,4 % vs 8,3 %, $p = 0,04$ et 70,6 % vs 20,8 %, $p = 0,001$). 1 patient nécessitait l'implantation d'une ECMO.

La prise en charge des patients en MIR et selon la survie au 28^{ème} jour était représentée dans le tableau 4.

Tableau 4. Traitements instaurés en MIR et selon la survie au 28^{ème} jour.

Caractéristiques	Total	Survivants (n = 48)	Décédés, (n = 17)	Valeur p
Traitements spécifiques de la vascularite, n (%)				
Bolus de corticoïdes	37 (56,9 %)	31 (64,6 %)	6 (35,3 %)	0,036
Cyclophosphamide	23 (35,4 %)	18 (37,5 %)	5 (29,4 %)	0,55
Rituximab	9 (13,8 %)	7 (14,6 %)	2 (11,8 %)	1
Immunoglobulines	2 (3,1 %)	1 (2,1 %)	1 (5,9 %)	NA
EPT	29 (44,6 %)	26 (54,2 %)	3 (17,6 %)	0,014
VM invasive, n (%)	32 (49,2 %)	17 (35,4 %)	15 (88,2 %)	0,0002
Durée de VM, jours	13,3 ± 10,4	11,8 ± 9,1	15,1 ± 11,8	0,37
DV, n (%)	9 (13,8 %)	4 (8,3 %)	5 (29,4 %)	0,04
Noradrénaline, n (%)	29 (44,6 %)	14 (29,2 %)	15 (88,2 %)	0,0001
Durée noradrénaline, jours	4 (1 ; 12)	1,5 (1 ; 8)	11 (3 ; 17)	0,026
EER, n (%)	22 (33,8 %)	10 (20,8 %)	12 (70,6 %)	0,001
ECMO, n (%)	1 (1,5 %)	1 (2,1 %)	0 (0 %)	NA

EPT : échange plasmatique thérapeutique ; VM : ventilation mécanique ; DV : décubitus ventral ; EER : épuration extra-rénale ; ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation.

4 Evolution des patients en MIR et causes de décès au 28^{ème} jour

La durée médiane de séjour en MIR était de 11 jours (5 ; 20) et de 27 jours (17 ; 37) à l'hôpital. La mortalité des patients en MIR était de 23,1 % avec un délai médian entre l'admission en MIR et le décès de 12 jours (6 ; 21). La mortalité au 28^{ème} jour et au 90^{ème} jour étaient respectivement de 26,2 % et 29,2 %. Les causes de décès étaient principalement représentées par les infections dans 52,9 % des cas et par les poussées de la vascularite dans 17,6 % des cas. D'autres causes de décès étaient retrouvées chez 29,4 % des patients : une embolie gazeuse, deux pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes au stade terminal, une insuffisance hépato-cellulaire aiguë et un état de choc cardiogénique réfractaire. 13,8 % des patients ont bénéficié d'une limitation ou d'un arrêt des thérapeutiques actives. Une insuffisance rénale chronique était retrouvée chez 49 % des patients survivants avec la nécessité d'hémodialyse intermittente dans 18,4 % des cas.

L'évolution des patients et les causes de décès au 28^{ème} jour étaient reportées dans le tableau 5.

Tableau 5. Evolution des patients et causes de décès au 28^{ème} jour.

Caractéristiques	Total
Durée de séjour en MIR, jours	11 (5 ; 20)
Durée de séjour à l'hôpital, jours	27 (17 ; 37)
Décès en MIR, n (%)	15 (23,1 %)
Délai [MIR-décès], jours	12 (6 ; 21)
Décès à l'hôpital, n (%)	16 (24,6 %)
Mortalité à 28 jours, n (%)	17 (26,2 %)
Causes de décès, n (%)	-
Infection	9 (52,9 %)
Poussée	3 (17,6 %)
Autres	5 (29,4 %)
LATA, n (%)	9 (13,8 %)
Mortalité à 90 jours, n (%)	19 (29,2 %)
Mortalité à 1 an, n (%)	21 (32,3 %)
IRC, n (%)	24 (49 %)
Dialyse chronique, n (%)	9 (18,4 %)

MIR : Médecine Intensive et Réanimation ; Délai [MIR-décès] : délai entre l'admission en Médecine Intensive et Réanimation et la survenue du décès ; LATA : limitation ou arrêt des thérapeutiques actives ; IRC : insuffisance rénale chronique.

La mortalité au 28^{ème} jour était significativement plus élevée chez les patients présentant une vascularite non active vs les patients avec une vascularite active (respectivement, 39,3 % vs 16,2 %, $p = 0,035$). Les données de l'analyse supplémentaire comparant les caractéristiques et l'évolution des patients selon l'activité de la vascularite étaient disponibles dans l'annexe 5.

5 Complications infectieuses en MIR et selon la survie au 28^{ème} jour

Au cours du séjour en MIR, 16,9 % des patients ont présenté un choc septique, 10,8 % une bactériémie, 15,4 % une fongémie et 13,8 % une PAVM. Les patients décédés vs survivants au 28^{ème} jour présentaient significativement plus de chocs septiques et de fongémies (respectivement, 52,9 % vs 4,2 %, $p = 0,001$ et 35,3 % vs 8,3 %, $p = 0,015$). Le délai médian entre l'admission en MIR et la première documentation microbiologique était de 2,5 jours (1,5 ; 7).

Une documentation microbiologique était retrouvée chez 47,7 % des patients, avec significativement plus d'agents infectieux retrouvés chez les patients décédés vs survivants au 28^{ème} jour (70,6 % vs 39,6 %, $p = 0,028$), de même que de prescription de traitement anti-infectieux (respectivement, 94 % vs 66,7 %, $p = 0,029$).

Les complications infectieuses survenues en MIR et selon la survie au 28^{ème} jour étaient reportées dans le tableau 6.

Tableau 6. Complications infectieuses en MIR et selon la survie au 28^{ème} jour.

Caractéristiques	Total (n = 65)	Survivants (n = 48)	Décédés (n = 17)	Valeur p
Choc septique, n (%)	11 (16,9 %)	2 (4,2 %)	9 (52,9 %)	0,001
Bactériémie, n (%)	7 (10,8 %)	4 (8,3 %)	3 (17,6 %)	NA
Fongémie, n (%)	10 (15,4 %)	4 (8,3 %)	6 (35,3 %)	0,015
PAVM, n (%)	9 (13,8 %)	6 (12,5 %)	3 (17,6 %)	NA
Délai [MIR-première doc.], jours	2,5 (1,5 ; 7)	3 (1 ; 7)	2 (2 ; 5)	0,63
Agents infectieux documentés, n (%)	31 (47,7 %)	19 (39,6%)	12 (70,6%)	0,028
Traitement anti-infectieux, n (%)	48 (73,8 %)	32 (66,7%)	16 (94,1%)	0,029

PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; Délai [MIR-première doc.] : délai entre l'admission en MIR et la première documentation microbiologique.

Les agents infectieux retrouvés étaient les suivants : *Aspergillus fumigatus* chez 10 patients, *Pseudomonas aeruginosa* chez 5 patients, *Staphylocoque aureus* *méticilline sensible* (SAMS) chez 4 patients, *Pneumocytis jirovecii* chez 3 patients, *Streptococcus pneumoniae* chez 3 patients, Staphylocoques à coagulase négative chez 3 patients, *Acinetobacter pittii* chez 3 patients, *Klebsiella pneumoniae* chez 3 patients, *Stenotrophomonas maltophilia* chez 2 patients, *Clostridium difficile* chez 2 patients et *Escherichia coli* chez 2 patients. 1 patient présentait une infection à *Staphylocoque aureus* *résistant à la méticilline* (SARM). 3 patients présentaient une colonisation à une bactérie à bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE).

Les agents infectieux retrouvés chez les patients hospitalisés en MIR étaient disponibles dans la figure 2.

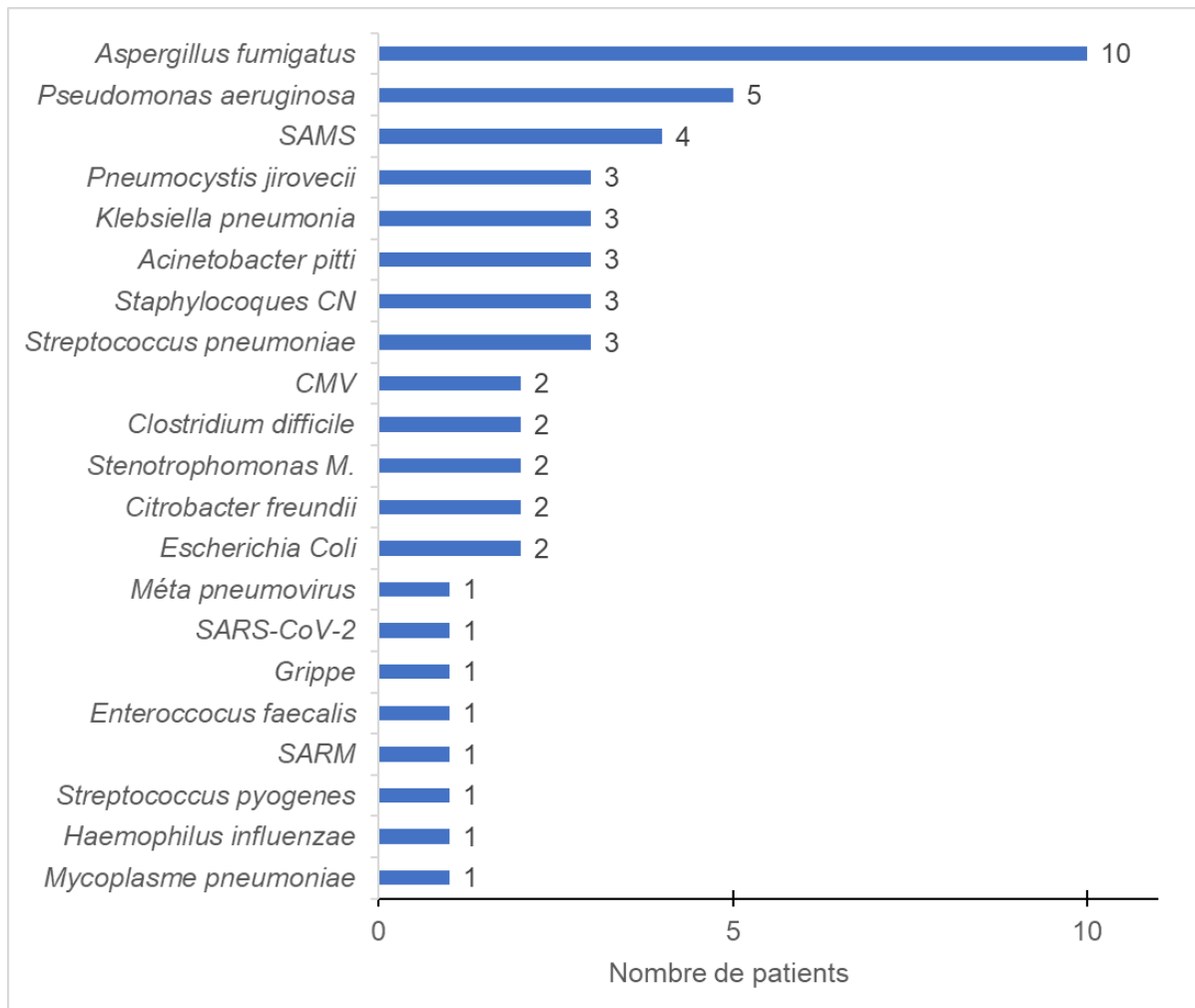


Figure 2. Agents infectieux retrouvés chez les patients hospitalisés en MIR.

SAMS : *Staphylocoque aureus méticilline sensible* ; Staphylocoques CN : *Staphylocoques à coagulase négative* ; CMV : *cytomégalovirus* ; *Stenotrophomonas M.* : *Stenotrophomonas maltophilia* ; SARS-CoV-2 : *coronavirus de type SARS-CoV-2* ; SARM : *Staphylocoque aureus résistant à la méticilline*.

6 Complications hématologiques en MIR et selon la survie au 28^{ème} jour

Au cours de l'hospitalisation en MIR, une anémie et une lymphopénie survenaient respectivement chez 44,6 % et 50 % des patients. La lymphopénie au cours du séjour était plus fréquente chez les patients décédés vs survivants au 28^{ème} jour (respectivement 76,5 % vs 40,4 %, $p = 0,011$). La neutropénie et l'aplasie survenaient respectivement dans 7,8 % et 3,1 % des cas. Une CIVD était retrouvée chez 3 patients. 45 % des patients ont bénéficié d'une transfusion de CGR pendant le séjour.

Les complications hématologiques survenues en MIR et selon la survie au 28^{ème} jour étaient reportées dans le tableau 7.

Tableau 7. Complications hématologiques en MIR et selon la survie au 28^{ème} jour.

Caractéristiques	Total (n = 65)	Survivants (n = 48)	Décédés (n = 17)	Valeur p
Anémie, n (%)	29 (44,6 %)	21 (43,8 %)	8 (47,1 %)	0,81
Aplasie, n (%)	2 (3,1 %)	1 (2,1 %)	1 (5,9 %)	NA
Neutropénie, n (%)	5 (7,8 %)	3 (6,4 %)	2 (11,8 %)	NA
Lymphopénie, n (%)	32 (50 %)	19 (40,4 %)	13 (76,5 %)	0,011
CIVD, n (%)	1 (4,6 %)	0 (0 %)	3 (17,6 %)	NA
Transfusion CGR, n (%)	29 (45%)	23 (50 %)	6 (35,3 %)	0,37

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; CGR : culot globulaire rouge.

7 Comparaison entre les patients décédés et survivants au 28^{ème} jour

7.1 Analyse univariée

Les facteurs associés à la survie au 28^{ème} jour en analyse univariée étaient une poussée de la vascularite (OR 0,3 ; IC [0,094-0,952] ; p = 0,04), une HIA (OR 0,15 ; [0,039-0,604] ; p = 0,007), une diurèse élevée (OR 0,99 ; IC [0,96-1,005] ; p = 0,038), des bicarbonates plasmatiques élevés (OR 0,81 ; IC [0,703-0,929] ; p = 0,003), une administration de bolus de corticoïdes (OR 0,29 ; IC [0,094-0,952] ; p = 0,04) et un nombre élevé d'EPT (OR 0,69 ; IC [0,504-0,964] ; p = 0,03).

Les facteurs associés à la mortalité au 28^{ème} jour étaient un score de Charlson élevé (OR 1,52 ; IC [1,051-1,161] ; p = 0,0015), un IGSII élevé (OR 1,10 ; IC [1,051-1,161] ; p = 0,0001), un score SOFA élevé (OR 1,89 ; IC [1,364-2,607] ; p = 0,0001), une lymphopénie à l'admission (OR 4,79 ; IC [1,35-16,93] ; p = 0,015) ; une défaillance hémodynamique (OR 4,69 ; IC [1,2-18,26] ; p = 0,026), une lactatémie élevée (OR 1,94 ; IC [1,147-3,270] ; p = 0,013), une IRA KDIGO 3 (OR 17 ; IC [1,806-160,03] ; p = 0,013) et une dose élevée de noradrénaline à l'admission (OR 2,49 ; IC [1,13-5,51] ; p = 0,023). Au cours de l'hospitalisation en MIR, la survenue d'un choc septique (OR 25,9 ; IC [4,69-142,52], p = 0,0002), d'une fongémie (OR 6 ; IC [1,440-25,004] ; p = 0,014) et la nécessité d'une VM invasive (OR 6,22 ; IC [1,73-22,38] ; p = 0,005) étaient associées à la mortalité au 28^{ème} jour.

Les facteurs pronostiques associés à la mortalité au 28^{ème} jour en analyse univariée étaient reportés dans la figure 3.

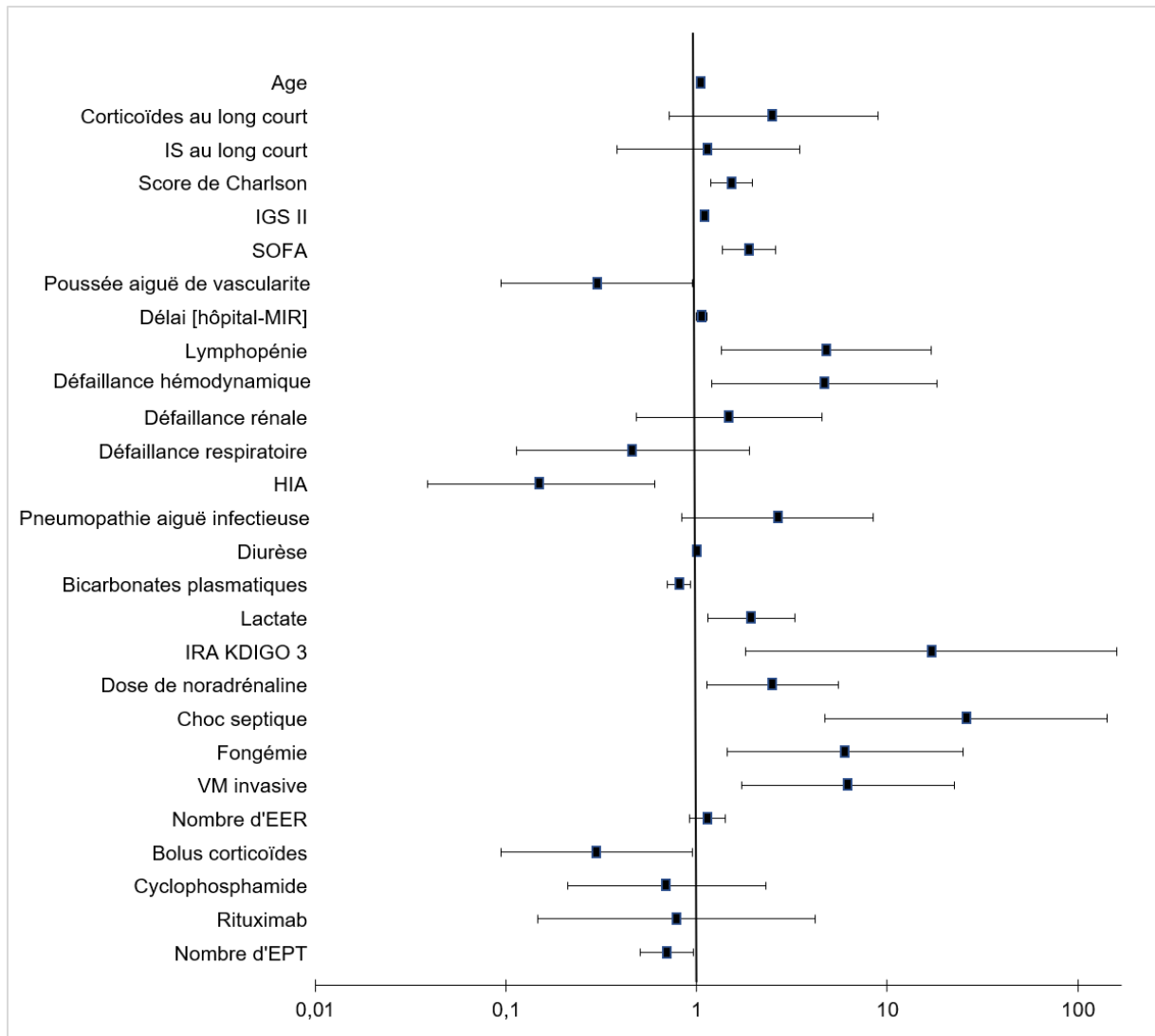


Figure 3. Facteurs pronostiques associés à la mortalité au 28^{ème} jour en analyse univariée.

IS : immunosuppresseurs ; IGS II : Index de Gravité Simplifié II ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment; Délai [hôpital-MIR] : délai entre l'admission à l'hôpital et l'admission en Médecine Intensive et Réanimation ; HIA : hémorragie intra-alvéolaire ; IRA KDIGO 3 : insuffisance rénale aiguë classée Kidney Disease Improval Global Outcomes 3 ; VM : ventilation mécanique ; EER : épuration extra rénale ; EPT : échange plasmatique thérapeutique.

7.2 Analyse multivariée

En analyse multivariée, le score Charlson (OR 1,79 ; IC [1,043-2,83] ; $p = 0,034$), le score SOFA à l'admission (OR 1,91 ; IC [1,24-2,94] ; $p = 0,004$) et la survenue d'un choc septique au cours du séjour en MIR (OR 10,78 ; IC [1,29-90,36] ; $p = 0,028$) étaient des facteurs de risque indépendants de mortalité au 28^{ème} jour.

Les données de l'analyse multivariée étaient reportées dans le tableau 8.

Tableau 8. Facteurs de risque indépendants de mortalité au 28^{ème} jour en analyse multivariée.

Caractéristiques	OR	IC	Valeur p
Score de Charlson	1,71	[1,043-2,83]	0,034
SOFA	1,91	[1,24-2,94]	0,004
Choc septique	10,78	[1,29-90,36]	0,028

OR : Odds ratio ; IC : intervalle de confiance à 95%.

8 Modalités de réalisation des EPT en MIR

29 patients ont bénéficié d'EPT au cours du séjour en MIR. Les indications des EPT étaient principalement représentées par un syndrome pneumo-rénal dans 58,6 % des cas, une HIA dans 37,9 % des cas et une suspicion de GNRP dans 3,4 % des cas. Les EPT étaient majoritairement réalisés tous les deux jours chez 62,1 % des patients et quotidiennement chez 37,9 % des patients. Le nombre médian d'EPT par patient était de 4 (3 ; 7). Le délai entre la survenue des premiers symptômes et la réalisation du premier EPT était de 17 jours (7 ; 24). 10 % des patients bénéficiant d'EPT étaient décédés.

116 EPT par filtration ont été réalisés chez 29 patients présentant une poussée aiguë de vascularite. Les sites d'insertion des cathéters veineux profonds étaient jugulaires dans 57,1 % des cas, fémoraux dans 36,6 % des cas et sous-claviers dans 6,3 % des cas. Les solutés de substitution étaient des plasmas frais congelés (PFC) pour 72 EPT ou l'association de PFC et de sérum albumine diluée (SAD) pour 19 EPT. La durée médiane d'un EPT était de 4 heures (3 ; 5). Le volume plasmatique échangé moyen était de 5462 mL ± 5683. La PTM maximale était de 52,6 mmHg ± 52,5 et la minimale de 7,2 mmHg ± 29,4. La FF maximale était de 21,6 % ± 14,2, la minimale de 13,9 % ± 11,7. Le débit de sang maximal était de 263,4 mL/min ± 89,3, le débit de sang minimal de 215,6 mL/min ± 105,4.

L'efficacité thérapeutique globale évaluée par un critère composite associant la survie du patient en MIR et l'amélioration respiratoire des patients entre le premier et le 4^{ème} EPT était retrouvée chez 67,9 % des patients.

Les modalités de réalisation des EPT en MIR étaient représentées dans le tableau 9.

Tableau 9. Modalités de réalisation des EPT au cours du séjour en MIR.

Caractéristiques	Données
Indications des EPT, n (%)	
Syndrome pneumo-rénal	17 (58,6 %)
HIA	11 (37,9 %)
GNRP	1 (3,4 %)
Fréquence des EPT, n (%)	
Quotidien	11 (37,9 %)
Tous les 2 jours	18 (62,1 %)
Nombre d'EPT par patient, n	4,0 (3,0 ; 7,0)
Délai [symptômes-EPT], jours	17,0 (7,0 ; 24)
Sites d'insertion des cathéters, n (%)	
Veine jugulaire	64 (57,1 %)
Veine fémorale	41 (36,6 %)
Veine sous-clavière	7 (6,3 %)
Solutés de substitution, n (%)	
PFC	72 (62,1 %)
PFC + SAD	19 (16,4 %)
PFC + Gélofusine	1 (0,9 %)
PFC + SAD + Gélofusine	6 (5,2 %)
SAD	12 (10,3 %)
SAD + Gélofusine	5 (4,3 %)
Gélofusine	1 (0,9 %)
Durée, heures	4 (3 ; 5)
Volume plasmatique échangé, mL	5462 ± 5683
PTM minimale, mmHg	7,2 ± 29,4
PTM maximal, mmHg	52,6 ± 52,5
Fraction filtrée minimale, %	13,9 ± 11,7
Fraction filtrée maximale, %	21,6 ± 14,2
Débit sang minimal, mL/min	215,6 ± 105,4
Débit sang maximal, mL/min	263,4 ± 89,3
Efficacité thérapeutique par le critère composite, n (%)	19 (67,9 %)

EPT : échange plasmatique thérapeutique ; HIA : hémorragie intra-alvéolaire ; GNRP : glomérulonéphrite rapidement progressive ; délai [symptômes-EPT] : délai entre les premiers symptômes et le début des échanges plasmatiques thérapeutiques ; PFC : plasma frais congelé ; SAD : sérum albumine diluée ; PTM : pression transmembranaire.

Au fil des séances d'EPT, les patients hospitalisés pour une poussée aiguë de vascularite présentaient une amélioration respiratoire avec une diminution des patients nécessitant une VM invasive passant de 34,4 % avant le premier EPT à 10,3 % après le dernier EPT et une diminution des patients bénéficiant d'une OHD passant de 41,4 % à 6,9 %. Après le dernier EPT, 72,4 % des patients étaient en ventilation spontanée en air ambiant versus 3,4 % avant le premier EPT.

Les données concernant l'évolution des modalités d'oxygénation et de VM au cours des EPT étaient reportées dans la figure 4.

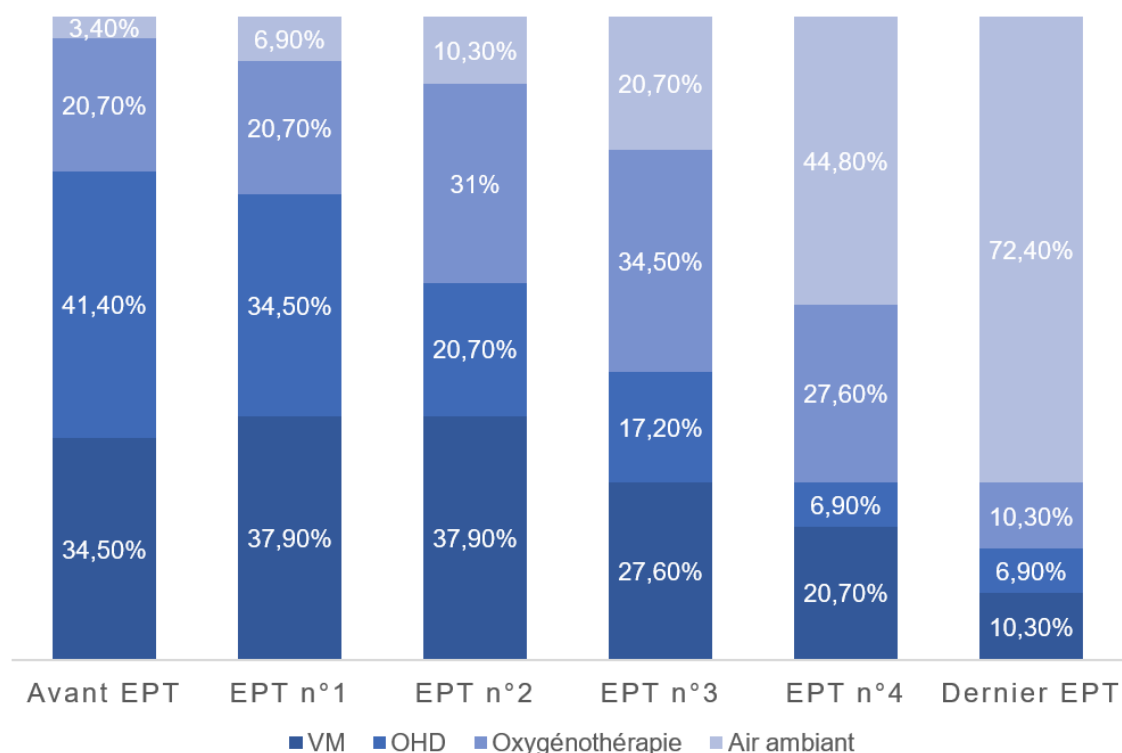


Figure 4. Evolution des modalités d'oxygénation et de VM au cours des EPT.

EPT : échange plasmatique thérapeutique ; VM : ventilation mécanique ; OHD : oxygénothérapie à haut débit.

Sur les 116 EPT réalisés, les effets indésirables étaient représentés par une hypocalcémie ionisée nécessitant une supplémentation calcique dans 32,8 % des cas, une thrombose du filtre dans 30,2 % des cas et un arrêt prématuré de la séance dans 27,6 % des cas. Une dysfonction du cathéter veineux profond était observée dans 12,3 % des cas, une hypotension artérielle et une réaction allergique dans 0,8 % des cas. Les effets indésirables étaient représentés dans la figure 5.

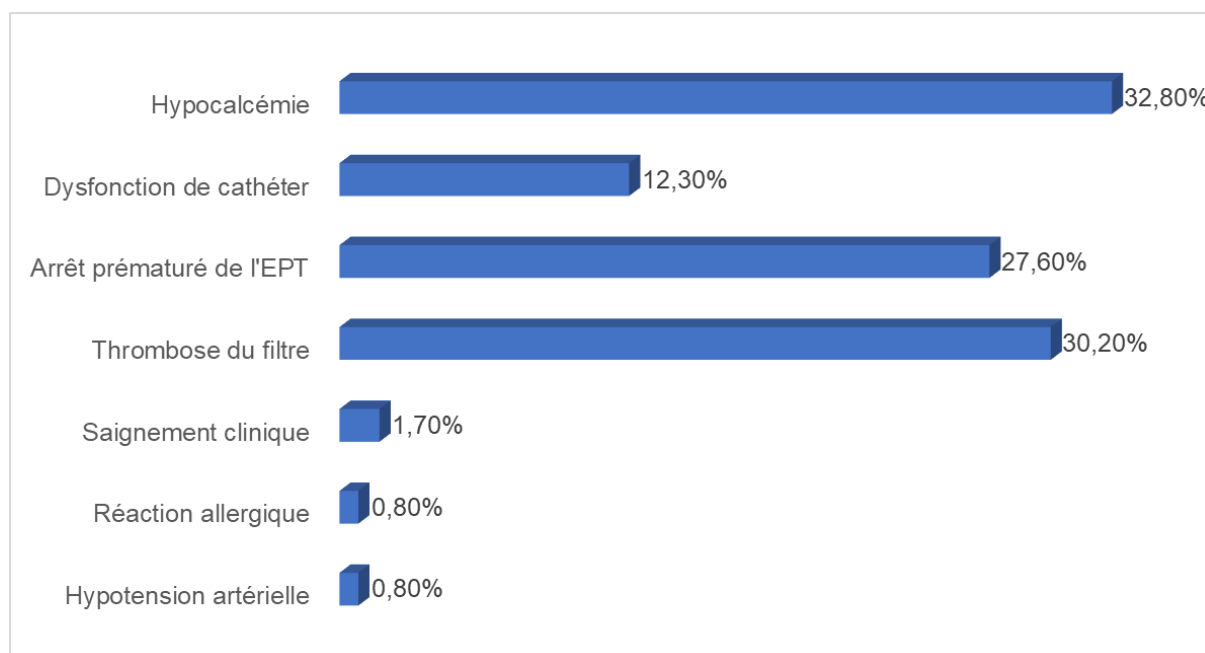


Figure 5. Effets indésirables lors des séances d'EPT.

EPT : échange plasmatique thérapeutique.

Les taux de plaquettes et de fibrinogène étaient significativement diminués après EPT (respectivement, $238,6 \text{ G/L} \pm 104$ vs $251 \text{ G/L} \pm 112$, $p = 0,003$ et $2,5 \text{ g/l} \pm 0,9$ vs $3,1 \text{ g/L} \pm 1,5$, $p < 0,001$), sans variation significative pour l'Hb, l'hématocrite, la calcémie ionisée, le TP, le pH et les bicarbonates plasmatiques.

Les variations des paramètres biologiques avant et après les EPT étaient reportées dans le tableau 10.

Tableau 10. Variations des paramètres biologiques avant et après les EPT.

Caractéristiques	Avant EPT	Après EPT	Valeur p
Hb, g/dL	$8 \pm 1,12$	$8,12 \pm 1$	0,17
Ht, %	$24,4 \pm 3,6$	$24,6 \pm 3,1$	0,35
Plaquettes, G/L	251 ± 112	$238,6 \pm 104$	0,003
Fibrinogène, g/L	$3,1 \pm 1,5$	$2,5 \pm 0,9$	0,001
TP, %	$82,9 \pm 15$	$83,9 \pm 12$	0,38
Calcémie ionisée, mmol/L	$1,14 \pm 0,12$	$1,14 \pm 0,15$	0,86
pH	$7,45 \pm 0,05$	$7,46 \pm 0,05$	0,097
Bicarbonates, mmol/L	$26,8 \pm 5$	$27 \pm 5,1$	0,57

Hb : hémoglobine ; Ht : hématocrite ; TP : taux de prothrombine.

Discussion

L'objectif principal de l'étude était de rechercher les facteurs pronostiques de mortalité au 28^{ème} jour chez les patients atteints de vascularites systémiques et admis en MIR. La mortalité au 28^{ème} jour était de 26 % et les infections représentaient la première cause de décès (53 %). Les facteurs de risque indépendants de mortalité étaient le score de Charlson et le score SOFA à l'admission ainsi que la survenue d'un choc septique en MIR. La mortalité au 28^{ème} jour était significativement diminuée chez les patients présentant une vascularite active par rapport aux patients présentant une vascularite non active (respectivement, 16,2 % vs 39,3 %, $p = 0,035$). 29 patients hospitalisés pour une poussée aiguë de vascularite ont bénéficié de la réalisation de 116 EPT. L'efficacité du traitement spécifique de la vascularite en MIR évaluée par un critère composite était de 68 %.

La mortalité en MIR était de 23 % et la mortalité au 28^{ème} jour de 26 %. 36 % des patients atteints d'une GPA étaient décédés au 28^{ème} jour, 20 % des PAM, 33 % des GEPA, 40 % des PAN. Aucun patient atteint de vascularite de Goodpasture ou de forme frontière n'était décédé. Dans la littérature, la mortalité en SI variait de 15 à 52 % en fonction des études [10,11,13,14,22]. Ces différences de mortalité étaient essentiellement liées à l'hétérogénéité des vascularites systémiques à l'inclusion. Une étude de Cruz et al évaluait les vascularites nécrosantes et une étude de Befort et al les vascularites à ANCA, les PAN, les vascularites à immunoglobulines A, les cryoglobulinémies et les vascularites à cellules géantes [10,13]. Dans notre travail, seuls les patients présentant une vascularite nécrosante (ANCA, PAN) ou un syndrome de Goodpasture, en poussée ou en rémission, ont été inclus. L'effectif de la population étudiée dans notre travail était l'un des plus importants et représentait les vascularites systémiques les plus fréquemment rencontrées en SI [10,11,13,23,24]. Les résultats étaient similaires à ceux d'une étude de Kimmoun et al, puisqu'aucun patient atteint de vascularite de Goodpasture n'était décédé, cette vascularite ayant un meilleur pronostic que les vascularites nécrosantes [14]. Le pronostic à plus long terme rapportait une mortalité à 1 an de 32 % et un pronostic rénal marqué par une insuffisance rénale chronique chez 59 % des patients et le recours à l'hémodialyse chronique chez 18 % des patients.

Une étude de Frausova et al rapportait une mortalité à 3 mois plus élevée à 47 %, 57 % des patients présentaient une insuffisance rénale chronique et 17 % nécessitaient une dialyse au long court [11].

La principale cause de mortalité était la survenue d'une infection dans 53 % des cas, suivie d'une poussée aiguë de la vascularite dans 18 % des cas. Les résultats étaient comparables à ceux de la littérature [10,11,13]. Dans une étude internationale multicentrique et prospective incluant 535 patients atteints de vascularites à ANCA et évaluant le pronostic à long terme, les deux principales causes de décès dans la première année suivant le diagnostic étaient une infection dans 48 % des cas et une poussée de la vascularite dans 19 % des cas. Après la première année, les maladies cardiovasculaires, les cancers et les infections devenaient majoritaires et représentaient respectivement 26 %, 22 % et 20 % des décès [25]. Dans notre étude, la majorité des patients présentait une immunodépression puisque 45 % des patients bénéficiaient d'un traitement IS au long court, 61 % d'une corticothérapie et 41 % des patients présentaient une lymphopénie à l'admission en MIR. Les traitements IS au long court n'étaient pas associés à la mortalité au 28^{ème} jour dans notre étude alors que la présence d'une lymphopénie à l'admission était significativement associée à la mortalité. Dans une étude rétrospective portant sur 37 patients avec une MAI et admis en SI, l'administration d'une dose élevée de corticoïdes dans l'année précédant l'admission était associée à une augmentation de la mortalité à long terme [26]. Les principales complications infectieuses dans notre travail étaient représentées par la survenue d'un choc septique ou d'une fongémie en MIR et ces complications étaient significativement associées à la mortalité au 28^{ème} jour (respectivement, 52,9 % vs 4,2 %, $p = 0,01$ et 35,3 % vs 8,3 %, $p = 0,015$). Les agents infectieux les plus fréquemment retrouvés étaient *Aspergillus fumigatus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *SAMS*, *Pneumocystis jirovecii*, *Streptococcus pneumonia* et des entérobactéries. Ces agents infectieux sont fréquemment retrouvés au cours des infections chez les patients immunodéprimés.

Dans notre étude, 57 % des patients avaient une vascularite active et 43 % étaient en rémission. La mortalité au 28^{ème} jour était significativement plus élevée chez les patients hospitalisés en MIR avec une vascularite non active par rapport aux patients présentant une poussée aiguë (respectivement, 39,3 % vs 16,2 %, $p = 0,035$).

En analyse univariée, la présence d'une poussée aiguë de la vascularite, d'une HIA, de l'administration de bolus de glucocorticoïdes et un nombre élevé d'EPT pendant l'hospitalisation étaient significativement associés à la survie des patients au 28^{ème} jour. Les patients admis en MIR avec une vascularite non active présentaient un score de Charlson médian significativement plus élevé que les patients en poussée (6 (4,5 ; 8) vs 2 (1 ; 4), $p = 0,001$; $46,8 \pm 18,9$), une lymphopénie significativement plus profonde à l'admission ($0,3/\text{mm}^3$ (0,2 ; 0,7) vs $0,8/\text{mm}^3$ (0,5 ; 1,4), $p = 0,002$) sans différences significatives pour les scores de gravité à l'admission (SOFA et IGS II). L'activité de la vascularite était comparable avec les études publiées puisque la présence d'une maladie active à l'admission était comprise entre 37 et 77 % des cas en fonction des études [10,11,13,23]. En analyse univariée, les facteurs associés à la mortalité au 28^{ème} jour étaient un score de Charlson, un IGS II et un score SOFA élevés à l'admission, une lymphopénie, une défaillance hémodynamique, une hyperlactatémie, des doses élevées de noradrénaline et une insuffisance rénale aiguë KDIGO 3 à l'admission ainsi que la survenue d'un choc septique, d'une fongémie et la nécessité d'une VM invasive durant l'hospitalisation en MIR. Ces résultats suggèrent que l'activité de la vascularite est un facteur pronostique important chez les patients hospitalisés en SI. En effet, les patients présentant une poussée aiguë ont un meilleur pronostic compte tenu de l'efficacité et des évolutions récentes des thérapeutiques d'induction [5]. Par contre, les patients en rémission semble avoir un pronostic plus défavorable compte tenu de nombreuses comorbidités et de la toxicité des traitements IS au long court [5,26].

En analyse multivariée, les facteurs de risque significatifs et indépendants de mortalité au 28^{ème} jour étaient un score SOFA élevé à l'admission (OR 1,91 ; IC [1,24-2,94] ; $p = 0,004$), un score Charlson élevé (OR 1,79 ; IC [1,043-2,83] ; $p = 0,034$) ainsi que la survenue d'un choc septique (OR 10,78 ; IC [1,29-90,36] ; $p = 0,028$). Dans une étude de Krasselt et al portant sur des patients atteints d'une vascularite nécrosante et admis en SI pour un sepsis, la mortalité était de 41 % et le score SOFA était un facteur de risque indépendant de mortalité hospitalière (OR 1,71 ; IC [1,19 ; 2,45] ; $p = 0,003$). Le score *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) et SAPS II étaient également associés à la mortalité. Dans cette étude, le choc septique était significativement associé à la mortalité en analyse univariée mais n'était pas retrouvé après la régression logistique [12].

Le lien entre le score SOFA et la mortalité au cours du sepsis a été bien établi puisqu'une augmentation d'au moins 2 points du score SOFA était associée à une augmentation de la mortalité hospitalière de 10 % [27]. Le score SOFA était également associé à la mortalité dans d'autres études chez les patients atteints de vascularites en SI [11,12,14,15]. Les autres scores associés à la mortalité étaient l'APACHE II [11,13], le SAPS II [10,13,14] et le *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) [10]. Le BVAS évalue l'activité globale de la vascularite. Une étude a évalué ce score chez 26 patients présentant une vascularite nécrosante et admis en SI ; le BVAS était significativement plus élevé chez les patients décédés que chez les patients survivants ($26,9 \pm 13$ vs $14,7 \pm 4,6$, $p = 0,02$) [10]. D'autres études ne montraient pas d'association entre le BVAS et la mortalité en SI [11,13,23]. Notre travail a permis d'identifier le score de Charlson comme facteur indépendant de mortalité au 28^{ème} jour. Ce score est un index pondéré de comorbidités construit pour prédire la mortalité à un an [28]. A notre connaissance, aucune donnée de la littérature n'a évalué ce score pronostique chez les patients atteints de vascularites systémiques et hospitalisés en MIR. Ce résultat souligne l'impact des comorbidités sur le pronostic des patients.

La majorité des patients dans notre travail était atteint de GPA dans 43 % des cas, ce qui était similaire aux autres études [11,14,15,22]. Les traitements spécifiques d'induction administrés en MIR chez les patients en poussée étaient représentés par des bolus de glucocorticoïdes dans 100 % des cas, l'administration de cyclophosphamide dans 65 % des cas, de rituximab dans 24 % des cas, d'immunoglobulines polyvalentes dans 5 % des cas et la réalisation d'EPT dans 76 % des cas. Dans une étude qui incluait des patients atteints de vascularite en poussée ou en rémission entre 2000 et 2010, 90 % des patients recevaient des bolus de corticoïdes, 39 % du cyclophosphamide, 19 % des immunoglobulines et aucun patient ne recevait du rituximab [10]. Ces différences étaient probablement liées à l'hétérogénéité dans le choix des traitements d'induction selon les centres et aux avancées thérapeutiques des dernières années [5]. Les glucocorticoïdes sont toujours utilisés à forte dose dans le traitement d'induction et sont maintenant utilisés à dose plus réduite dans le schéma de décroissance dans l'objectif d'atteindre une dose de 5 mg par jour au bout de quatre à cinq mois de traitement [29].

Le cyclophosphamide est utilisé dans le traitement d'induction pour de courtes périodes et l'administration répétée et prolongée dans le temps a été abandonnée devant une toxicité importante observée dans l'essai CYCLOPS [30]. L'utilisation du rituximab est plus récente dans les vascularites à ANCA avec une première observation de son efficacité en 2001 chez un patient présentant une maladie de Wegener [31]. Par la suite, l'étude RAVE, publiée en 2010, a montré la non-infériorité du rituximab comparé au traitement par cyclophosphamide dans le contrôle de la maladie et une supériorité dans le maintien de la rémission [32]. Au cours de l'hospitalisation en MIR, 49 % des patients bénéficiaient d'une VM invasive, 45 % d'un traitement par noradrénaline et 34 % d'EER. Dans l'étude de Befort et al, incluant des patients en poussée ou en rémission, 81 % des patients nécessitaient une VM, 45 % un traitement vasopresseur et 58 % une EER [10]. Le nombre important de patients sous VM invasive reflétait une population de patients plus grave avec un score SOFA médian à l'admission à 5,5 (1 ; 14) et une mortalité élevée en SI à 52 % [10]. Nos résultats étaient comparables à ceux de l'étude de Khan et al où 45 % des patients bénéficiaient d'une VM et 29 % d'une EER [23].

Les modalités de réalisation des EPT dans la prise en charge des poussées aiguës de vascularite en MIR ont été évaluées. Dans notre étude, 29 patients ont bénéficié d'EPT, soit 78 % des patients présentant une poussée aiguë, avec un nombre médian de 4 EPT par patient. 22 % des patients n'ont pas bénéficié d'EPT ; pour 5 patients devant une amélioration rapide de la symptomatologie clinique après l'instauration de la corticothérapie et pour 3 patients devant une défaillance multiviscérale gravissime entraînant le décès avant l'instauration des EPT. 116 séances d'EPT ont été analysées. La durée médiane d'une séance était de 4 heures, le site d'insertion préférentiel du cathéter était la veine jugulaire et les solutés de substitution les plus utilisés étaient les PFC. Les effets indésirables étaient représentés par l'hypocalcémie (33 %), la thrombose du filtre (30 %), la dysfonction du cathéter (12 %), un saignement clinique (2 %), alors que l'hypotension artérielle et la réaction allergique étaient retrouvées dans seulement 1 % des cas. Certains effets indésirables menaient à un arrêt prématuré de la séance dans 28 % des cas.

A notre connaissance, peu d'études ont spécifiquement évalué les modalités de réalisation des EPT en MIR dans les poussées aiguës de vascularites. Une étude de Ring et al a évalué 408 EPT en SI toutes indications confondues. Les vascularites systémiques représentaient seulement 14 % des indications et les effets indésirables étaient représentés majoritairement par les réactions anaphylactiques dans 7 % des cas [33]. Dans l'étude de Lemaire et al, évaluant 260 EPT en SI toutes causes confondues, les effets indésirables étaient les hypocalcémies (39 %), les dysfonctions des cathéters (23 %), les réactions anaphylactiques (13 %) et les hypotensions artérielles (8 %). 23 % des séances par filtration présentaient des thromboses des filtres et elles étaient associées à un plus grand volume d'échange prescrit (4600 mL [4000 ; 5000] vs 3900 mL [3600 ; 4800], $p < 0,01$), mais indépendantes du type d'anticoagulation [34]. Dans notre travail, un taux élevé de thromboses des filtres à 30 % a été retrouvé, pouvant être en lien avec un haut volume plasmatique échangé, en moyenne de 5462 mL \pm 5683 et des durées longues d'EPT. Même si les thromboses des filtres ne mettaient pas directement en jeu le pronostic vital des patients, elles conduisaient souvent à un arrêt prématuré des EPT, une spoliation sanguine du fait de l'impossibilité de restituer le sang du patient, une diminution potentielle de l'efficacité du traitement, une augmentation du temps médical et paramédical dédié ainsi qu'une augmentation du coût du séjour hospitalier [34]. La fréquence de l'hypocalcémie était comparable avec l'étude de Lemaire et al, et pouvait être expliquée d'une part par le choix de l'anticoagulation. Le citrate est un agent chélatant le calcium et il peut être responsable d'hypocalcémie ionisée dans l'anticoagulation régionale au citrate. La présence de citrate dans les PFC, utilisés préférentiellement comme solutés de substitution dans notre étude peut également être responsable d'une hypocalcémie ionisée [34–36]. Une hypotension artérielle survenait dans moins de 1 % des cas dans notre travail, alors qu'une étude de Lemaire et al retrouvait 8 % d'hypotension artérielle. Dans cette étude, les hypotensions artérielles étaient significativement associées à un taux d'hématocrite bas au branchement, lié à l'hémolyse intravasculaire des patients atteints de MAT, majoritaires dans la population de l'étude [34]. Les effets des EPT sur la coagulation sanguine étaient marqués dans notre étude par une diminution de 19 % du fibrinogène plasmatique après les EPT, ce qui était comparable avec l'étude de Lemaire et al où la baisse du taux de fibrinogène dépendait du type de fluide de substitution utilisé avec une diminution de 54 % avec l'albumine contre seulement 4 % avec les PFC [34].

Les indications des EPT étaient dans 59 % des cas un syndrome pneumo-rénal, dans 38 % une HIA et dans 3 % une GNRP. 10 % des patients bénéficiant d'EPT étaient décédés et les causes de décès des trois patients étaient représentées par un état de choc réfractaire dans un contexte d'aspergillose pulmonaire invasive, un choc septique sans documentation microbiologique et une poussée de fibrose pulmonaire idiopathique sans rapport avec la vascularite et en dehors de toutes ressources thérapeutiques. Dans la littérature, le nombre de patient en poussée bénéficiant d'EPT était variable, entre 49 et 77 % [14,22], possiblement lié à la discordance actuelle dans les recommandations des EPT dans les vascularites systémiques. La mortalité des patients bénéficiant d'EPT en SI pour une vascularite systémique était comprise entre 15 et 21 % selon les études [14,22]. Dans notre travail, la mortalité au 28^{ème} jour était de 10 % et une amélioration respiratoire était observée au fil des EPT avec une diminution des patients nécessitant une VM invasive, passant de 34 % avant le premier EPT à 10 % après le dernier EPT ; et une augmentation des patients en ventilation spontanée sevrés de l'oxygénothérapie, passant de 3 % avant le premier EPT à 72 % après le dernier. L'efficacité thérapeutique globale comprenait le traitement d'induction associé aux EPT et elle était évaluée par un critère composite, retrouvé chez 68 % des patients. Cependant, il ne permettait pas d'individualiser l'efficacité propre des EPT puisque les patients bénéficiaient conjointement du traitement d'induction classique associant les bolus de corticoïdes et le traitement IS. De plus, il n'évaluait pas la fonction rénale mais uniquement l'amélioration respiratoire des patients. Les EPT sont généralement prescrits dans les formes sévères et évolutives des vascularites nécrosantes systémiques, notamment du fait de l'étude MEPEX publiée en 2007 qui suggérait une réduction du risque d'insuffisance rénale terminale à 12 mois comparé à un traitement par méthylprednisone intraveineux [6]. Toutefois, une méta-analyse a montré que les EPT réduisaient le risque d'insuffisance rénale terminale à 12 mois sans réduction de la mortalité et avec une augmentation du risque d'infections graves [37]. Par ailleurs, dans une étude incluant 249 patients atteints d'une HIA secondaire à une vascularite à ANCA, les EPT étaient associés à une diminution de la mortalité intra-hospitalière toutes causes confondues [38].

En 2020, l'étude PEXIVAS a remis en cause l'intérêt des EPT au cours des poussées aiguës de vascularites à ANCA. Cette étude randomisée, internationale, incluant 704 patients en poussée sévère (définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 50 mL/min/1,73m² ou la présence d'une HIA diffuse) a montré que les EPT ne réduisaient pas la mortalité ni le taux d'insuffisance rénale terminale. Ces résultats sont controversés puisque seulement 9 % des patients inclus dans PEXIVAS avaient une HIA sévère et l'étude ancillaire publiée en 2024 sur le sous-groupe de patients avec une HIA ne montrait pas de différence significative sur la mortalité avec des résultats possiblement sous-estimés devant le manque de puissance statistique [39]. Dans ce contexte, le groupe français d'étude des vascularites (GFEV) a recommandé de discuter les EPT au cas par cas avec le centre de référence devant une HIA sévère ou la persistante d'une IRA sévère, malgré le traitement d'induction usuel, soulignant ainsi une prise en charge personnalisée des patients. Pour le syndrome de Goodpasture, les EPT sont par contre systématiquement indiqués [40]. Pour l'*European Alliance Of Associations for Rheumatology* (EULAR), les EPT ne sont pas indiqués de façon systématique dans les HIA mais peuvent être considérés devant une IRA avec une créatininémie supérieure à 300 µmol/L. Pourtant, deux tiers des médecins interrogés étaient en désaccord avec les recommandations EULAR 2022 concernant les EPT dans l'HIA sévère [29]. En 2024, une étude française rétrospective a montré que les EPT étaient toujours réalisés en France dans les poussées sévères de vascularite sans bénéfice démontré sur la survie précoce à 30 jours [41]. Ainsi, pour les patients présentant une poussée sévère de vascularite et hospitalisés en MIR, il apparaît raisonnable de discuter de manière pluridisciplinaire la réalisation des EPT.

Notre étude présente plusieurs limites. La principale limite est le caractère observationnel et rétrospectif avec un risque de biais d'information sur le recueil des données. Malgré une période de 12 ans, l'effectif de la population étudiée reste faible du fait de la rareté de la pathologie. De plus, le critère de jugement principal de l'étude était la mortalité au 28^{ème} jour et ne concernait que 17 patients sur les 65 inclus, ce qui entraînait également une diminution de la puissance statistique. Un biais de sélection a pu intervenir dans l'inclusion de patients en poussée et d'autres en rémission de la vascularite ; ces deux populations apparaissant différentes dans leurs prises en charges et leurs pronostics.

Enfin, l'étude est monocentrique dans le pôle de MIR du CHU de Lille, pouvant suggérer un effet centre sur la sélection et la prise en charge des patients.

Notre étude présente plusieurs forces. L'effectif de la population était plus important que la majorité des autres études rétrospectives publiées et seuls les patients atteints des vascularites systémiques les plus communément admises en MIR étaient inclus. De plus, peu de données sont disponibles dans la littérature concernant les modalités de réalisation des EPT au cours des poussées de vascularites en MIR. Enfin, la validité externe de notre travail apparaît satisfaisante compte tenu des résultats concordants avec les études publiées.

Conclusion

Notre étude a montré que la GPA était la vascularite la plus fréquente dans le pôle de MIR au CHU de Lille. Les patients présentaient majoritairement une défaillance respiratoire (89 %) et rénale (40 %) à l'admission, pouvant s'intégrer dans un syndrome pneumo-rénal. La mortalité au 28^{ème} jour était de 26 % et la première cause de décès était la survenue d'une infection. La mortalité au 28^{ème} jour était significativement plus élevée chez les patients hospitalisés en MIR avec une vascularite non active par rapport aux patients présentant une poussée aiguë (39,3 % vs 16,2 %, $p = 0,035$). Les facteurs de risque significatifs et indépendants de mortalité au 28^{ème} jour étaient le score de Charlson et le score SOFA à l'admission ainsi que la survenue d'un choc septique en MIR. 29 patients hospitalisés pour une poussée aiguë de vascularite ont bénéficié de la réalisation de 116 EPT, permettant une amélioration respiratoire et une efficacité thérapeutique globale du traitement d'induction dans 68 % des cas. L'utilisation des EPT reste controversée à l'heure actuelle, mais devant leur sécurité et leur bonne tolérance, il paraît raisonnable de les réaliser précocement dans les poussées sévères de vascularite engageant le pronostic vital du patient, après discussion multidisciplinaire et avis auprès du centre de référence.

Par ailleurs, compte tenu des résultats de notre étude, la prévention, l'identification et la prise en charge précoce des infections apparaissent prioritaires pour améliorer la survie des patients hospitalisés en MIR avec une vascularite systémique en rémission. Enfin, une étude randomisée et contrôlée semble nécessaire afin de mieux définir la place des EPT dans la prise en charge des patients présentant une poussée sévère de vascularite et hospitalisés en MIR.

Annexe 1 : Classification de Chapel Hill

Vascularites des gros vaisseaux (aorte et ses branches)	Artérite giganto cellulaire (GCA) ou maladie de Horton Artérite de Takayasu
Vascularites des moyens vaisseaux (artères viscérales et leurs branches)	Maladie de Kawasaki Périartérite noueuse (PAN)
Vascularites des petits vaisseaux (artérioles, capillaires et veinules)	Associées aux ANCA : <ul style="list-style-type: none"> • Granulomatose avec polyangéite (GPA) ou maladie de Wegener : cANCA, Ac anti-protéinase 3 (PR3) • Polyangéite microscopique (PAM) : pANCA, Ac anti myéloperoxydase (MPO) • Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) ou maladie de Churg et Strauss : pANCA, Ac anti myéloperoxydase (MPO) Associées aux dépôts de complexes immuns : <ul style="list-style-type: none"> • Vascularite cryoglobulinémique • Vascularite à IgA ou purpura rhumatoïde • Vascularite urticarienne hypocomplémentémique ou syndrome de MacDuffie : anticorps anti C1q • Vascularite à anticorps anti membrane basale glomérulaire (MBG) ou syndrome de goodpasture : Ac anti-MBG
Vascularites de vaisseaux de taille variable	Maladie de Behçet Syndrome de Cogan

Tableau résumant les vascularites auto-immunes et leurs anticorps spécifiques classées selon Chapel Hill.[3]

Annexe 2 : Scores

Score de Charlson

Comorbidités	Points
Infarctus du myocarde	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Pathologie vasculaire périphérique	1
Accident vasculaire cérébral (avec ou sans séquelle)	1
Démence	1
Insuffisance respiratoire chronique	1
Maladie de système	1
Pathologie ulcéreuse	1
Hépatopathie modérée	1
Diabète sans complication	1
Diabète avec complication	2
Hémiplégie ou paraplégie	2
Insuffisance rénale chronique	2
Cancer sans métastase	2
Leucémie	2
Lymphome	2
Hépatopathie modérée à sévère	3
Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)	6
Cancer avec métastases	6

Score de Charlson d'après l'étude de Fried permettant d'évaluer les comorbidités des patients à l'admission [16].

Score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

Paramètres	1 point	2 points	3 points	4 points
PaO ₂ /FiO ₂	< 400 mmHg	< 300 mmHg	< 200 mmHg avec assistance respiratoire	< 100 mmHg avec assistance respiratoire
Plaquettes	< 150 G/L	< 100 G/L	< 50 G/L	< 20 G/L
Bilirubine	1,2-1,9 mg/dL (20-32 µmol/L)	2,0-5,9 mg/dL (33-101 µmol/L)	6,0-11,9 mg/dL (102-204 µmol/L)	> 12,0 mg/dL (204 µmol/L)
Cardio-vasculaire	PAM < 70 mmHg	Dopamine < 5 µg/kg/min pendant ≥ 1 heure ou toute dose de dobutamine	Dopamine 5,1 à 15 µg/kg/min pendant ≥ 1 h ou Adrénaline ≤ 0,1 µg/kg/min pendant ≥ 1 h ou Noradrénaline ≤ 0,1 µg/kg/min pendant ≥ 1 heure	Dopamine > 15 µg/kg/min pendant ≥ 1 heure ou Adrénaline > 0,1 µg/kg/min pendant ≥ 1 h ou Noradrénaline > 0,1 µg/kg/min pendant ≥ 1 heure
Glasgow Coma Scale score	13-14 points	10-12 points	6-9 points	< 6 points
Créatinine	1,2-1,9 mg/dL (110 µmol/L)	2,0-3,4 mg/dL (171–299 µmol/L)	3,5-4,9 mg/dL (300–400 µmol/L) ou diurèse < 500mL/24h	> 5,0 mg/dL (440 µmol/L) ou diurèse < 200mL/24h

Score SOFA d'après l'étude de Vincent permettant d'évaluer les défaillances d'organes des patients en soins intensifs. Un score supérieur ou égal à deux est associé à un risque de mortalité de 10 % chez les patients pour lesquels une infection est suspectée [18]. FiO₂ = fraction inspirée d'oxygène ; kPa = kilopascals ; PaO₂ = pression partielle d'oxygène artériel.

Score IGS II (Index de Gravité Simplifié II)

Age	0 - Age \leq 39 ans.	Leucocytes	12 - Leucocytes $<$ 1 000 / mm ³ .
	7 - Age \geq 40 ans et \leq 59 ans.		0 - Leucocytes \geq 1 000 / mm ³ et $<$ 20 000 / mm ³ .
	12 - Age \geq 60 ans et \leq 69 ans.		3 - Leucocytes \geq 20 000 / mm ³ .
	15 - Age \geq 70 ans et \leq 74 ans.	Kaliémie	3 - Kaliémie $<$ 3 mmol/l.
	16 - Age \geq 75 ans et \leq 79 ans.		0 - Kaliémie \geq 3 mmol/l et $<$ 5 mmol/l.
	18 - Age \geq 80 ans.		3 - Kaliémie \geq 5 mmol/l.
Fréquence cardiaque	11 - Fréquence $<$ 40/mn.	Natrémie	5 - Natrémie $<$ 125 mmol/l.
	2 - Fréquence \geq 40/mn et $<$ 70/mn.		0 - Natrémie \geq 125 et $<$ 145 mmol/l.
	0 - Fréquence \geq 70/mn et $<$ 120/mn.		1 - Natrémie \geq 145 mmol/l.
	4 - Fréquence \geq 120/mn et $<$ 160/mn.	HCO ₃ ⁻	6 - HCO ₃ ⁻ $<$ 15 mmol/l
	7 - Fréquence \geq 160/mn.		3 - HCO ₃ ⁻ \geq 15 mmol/l et $<$ 20 mmol/l.
PAS	13 - PAs $<$ 70 mmHg.	Bilirubine totale	0 - HCO ₃ ⁻ \geq 20 mmol/l.
	5 - PAs \geq 70 mmHg et $<$ 100 mmHg.		0 - Bilirubine $<$ 68,4 μ mol/l (40 mg/l).
	0 - PAs \geq 100 mmHg et $<$ 200 mmHg.		4 - Bilirubine \geq 68,4 μ mol/l (40 mg/l) et \leq 106,6 μ mol/l (60 mg/l).
	2 - PAs \geq 200 mmHg.		9 - Bilirubine $>$ 102,6 μ mol/l (60 mg/l).
T°	0 - Température $<$ 39°C.	Glasgow	26 - Glasgow \geq 3 et \leq 5.
	3 - Température \geq 39°C.		13 - Glasgow \geq 6 et \leq 8.
Rapport PaO ₂ /FiO ₂	0 - Patient ni ventilé ni sous CPAP/VNI.		7 - Glasgow \geq 9 et \leq 10.
	11 - PaO ₂ /FiO ₂ $<$ 100 mmHg.		5 - Glasgow \geq 11 et \leq 13.
	9 - PaO ₂ /FiO ₂ \geq 100 mmHg et $<$ 200 mmHg.		0 - Glasgow \geq 14 et \leq 15.
	6 - PaO ₂ /FiO ₂ \geq 200 mmHg.		Maladies chroniques
Diurèse	11 - Diurèse $<$ 500 ml/24h.	17 - Sida	
	4 - Diurèse \geq 500 ml/24h et $<$ 1000 ml/24h.	10 - Hémopathies malignes (lymphome, leucémie aiguë, myélome multiple).	
	0 - Diurèse \geq 1000 ml/24h.	9 - Cancers métastasés	
Urée sanguine	0 - Urée $<$ 10 mmol/l (0,6 g/l).	Admission	0 - Chirurgie programmée.
	6 - Urée \geq 10 mmol/l (0,6 g/l) et $<$ 30 mmol/l (1,8 g/l).		6 - Raison médicale.
	10 - Urée \geq 30 mmol/l (1,8 g/l).		8 - Chirurgie en urgence.

Score IGS2 d'après l'étude de Le Gall permettant d'évaluer la sévérité des patients en soins intensifs. Les paramètres recueillis sont les plus graves sur les premières vingt-quatre heures après l'admission [17].

Annexe 3 : Déclaration d'un traitement informatique



DIRECTION GENERALE
DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC23-082

*BOUZIDI Anthony
Délégué à la protection des
données*

*CALMELET Louise
Adjointe au Délégué à la
protection des données*

*Secrétariat Direction des
Ressources Numérique
Tél. 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59*

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

L'équipe Déléguée à la Protection des Données du GHT Lille Métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité: **Thèse de doctorat en médecine** mis en œuvre en **2023**, a bien été déclaré par Tessy JOLY.

La déclaration est intégrée dans le registre des traitements du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le **12/01/2024**

Le Délégué à la protection des données
*BOUZIDI Anthony
Son adjointe
CALMELET Louise*

Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage – rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

Annexe 4 : Note d'information aux patients



NOTE D'INFORMATION D'UNE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

« Epidémiologie et pronostic des patients atteints de vascularites auto-immunes admis en soins intensifs dans le pôle de MIR du CHU de Lille »

Tessy JOLY (interne) – Dr ROBRIQUET (PH)
Pôle de Médecine Intensive et Réanimation, CHU de Lille
03.30.44.40.84

Cette note d'information a pour objectif de vous expliquer le but de cette étude afin que vous puissiez décider d'y participer ou non. Votre participation à cette étude doit être entièrement volontaire. Prenez le temps de lire cette note d'information et n'hésitez pas à poser des questions à votre médecin pour avoir des renseignements complémentaires.

I. Le but de la recherche

Cette recherche porte sur l'évaluation de l'épidémiologie et du pronostic des patients atteints d'une vascularite systémique admis en soins intensifs pour une poussée de cette maladie ou pour une autre raison. L'objectif est de mettre en évidence des facteurs de risque mortalité au 28^{ème} jour après l'admission en soins intensifs. Les objectifs secondaires sont de décrire la prise en charge des vascularites systémiques en soins intensifs ainsi que la survenue de complications. L'identification de ces facteurs permettrait de reconnaître les patients à risque pour pouvoir agir en amont afin d'améliorer la prise en charge et le pronostic de ces patients.

II. Quelles données sont recueillies, pourquoi et comment ?

Vous êtes sollicité en raison de votre hospitalisation entre 2011 et 2023 dans le pôle de Médecine Intensive et Réanimation du CHU de Lille. Cette recherche portera sur l'analyse de données et d'échantillons biologiques recueillies sur une période de 12 mois à partir de la date à laquelle vous avez été hospitalisé et pris en charge en soins intensifs alors que vous êtes atteint d'une vascularite auto-immune. Le recueil de données se fera à partir des informations présentes dans votre dossier médical informatique au CHU de Lille.

Les données nécessaires pour la conduite de la recherche comprennent notamment : âge, sexe, type de vascularite, les traitements au long court, la cause de l'admission en soins intensifs, des résultats des analyses de biologie (hémoglobine, coagulation, gaz du sang, bilan hépatique, syndrome inflammatoire, anticorps, etc.), l'apparition de complications (infections graves, nécessiter de transfusion, épuration extra rénale, décès), et enfin des données techniques et clinico biologiques pour les différentes séances d'échanges plasmatiques.

Ces données seront utilisées dans un but de recherche, dans le cadre d'une thèse d'exercice en médecine et pourront être publiées (données anonymes) dans des journaux scientifiques.

III. Confidentialité des données

Les données médicales recueillies dans le cadre de cette étude seront traitées par le CHU de Lille, représenté par son représentant légal en exercice, en tant que responsable de traitement sur le fondement de l'intérêt public. Les données vous concernant seront anonymisées, identifiées par un numéro.

La base de donnée ainsi créée sera conservée pendant la durée de réalisation de l'étude et jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de l'étude. Puis, la base de données sera archivée pendant la durée légale autorisée.

Vos données pourront également être réutilisées par le CHU de Lille dans le cadre de futures études. Vous pouvez également être informé des projets d'études ultérieures à partir de cette base de données et faire valoir votre droit d'opposition à la participation à ces études à l'adresse suivante : www.chu-lille.fr/rgpd-recherche. Vous pouvez vous opposer à la réutilisation de vos données à tout moment.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 et au règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, de limitation du traitement et du droit de vous opposer au traitement.

Si vous souhaitez exercer vos droits et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez-vous adresser au délégué à la protection des données du Groupement Hospitalier Territorial Lille Métropole Flandres Intérieur à l'adresse suivante : dpo@chu-lille.fr.

Si vous considérez que vos droits n'ont pas été respectés, vous avez également la possibilité de saisir la Commission Nationale de l'Informatique des Libertés (CNIL) directement via son site internet : www.cnil.fr.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

IV. Acceptation et interruption de votre participation

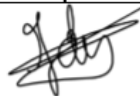
Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Dans le cas où vous répondriez par la positive, vous disposez de la possibilité d'interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice et sans engager votre responsabilité. Cela n'affectera évidemment pas votre prise en charge.

V. Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Le responsable de la recherche, a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément à la loi française aux dispositions de la Loi Informatique et Liberté applicables aux recherches n'impliquant pas la personne humaine (CNIL loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et européenne (Règlement européen n° 2016/679 relatif à la protection des données - RGPD).

Fait à : Lille Le : 10/01/2024

Signature du responsable de la recherche:



CADRE RESERVE A L'EXPRESSION DE L'OPPOSITION

NOM/Prénom du patient :

Je m'oppose à l'utilisation de mes données dans le cadre de cette recherche « Pronostic des patients atteints de vascularites de petit calibre admis en soins intensifs dans le pôle de MIR du CHU de Lille », TESSY JOLY – Dr ROBRIQUET.

Je m'oppose à la réutilisation de mes données dans le cadre de futures recherches

Signature (précédée de la mention « lu et approuvé » :

Annexe 5 : Analyses supplémentaires

Tableau 11. Comparaison des caractéristiques des patients en MIR selon l'activité de la vascularite.

Caractéristiques	Vascularite non active (n = 28)	Vascularite active (n = 37)	Valeur de p
Score de Charlson	6,0 (4,5 ; 8,0)	2 (1 ; 4)	0,001
IGS II	46,8 ± 18,9	38,9 ± 16	0,072
Score SOFA	3,5 (3 ; 8)	4 (2 ; 6)	0,48
Défaillance hémodynamique	9 (32,1 %)	2 (5,4 %)	0,007
PNP infectieuse	23 (82,1 %)	5 (13,5 %)	0,001
Lymphopénie	0,3 (0,2 ; 0,7)	0,8 (0,5 ; 1,4)	0,002
Lactatémie	1,5 (0,9 ; 2,7)	1 (0,7 ; 1,5)	0,034
IRA AKI 3	6 (21,4 %)	10 (27 %)	0,32
Choc septique	8 (28,6 %)	3 (8,1 %)	0,045
Fongémie	6 (21,4 %)	4 (10,8 %)	0,31
Mortalité au 28 ^{ème} jour	11 (39,3 %)	6 (16,2 %)	0,035

IGS II : Index de Gravité Simplifié II ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment ; PNP : pneumopathie ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; KDIGO : Kidney Disease Improval Global Outcomes.

Références

- [1] Terrier B, Guillevin L et al. Protocole National de Diagnostic et de Soins des Vascularites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA). Haute Autorité de Santé. 2019.
- [2] Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement n.d. <http://www.lecofer.org/item-cours-1-13-0.php> (accessed June 2, 2024).
- [3] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
- [4] Marques C, Plaisier E, Cacoub P, Cadranet J, Saadoun D. Mise au point sur la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire ou syndrome de Goodpasture. *Rev Médecine Interne* 2020;41:14–20.
- [5] Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, Mastroianni Kirsztajn G, Stone JH. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *Lancet Lond Engl* 2024;403:683–98.
- [6] Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol JASN* 2007;18:2180–8.
- [7] Walters GD, Willis NS, Cooper TE, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD003232.
- [8] Walsh M, Merkel PA, Peh C-A, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382:622–31.
- [9] Włodarczyk A, Polok K, Górka J, Hałek A, Biedroń G, Krawczyk P, et al. Patients with small-vessel vasculitides have the highest mortality among systemic autoimmune diseases patients treated in intensive care unit: A retrospective study with 5-year follow-up. *J Crit Care* 2018;48:166–71.
- [10] Befort P, Corne P, Filleron T, Jung B, Bengler C, Jonquet O, et al. Prognosis and ICU outcome of systemic vasculitis. *BMC Anesthesiol* 2013;13:27.
- [11] Frausova D, Brejnikova M, Hruskova Z, Rihova Z, Tesar V. Outcome of thirty patients with ANCA-associated renal vasculitis admitted to the intensive care unit. *Ren Fail* 2008;30:890–5.
- [12] Krasselt M, Baerwald C, Petros S, Seifert O. Outcome of Patients With Necrotizing Vasculitis Admitted to the Intensive Care Unit (ICU) for Sepsis: Results of a Single-Centre Retrospective Analysis. *J Intensive Care Med* 2021;36:1410–6.
- [13] Cruz BA, Ramanoelina J, Mahr A, Cohen P, Mouthon L, Cohen Y, et al. Prognosis and outcome of 26 patients with systemic necrotizing vasculitis admitted to the intensive care unit. *Rheumatol Oxf Engl* 2003;42:1183–8.

- [14] Kimmoun A, Baux E, Das V, Terzi N, Talec P, Asfar P, et al. Outcomes of patients admitted to intensive care units for acute manifestation of small-vessel vasculitis: a multicenter, retrospective study. *Crit Care* 2016;20:27.
- [15] Haviv Y, Shovman O, Bragazzi NL, Sharif K, Yavne Y, Shoenfeld Y, et al. Patients With Vasculitides Admitted to the Intensive Care Unit: Implications From a Single-Center Retrospective Study. *J Intensive Care Med* 2019;34:828–34.
- [16] Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2001;37:337–42.
- [17] Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A. Simplified acute physiological score for intensive care patients. *Lancet Lond Engl* 1983;2:741.
- [18] Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26:1793–800.
- [19] Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med* 2016;42:1567–75.
- [20] Costa ELV, Slutsky AS, Brochard LJ, Brower R, Serpa-Neto A, Cavalcanti AB, et al. Ventilatory Variables and Mechanical Power in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:303–11.
- [21] Sinha P, Calfee CS, Beitler JR, Soni N, Ho K, Matthay MA, et al. Physiologic Analysis and Clinical Performance of the Ventilatory Ratio in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:333–41.
- [22] Demiselle J, Auchabie J, Beloncle F, Gatault P, Grangé S, Du Cheyron D, et al. Patients with ANCA-associated vasculitis admitted to the intensive care unit with acute vasculitis manifestations: a retrospective and comparative multicentric study. *Ann Intensive Care* 2017;7:39.
- [23] Khan SA, Subla MR, Behl D, Specks U, Afessa B. Outcome of patients with small-vessel vasculitis admitted to a medical ICU. *Chest* 2007;131:972–6.
- [24] Mirouse A, Parrot A, Audigier V, Demoule A, Mayaux J, Géri G, et al. Severe diffuse alveolar hemorrhage related to autoimmune disease: a multicenter study. *Crit Care Lond Engl* 2020;24:231.
- [25] Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:488–94.
- [26] Anton JM, Castro P, Espinosa G, Marcos M, Gandia M, Merchan R, Cervera R, Nicolas JM. Mortality and long term survival prognostic factors of patients with systemic autoimmune diseases admitted to an intensive care unit: a retrospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 May-Jun;30(3):338-44.

- [27] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10.
- [28] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
- [29] Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83:30–47.
- [30] Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71:955–60.
- [31] Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum* 2001;44:2836–40.
- [32] Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–32.
- [33] Ring A, Sieber WA, Studt J-D, Schuepbach RA, Ganter CC, Manz MG, et al. Indications and Outcomes of Patients Receiving Therapeutic Plasma Exchange under Critical Care Conditions: A Retrospective Eleven-Year Single-Center Study at a Tertiary Care Center. *J Clin Med* 2023;12:2876.
- [34] Lemaire A, Parquet N, Galicier L, Boutboul D, Bertinchamp R, Malphettes M, et al. Plasma exchange in the intensive care unit: Technical aspects and complications. *J Clin Apheresis* 2017;32:405–12.
- [35] T Pruijm M, Cherpillod A, Vogt B, Burnier M. La plasmaphérèse : technique, complications et indications. *Rev Med Suisse* 2008;147:581–8.
- [36] Soares Ferreira Júnior A, Hodulik K, Barton KD, Onwuemene OA. Hemostatic effects of therapeutic plasma exchange: A concise review. *J Clin Apheresis* 2022;37:292–312.
- [37] Walsh M, Collister D, Zeng L, Merkel PA, Pusey CD, Guyatt G, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;376:e064604.
- [38] Uechi E, Okada M, Fushimi K. Effect of plasma exchange on in-hospital mortality in patients with pulmonary hemorrhage secondary to antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A propensity-matched analysis using a nationwide administrative database. *PloS One* 2018;13:e0196009.
- [39] Fussner LA, Flores-Suárez LF, Cartin-Ceba R, Specks U, Cox PG, Jayne DRW, et al. Alveolar Hemorrhage in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Results of an International Randomized Controlled Trial (PEXIVAS). *Am J Respir Crit Care Med* 2024;209:1141–51.
- [40] Gulati K, Pusey CD. Plasma exchange as an adjunctive therapy in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2023;19:417–30.

- [41] Sanna AC, Gendreau S, Desnos C, Lombardi R, Malherbe J, Terrier B et al. Impact des échanges plasmatiques au cours des hémorragies alvéolaires graves associées aux vascularites associées aux ANCA. La Revue de Médecine Interne 2024.

AUTHOR: Last name: JOLY **First name :** Tessy

Date de Defense: 24/09/2024

Thesis title: Epidemiology and prognosis of patients with systemic vasculitis admitted to Intensive Care Unit.

Thesis - Medicine - Lille 2022

DES + FST or option : Anesthésie-Réanimation

Key words: vasculitis, prognostic, ICU, ANCA

Background : Prognosis of systemic vasculitis is poorly evaluated in Intensive Care Unit (ICU) and only few studies have focused on this subject. The aims of our study were to investigate mortality prognostic factors, describe the epidemiology, occurrence of complications, and the use of therapeutic plasma exchange (TPE) in patients with vasculitis admitted to ICU.

Material and Methods : We conducted a retrospective and observational study of patients with systemic vasculitis (ANCA, polyarteritis nodosa, Goodpasture) admitted in ICU at Lille University Hospital between January 2011 and August 2023.

Results : 65 patients were studied. Granulomatosis with polyangiitis (GPA) was the most frequent vasculitis in 43 %. 57 % of patients presented active vasculitis and 43 % were in remission. Mortality rate at day 28 was 26 %, and the main cause of death was infection (53 %). Using multiple regression analysis, independent predictors of death at day 28 were Charlson score (OR 1.79; CI [1.043-2.83]; $p = 0.034$), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score on ICU admission day (OR 1.91; CI [1.24-2.94]; $p = 0.004$) and occurrence of septic shock (OR 10.78; CI [1.29-90.36]; $p = 0.028$). Day 28 mortality was significantly reduced among active vasculitis patients compared with non-active vasculitis patients (16.2 % vs. 39.3 %, $p = 0.035$). 116 TPE were performed in 29 patients with active vasculitis and overall therapeutic efficacy was 68 %.

Conclusion : In this study including patients with systemic vasculitis, predictors of mortality at day 28 were Charlson score, SOFA score at ICU admission and occurrence of septic shock during ICU stay. Our study suggests that prevention and early treatment of infections might improve survival in patients with systemic vasculitis admitted to ICU.

Composition of the Jury :

Chairman : Professor Eric KIPNIS

Assessors : Professor Merce JOURDAIN
Professor Ygal BENHAMOU
Doctor Marie JONARD

Director : Doctor Laurent ROBRIQUET

AUTEUR : Nom : JOLY **Prénom :** Tessy

Date de Soutenance : 24/09/2024

Titre de la thèse : Epidémiologie et pronostic des patients atteints de vascularites systémiques admis en Médecine Intensive et Réanimation

Thèse - Médecine - Lille 2022

DES + FST ou option : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : vascularite, pronostic, soins intensifs, ANCA

Contexte : Le pronostic des vascularites systémiques reste mal établi en Médecine Intensive et Réanimation (MIR). Les objectifs étaient d'étudier les facteurs pronostiques de mortalité au 28^{ème} jour, de décrire l'épidémiologie et l'utilisation d'échanges plasmatiques thérapeutiques (EPT) chez les patients atteints de vascularites systémiques et admis en MIR.

Matériel et méthodes : C'était une étude rétrospective et observationnelle des patients atteints de vascularites systémiques (ANCA, périartérite noueuse, Goodpasture) admis en MIR au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille entre janvier 2011 et août 2023.

Résultats : 65 patients ont été inclus. La granulomatose avec polyangéite (GPA) était la vascularite la plus fréquente (43 %). 57 % des patients présentaient une vascularite active et 43 % une vascularite non active. Le taux de mortalité au 28^{ème} jour était de 26 % et la principale cause de décès était l'infection (53 %). Après régression logistique, les facteurs indépendants de mortalité au 28^{ème} jour étaient le score de Charlson (OR 1,79 ; IC [1,043-2,83] ; p = 0,034), le score SOFA à l'admission en MIR (OR 1,91 ; IC [1,24-2,94] ; p = 0,004) et la survenue d'un choc septique (OR 10,78 ; IC [1,29-90,36] ; p = 0,028). Les patients en rémission présentaient une mortalité au 28^{ème} jour significativement augmentée par rapport aux patients présentant une vascularite active (39,3 % vs 16,2 %, p = 0,035). 116 EPT ont été réalisés chez 29 patients présentant une poussée de vascularite et l'efficacité thérapeutique globale était de 68 %.

Conclusion : Notre étude a montré que le score de Charlson, le score SOFA à l'admission et la survenue d'un choc septique durant le séjour en MIR étaient des facteurs indépendants de mortalité au 28^{ème} jour. Nos résultats suggèrent que la prévention et la prise en charge précoce des infections pourraient améliorer la survie des patients atteints de vascularites systémiques et admis en MIR.

Composition du Jury :

Président : Professeur Eric KIPNIS

Membres : Professeure Merce JOURDAIN
Professeur Ygal BENHAMOU
Docteure Marie JONARD

Directeur : Docteur Laurent ROBRIQUET