



Le Masque et la plume

18
03,2021

Revue de presse N°1 COVID-Neg
J+365
Nouveau Format Mensuel



&



Comité éditorial:

Drs Cyril Quemeneur, Arthur James, Guillaume Savary, Pitié-Salpêtrière, Paris

Drs Emmanuel Weiss, Stéphanie Sigaut, Bénédicte Grigoresco, Jean-Denis Moyer, Beaujon, Clichy

Dr Mylene Defaye, Haut Leveque, Bordeaux

Dr Clément Monet, Saint Eloi, Montpellier

Dr Elie Kantor, Bichat, Paris

Dr Fanny Bounes, Rangueil, Toulouse

Dr Emmanuel Pardo, Saint-Antoine, Paris



Le Masque et la Plume revient dans un nouveau format avec une bibliographie regroupant COVID+ et COVID-.

Le choix des articles est totalement subjectif et dépend de l'actualité, des « hot topics » et des sujets affectionnés par les auteurs de la diapositive.

La méthode reste la même: proposer une description simple de l'article.



Anesthésie



Impact de la fragilité sur la mortalité post-opératoire

Impact de la fragilité sur la morbi-mortalité postopératoire : deux cohortes

Fragilité = FDR morbi-mortalité. Meilleur indicateur que l'âge réel. Mesure de la réserve physiologique

Hétérogénéité de l'impact en fonction des procédures : **évaluer la fragilité est elle nécessaire même pour les procédures à bas risque?**

Article	Méthodologie	Critère de jugement	Population	Résultats	Messages clés
<p>ASSOCIATION BETWEEN PATIENT FRAILITY AND POSTOPERATIVE MORTALITY ACROSS MULTIPLE NONCARDIAC SURGICAL SPECIALTIES</p> <p>George et al</p> <p>JAMA Surg. 2021;156(1):e205152. doi:10.1001/jamasurg.2020.5152</p>	<ul style="list-style-type: none"> Deux cohortes américaines, rétrospectives 2010-2014 Toute chirurgie non cardiaque Stratification de la fragilité par le Risk Analysis Index (RAI) : robust >20, normal (21-29), fragile (30-39), très fragile (>=40) Stratification du risque de la procédure par le Operative Stress Score (OSS) 	<p>† 30j – 180j</p>	<p>2 339 031 patients</p> <p>Homme 56 ans RAI score 21,3 Fragile 5,3% Très fragile 0,8%</p> <p>426 578 patients</p> <p>Homme 61ans RAI score 18 Fragile 8,4% Très fragile 2,1%</p>	<p>Mortalité 9-15% en chirurgie mineure chez les patients très fragiles</p> <p>Plus le geste est lourd et la fragilité importante, plus la mortalité augmente</p> <p>Mortalité à 30j 5% à 30% si très fragile Mortalité à 6 mois 25% si très fragile, quelque soit la procédure</p> <p>Facteur indépendant de mortalité</p>	<p>Les chirurgies mineures ne sont pas dénuées de risque pour les patients fragiles ! Discours homogène, cohortes volumineuses</p> <p>1/ Dépistage systématique des patients fragiles en préopératoire</p> <p>2/ Discussion transversale entre patient, chirurgien, anesthésiste-réanimateur</p> <p>3/ Prendre le temps de l'optimisation en chirurgie élective</p> <p>3bis/ Elaborer des procédures en chirurgie urgente</p> <p>4/ Anticiper les suites post opératoires</p>
<p>ASSOCIATION OF FRAILITY WITH MORBIDITY AND MORTALITY IN EMERGENCY GENERAL SURGERY BY PROCEDURAL RISK LEVEL</p> <p>Castillo Angeles et al</p> <p>JAMA Surg. 2021;156(1):68-74. doi:10.1001/jamasurg.2020.5397</p>	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte Medicare >65ans Rétrospective 2007-20015 Fragilité évaluée par le Claims-fraild frailty index (comorbidités, utilisation des ressources de soins via codes administratifs) si >= 0,25 Chirurgie générale en urgence : procédures bas risque (appendicectomie, cholecystectomie) et haut risque (ulcère perforé, laparotomie, colectomie, bride) 	<p>† 30j</p>	<p>882 929 patients</p> <p>Homme 77,9 ans 111513 étiquetés fragiles 12,6% Procédures à risque 53%</p>	<p>Fragilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> 36% de réadmissions vs 19% 25% de sortie à domicile vs 57% Mortalité 9,90% vs 3,79% p<0,001 Procédures à bas risque plus à risque (OR 2,05 (1,94-2,17)) vs haut risque (OR 1,53 (1,49-1,58)) 	



OFA pour Prothèse totale de hanche

Opioid-free anaesthesia for anterior total hip replacement under general anaesthesia: the Observational Prospective Study of Opiate-free Anaesthesia for Anterior Total Hip Replacement trial, Urvoy et al, 2021, British Journal of Anaesthesia

Rationnel:

Anesthésie avec opioïdes à risque de complications post-opératoires et de sensibilisation centrale.

Pas d'évaluation de l'OFA avec Dexmedetomidine dans la PTH.

Méthode:

100 patients PTH par voie antérieure sous OFA. Groupe contrôle 100 patients sur 6 mois avant le début de l'étude.

Aucune différence sur le management peropératoire en dehors de l'utilisation de SUFENTANIL vs DEXDOR.

	OFA	Groupe contrôle	p
Consommation morphine à H24 (mg)	0 (0-10)	10(0-28)	0.002
Patients nécessitant des opioïdes dans les 24 premières heures (n,%)	42 (42%)	61 (61%)	0.007
Délai avant Morphine en SSPI (min, SD)	57 (30)	38 (23)	0.002
Patients ne nécessitant pas de titration morphinique	66 (66%)	50 (50%)	0.02
Délai avant extubation	19 (15)	12 (9)	<0.001
FC minimale	58 (9)	57 (9)	0.28
Capacité à marcher à H4	96 (96)	75 (75)	<0.001
NVPO en SSPI	0	5 (5)	0.024

- **OFA pour la chirurgie de PTH réduit la consommation morphinique à H24**
- **Augmentation du délai avant extubation de 7 minutes**
 - **Attention: hautes doses de Dexmedetomidine**
 - **Biais: Etude monocentrique, observationnelle.**

Pré opératoire	Per-opératoire	Post-opératoire
Paracetamol 1g Ketoprofen 100mg Pregabaline 150mg	Nefopam 20mg Ketamine 0.5mg/kg Droperidol 1.25mg Dexamethasone 8mg Infiltration periarticulaire (Levobupivacaine 0.5%) AG Propofol Cisatracurium / Sevoflurane OFA: Dexmedetomidine 0.7µg/kg bolus sur 20mn, puis 1.5 µg/kg/h avec décroissance progressive arrêt à l'impaction du cotyle	Titration Morphinique Paracetamol 1g/6h Ketoprofene 100mg/12h Oxycodone 5-10mg/4h



POFA? (prochain numéro)



Prise en charge nutritionnelle précoce post fracture de hanche

Association between early postoperative nutritional supplement utilisation and length of stay in malnourished hip fracture patients, Williams et al, 2021, British Journal of Anaesthesia.

Rationnel

Dénutrition chez les patients âgés opérés d'une fracture de la hanche associée à une augmentation de la morbi-mortalité. La prescription précoce d'un support nutritionnel systématique améliore-t-il le devenir des patients opérés ?

Méthode

Etude observationnelle rétrospective de 2008 à 2018.

14 016 patients dénutris opérés d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur. Support nutritionnel précoce : compléments oraux, nutrition entérale dès J1 postop.

CJP : Durée de séjour hospitalière

CSP : complications infectieuses, mortalité, admission réa et coût hospitalier.

Stats : Score de propension et régression logistique

Outcomes	Pas de supplémentation (N=680)	Supplémentati on J1 (N=680)	OR (95% CI)	P-value
Hospital mortality, n (%)	22 (3.2)	14 (2.1)	0.63 (0.32, 1.23)	0.18
ICU admission, n (%)	18 (2.6)	9 (1.3)	0.49 (0.22, 1.11)	0.09
Sepsis, n (%)	64 (9.4)	64 (9.4)	1.00 (0.69, 1.45)	1
Pneumonia, n (%)	77 (11.3)	60 (8.8)	0.76 (0.53, 1.08)	0.13
UTI, n (%)	146 (21.5)	163 (24.0)	1.15 (0.89, 1.49)	0.27
Surgical site infection, n (%)	2 (0.3)	1 (0.1)	0.50 (0.05, 5.53)	0.57
Any infection, n (%)	237 (34.9)	242 (35.6)	1.03 (0.83, 1.29)	0.78
			Estimates (95% CI)	
LOS, mean (sd)	7.6 (5.8)	5.8 (6.6)	-1.1 (-1.7, -0.4)	<0.001
Total cost, mean (sd)	\$19 844 (13 424)	\$13 424 (19 203)	-641 (-2188, 906)	0.43

- **Prise en charge nutritionnelle précoce à J1 de chirurgie de l'extrémité supérieur du fémur diminue significativement la durée de séjour hospitalière (- 1,1 jours)**
- **Sans augmentation globale du coût hospitalier**



Réanimation



Exacyl et traumatisme cranien?

Effect of Out Of Hospital Tranexamic acid versus placebo on 6-month functional neurologic outcomes in patients with moderate or severe Traumatic Brain Injury, JAMA. 2020;324(10):961-974. doi:10.1001/jama.2020.8958

Etude multicentrique randomisée double aveugle

Evaluation de l'impact de l'acide tranexamique sur pronostic à long terme des Traumatismes Crâniens

Critères d'inclusion:

- GCS ≤ 12
- ≥ 1 pupille réactive
- PAS >90 mm Hg

Acide tranexamique :

Dans les 2 heures suivant le traumatisme

Trois groupes:

- Placebo n= 309
- Acide tranexamique en bolus 2 gr n=345
- Acide tranexamique 1gr puis 1gr sur 8h n= 312

Critère de jugement principal : GOSE à 6 mois

Pronostic favorable si GOSE > 4

Critères de jugement secondaires:

- Mortalité à J28
- Pronostic à 6 mois (Disability Rating Scale)
- Progression des lésions intracrâniennes (TDM)
- Recours à la neurochirurgie
- Nombre de jours en moins à l'hôpital et en réanimation

Résultats:

Pas d'impact sur la mortalité et le pronostic neurologique
Pas d'impact sur l'évolution du saignement intracrânien

15% de perdus de vue : 41% sans saignement intracrânien

Outcome	Treatment group, No. (%) ^a			Adjusted difference (95% CI) ^{b,c}		
	Combined tranexamic acid group (n = 657)	Placebo (n = 309)		Combined tranexamic acid group vs placebo		P value
Primary outcome						
6-mo Glasgow Outcome Scale-Extended score >4 ^d	425 (65)	192 (62)		3.5% (-0.9% to 10.2%) ^c		.16 (benefit); .84 (harm)
Secondary outcomes (exploratory)						
28-d mortality ^d	94 (14)	53 (17)		-2.9% (-7.9% to 2.1%)		.26
6-mo Disability Rating Scale score, median (IQR) ^d	1 (0 to 5)	1 (0 to 8)		-0.9 (-2.5 to 0.7)		.29
Progression of intracranial hemorrhage ^{e,f}	53 (16) (n = 332)	30 (20) (n = 148)		-5.4% (-12.8% to 2.1%)		.16
Outcome	Treatment group, No. (%) ^a			Adjusted difference (95% CI) ^b		
	Bolus maintenance (n = 312)	Bolus only (n = 345)	Placebo (n = 309)	Bolus maintenance vs placebo	Bolus only vs placebo	Bolus only vs bolus maintenance
Secondary outcomes (exploratory)						
6-mo Glasgow Outcome Scale-Extended score >4 ^c	198 (63)	226 (66)	192 (62)	2.0 (-5.8 to 9.8)	4.8 (-2.9 to 12.5)	2.8 (-4.6 to 10.2)
28-d mortality ^c	53 (17)	41 (12)	53 (17)	-0.09 (-6.1 to 5.9)	-5.4 (-10.9 to 0.05)	-5.3 (-10.8 to 0.1)
6-mo Disability Rating Scale score, median (IQR) ^c	2 (0 to 7)	1 (0 to 5)	1 (0 to 8)	-0.2 (-2.1 to 1.7)	-1.5 (-3.3 to 0.3)	-1.4 (-3.1 to 0.4)
Progression of intracranial hemorrhage ^{d,e}	26 (17) (n = 154)	27 (15) (n = 178)	30 (20) (n = 148)	-4.2 (-13.0 to 4.6)	-6.3 (-14.4 to 1.7)	-2.2 (-9.9 to 5.6)
Adverse events^f						
Seizure/seizure-like activity ^c	5 (2)	17 (5)	7 (2)	-0.6 (-2.8 to 1.6)	2.8 (-0.1 to 5.6)	3.4 (0.7 to 6.1)
Any thromboembolic event ^c	13 (4)	31 (9)	30 (10)	-5.8 (-9.8 to -1.8)	-1.0 (-5.4 to 3.4)	4.8 (1.1 to 8.5)
Other adverse events ^{c,g}	77 (25)	79 (23)	76 (25)	-0.4 (-7.1 to 6.2)	-2.3 (-8.8 to 4.3)	-1.8 (-8.3 to 4.6)
Subgroups (exploratory)						
Intracranial hemorrhage on initial computed tomographic imaging ^l	(n = 177)	(n = 197)	(n = 171)			
6-mo Glasgow Outcome Scale-Extended score >4 ^e	83 (47)	108 (55)	86 (50)	-3.9 (-13.0 to 5.2)	4.8 (-4.4 to 14.0)	8.7 (-0.3 to 17.8)
28-d mortality ^e	45 (26)	35 (18)	47 (27)	0.8 (-7.0 to 8.7)	-8.2 (-15.6 to -0.8)	-9.0 (-16.1 to -1.8)
6-mo Disability Rating Scale score, median (IQR) ^e	2 (0 to 30)	2 (0 to 11)	4 (0 to 30)	-0.06 (-2.3 to 2.1)	-2.2 (-4.3 to -0.1)	-2.2 (-4.2 to -0.08)

Pas de bénéfice de l'AT sur critères de jugement principal et secondaires



ECMO et Accidents vasculaires cérébraux

Risk Factors of Ischemic and Hemorrhagic strokes during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: analysis of data from the Extracorporeal Life Support Organization Registry.

Sung-Min Cho, Crit Care Med, 2021

Rationnel : les complications neurologiques aggravent le pronostic fonctionnel et la mortalité des patients sous ECMO VV. Mieux comprendre les mécanismes et facteurs de risques associés permettrait de mieux les prévenir.

Inclusion : >18 ans sous ECMO VV implantée 1 seule fois.

Exclusion : multiples changements d'ECMO VV. Exclusion des ECMO VA.

Objectifs : Déterminer les facteurs de risque pré-implantation et sous ECMO veino-veineuse (VV) d'accidents hémorragiques ou ischémiques cérébraux

Analyse rétrospective - Registre ELSO – 366 centres – 2013/2019

Résultats :

15872 ECMO VV – 812 (5,1%) évènements : 215 (1,4%) AVC ischémiques, 484 (3,1%) AVC hémorragiques, 204 (1,3%) morts cérébrales.

Mortalité globale 36% (68% quand AVC ischémique et 73% quand AVC hémorragique).

RÉSULTATS DE LA MULTIVARIÉE :

* FdR d'évènements ischémiques

- pH avant implantation (OR 0,10, IC95% 0,03-0,35, p<0,001)
- Hémolyse (OR 2,27, IC95% 1,22-4,24, p=0,010)
- Hémorragie gastro-intestinale (OR 2,01, IC95% 1,12-3,59, p=0,019)
- CIVD (OR 3,61 IC95% 1,51-8,66, p=0,004)

* FdR d'évènements hémorragiques

- pH avant implantation (OR 0,28, IC95%0,12-0,65, p=0,003)
- PaO2 pré-implantation (OR 0,96, IC 95% 0,93-0,99, P=0,021)
- Hémorragie gastro-intestinale (OR 1,70 ;IC95% 1,15-2,51, p=0,008)
- EER (OR 1,57, IC95% 1,22-2,02, p<0,001)

Baseline Demographics and Extracorporeal Life Support Organization Variables in Venovenous Extracorporeal Life Support Organization Patients

Variables	Without Any Stroke (n = 15,206)	Ischemic Stroke (n = 215)	p	Hemorrhagic Stroke (n = 484)	p
Age (yr, median (IQR)) ^a	48 (35–60)	50 (36–61)	0.19	49 (37–59)	0.40
Weight (kg, median (IQR)) ^a	85 (70–103)	85 (72–100)	0.75	80 (66–100)	0.002
Male ^a	9,108 (61)	125 (59)	0.46	271 (56)	0.03
Cardiac index (L/min/m ²) ^a	3.0 (2.3–3.9)	3.2 (2.8–4.3)	0.44	2.8 (2.2–4.5)	0.87
Pre-ECMO hemodynamics					
Systolic blood pressure, mm Hg ^a	106 (90–125)	103 (88–125)	0.43	105 (90–122)	0.40
Diastolic blood pressure, mm Hg ^a	58 (50–68)	57 (48–67)	0.23	57 (48–66)	0.07
Mean blood pressure, mm Hg ^a	72 (62–84)	68 (59–82)	0.03	71 (62–81)	0.37
ABG at 24 hr					
pH ^{a,b}	7.40 (7.35–7.44)	7.40 (7.35–7.44)	0.75	7.40 (7.35–7.44)	0.91
Pco ₂ , mm Hg ^{a,b}	41 (37–46)	41 (36–46)	0.41	42 (37–46)	0.22
Po ₂ , mm Hg ^{a,b}	80 (65–108)	81 (61–107)	0.58	74 (60–96)	< 0.001
Hco ₂ , mmol/L ^a	25.0 (22.0–28.2)	24.2 (22.0–28.0)	0.14	24.9 (22.0–28.9)	0.72
Days on ECMO support ^a	7.8 (4.0–14.1)	7.6 (3.3–15.7)	0.66	8.6 (4.0–15.8)	0.037
ECMO complications					
ECMO circuit mechanical failure	3,398 (22)	55 (26)	0.26	107 (22)	0.90
Renal replacement therapy	4,171 (27)	86 (40)	< 0.001	204 (42)	< 0.001
Glucose < 40mg/L	142 (1)	5 (2)	0.037	11 (2)	0.003
Hemolysis (plasma hemoglobin >50mg/dL)	573 (4)	19 (9)	< 0.001	31 (6)	0.003
Cardiac arrhythmia	1,068 (8)	25 (12)	0.009	62 (13)	< 0.001
Gastrointestinal hemorrhage	721 (5)	23 (11)	< 0.001	46 (10)	< 0.001
Disseminated intravascular coagulation	205 (1)	10 (5)	< 0.001	12 (2)	0.036
Seizure	148 (1)	15 (7)	< 0.001	17 (4)	< 0.001
Pre-ECMO ABG					
pH ^{a,b}	7.24 (7.14–7.33)	7.20 (7.09–7.28)	< 0.001	7.22 (7.14–7.30)	0.002
Pco ₂ , mm Hg ^{a,b}	58 (47–74)	64 (49–79)	0.01	62 (51–80)	< 0.001
Po ₂ , mm Hg ^{a,b}	63 (50–80)	57 (44–79)	0.002	60 (48–75)	< 0.001
Hco ₂ , mmol/L ^a	24.0 (20.0–29.0)	23.7 (20.0–28.9)	0.37	24.7 (21.0–29.5)	0.08

Éléments de discussion :

L'instabilité hémodynamique avec acidose pré-ECMO peut être une cause d'AVCi ou AVCh.

L'hémolyse liée à l'ECMO entraîne des AVCi. Les saignements gastro-intestinaux font stopper

l'anticoagulation ce qui peut

favoriser les lésions ischémiques.

Pour les évènements hémorragiques intracrâniens, il

est possible que des micro-évènements hémorragiques

surviennent avant l'implantation chez les SDRA sévères réfractaires et finissent pas saigner d'avantage après le bolus d'héparine lors de la canulation.

Conclusion :

5,1% d'évènements intracrâniens avec mortalité globale 36% augmente à près de 70% quand une complication intracrânienne survient.

⇒ Optimiser l'hémodynamique au mieux

⇒ Essayer de détecter les microsaignements intracrâniens avant canulation.



Delirium en Réanimation

Haloperidol, clonidine and resolution of delirium in critically ill patients: a prospective cohort study, Smit et al, 2021, Intensive Care Medicine

Rationnel

L'Halopéridol et la Clonidine sont souvent prescrites chez les patients présentant un délirium de réanimation.

Ces traitements seuls ou associés permettent-ils de réduire la durée du délirium ?

Méthode

Cohorte prospective, patients admis en réanimation d'Utrecht entre 2011-2019.

Exclus : Séjour < 24h, réadmission, transfert, pathologie neurologique ou neurochirurgicale aiguë, retard mental, lésions anoxiques post-ACR.

Diagnostic de délirium grâce à RASS et score **CAM-ICU**.

CJP : Transition délirium (jour X) à résolution sans délirium (jour X+1).

CJS : Durée du délirium.

Stats : modèles de Markov de régression logistique multinomiale

Résultats

- 3614 patients inclus
- **32%** ont présenté un délirium
- **Patient ayant présenté un délirium** : Plus âgés, chirurgie en urgence, gravité supérieure, durée de séjour et ventilation supérieure, mortalité supérieure

Mental status on day X	Exposure on day X	Mental status on day X + 1	Adjusted OR (95% CI) _a	p value
Delirious	No haloperidol or clonidine	Delirious or unarousable	Reference	
Delirious	Haloperidol only	Awake without delirium	0.47 (0.39–0.57)	< 0.001
Delirious	Clonidine only	Awake without delirium	0.78 (0.63–0.97)	0.025
Delirious	Both haloperidol and clonidine	Awake without delirium	0.45 (0.36–0.56)	< 0.001

L'administration d'Halopéridol et/ou de Clonidine est associée à :

- une **MOINDRE résolution** du délirium de réanimation
- Une augmentation de la durée du délirium et de séjour en réanimation



Réanimation COVID-19



Tocilizumab et COVID-19

Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. RECOVERY Collaborative Group, Pre-print Février 2021

Rationnel: Tocilizumab anticorps anti IL-6R utilisé dans la PR pour ses vertus anti-inflammatoires et immunosuppresseives.
Formes sévères de COVID-19 associées à une composante inflammatoire systémique avec relargage de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6. Effets discordants sur les différentes études pré-existantes du Tocilizumab dans la COVID-19.

Matériel et méthode:

RECOVERY essai contrôlé randomisé évaluant plusieurs traitements sur la COVID-19 chez 21550 patients hospitalisés au Royaume-Uni. Randomisation avec plan factoriel.

Critères d'inclusion pour le TOCILIZUMAB si:

Hypoxémie avec SpO₂ < 92% en AA ou nécessité O₂ + CRP ≥ 75 mg/L
Non inclusion si suspicion de surinfection bactérienne active.

Thérapeutique: Tocilizumab 800mg IV (si > 90kgs), 600mg (65-90kgs), 400mg (40-65kgs) +/- seconde dose de 400mg dans les 12-24h si pas d'amélioration clinique vs Soins standards.

Critère de jugement principal:

Mortalité à J28.

CJS: Chez les patients non intubés au départ critère composite avec recours à la Ventilation invasive + décès, Délai sortie de l'hôpital, recours à ONHD ou VNI, délai sevrage de la ventilation mécanique.

Résultats:

4116 patients inclus. 562 (14%) sous ventilation mécanique, 1686 (41%) ONHD CIPAP ou VNI, 1868 (45%) oxygénothérapie seule.
CRP médiane 143 [IQR 107-204] mg/L
82% des patients (n=3385) recevaient en parallèle des corticoïdes.

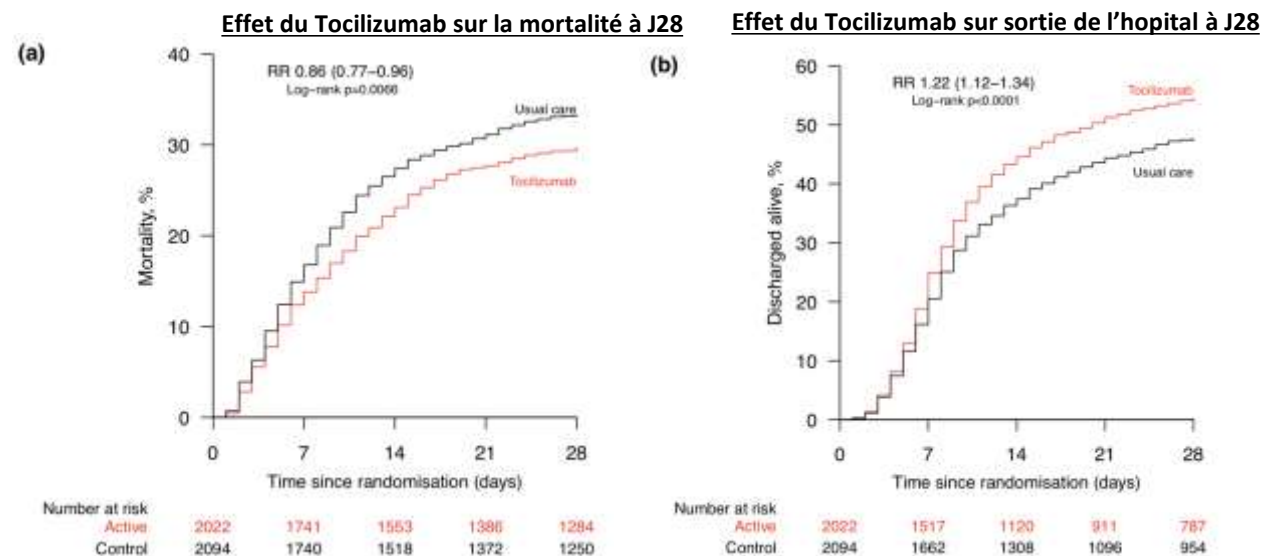
2022 Tocilizumab, 2094 soins standards.

Attention suivi terminé pour 1602 patients (79%) des patients du groupe Toci avec 1333 ayant réellement reçu au moins une dose de Tocilizumab. **461 patients ont reçu deux doses.**

Décès à J28: 596/2022 (29%) groupe Tocilizumab vs 694/2094 (33%) groupe soins standard. (RR0.86, IC95 0.77-0.96; p=0.007)

Bénéfice de l'association Dexaméthasone Tocilizumab.

Sortie vivante à J28 : 54% vs. 47% (RR 1.22; IC95 1.12-1.34; p<0.0001)



Conclusion: Il semble y avoir un bénéfice du TOCILIZUMAB sur la mortalité chez les patients COVID-19 hospitalisés avec hypoxémie et inflammation systémique.

Plus grand essai ayant évalué le TOCILIZUMAB à l'heure actuelle.

Attention: seulement 66% des patients randomisés avaient lors des résultats du pré-print reçu au moins une dose du Tocilizumab avec un suivi terminé.

En attente du résultat définitif et du peer-review.

Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19.

REMAP-CAP Investigators, *NEJM*, 25 Février 2021

Essai randomisé contrôlé international avec plan factoriel.

Patients inclus si hospitalisation en réanimation pour pneumonie grave à Covid-19 définie par :

- Défaillance ventilatoire nécessitant OHD / VNI / intubation
- Et/ou état de choc nécessitant vasopresseur ou inotrope

Intervention testée : Tocilizumab (8 mg/kg, maximum 800 mg) ou Sarilumab (400 mg) = antagonistes des récepteurs à l'IL-6 vs bras contrôle : traitement standard

Critère de jugement principal composite :

Nombre de jours sans support ventilatoire ni cardiovasculaire, évalué sur une échelle ordinaire allant de -1 si décès au nombre de jours sans support entre l'admission et J21

Résultats:

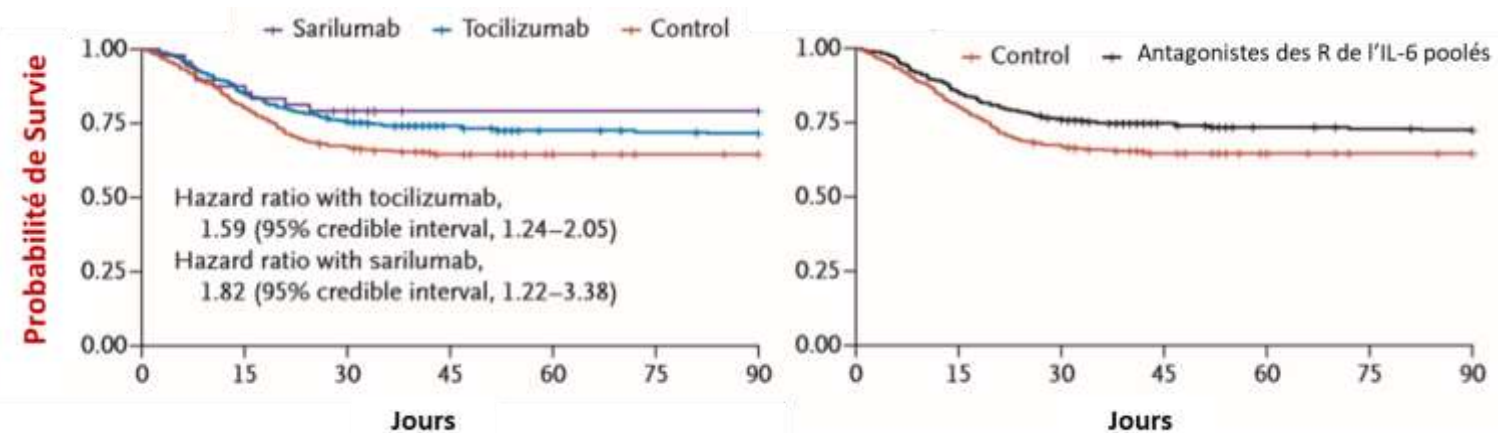
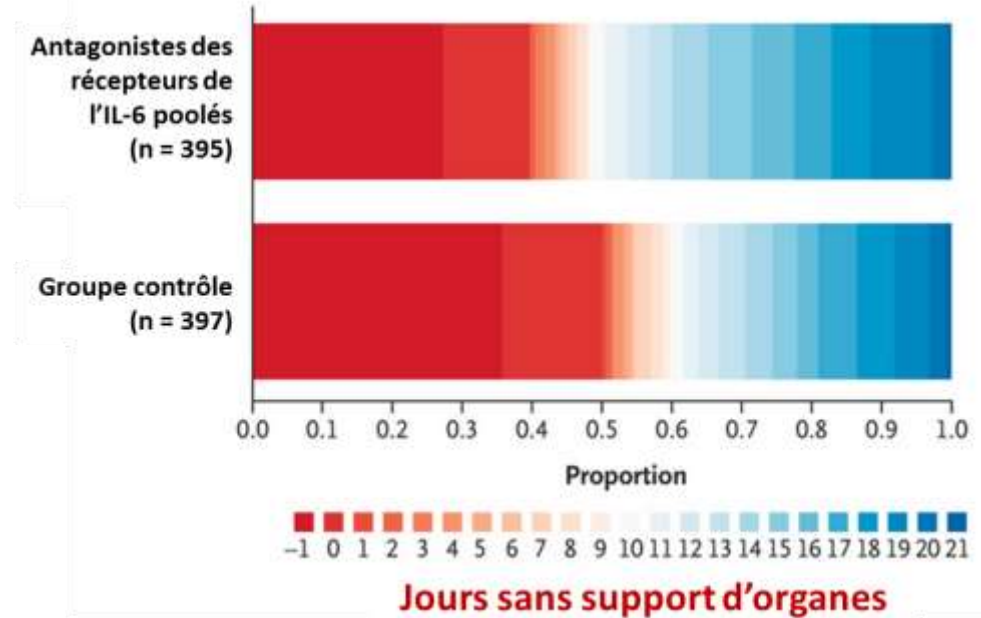
865 patients inclus : âge médian 61 ans, 73% hommes.
29% de patients sous ventilation mécanique, 19% sous vasopresseurs.
Parmi les 654 patients inclus après le 17/06/2020, 93% ont reçu une corticothérapie (pas de différences entre les 3 bras)

Augmentation du nombre de jours sans supports d'organes :

- Tocilizumab : OR = 1,64 IC95% [1,25-2,14]
- Sarilumab : OR = 1,7 IC95% [1,17-2,91]

Effets secondaires : pas de différences

- Bras tocilizumab : 9 évènements
- Bras Sarilumab : aucun évènement
- Bras contrôle : 11 évènements



Conclusion : Chez les patients hospitalisés en réanimation pour une forme grave de Covid-19, l'administration d'antagonistes du récepteur à l'IL-6 permet de réduire le nombre de jours avec défaillance respiratoire ou cardiovasculaire, ainsi que la mortalité. Effectif de taille limitée mais essai arrêté en octobre 2020 après analyse intermédiaire montrant une efficacité.



Vaccination et COVID-19

Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients, Boyarsky et al, JAMA 2021

Rationnel: Les sujets immunodéprimés ont été exclus des études évaluant les vaccins à ARN messenger contre le SARS-CoV2.

Objectif de l'étude: Evaluer la réponse immunitaire et l'immunogénéicité des vaccins à ARN messenger chez les patients en quantifiant la réponse humorale après première dose de vaccin chez les patients transplantés d'organes solides.

Matériel et méthode: Etude de cohorte Decembre 2020- Janvier 2021, patients transplantés d'organes aux Etats-Unis et vaccinés avec Vaccin Pfizer ou Moderna. 2 méthodes d'analyses: TAPII (prélèvement capillaire à domicile) analysés par méthode immunoenzymatique avec détection d'anticorps anti Spike Protein 1 ou prélèvements par ponction veineuse classique analysés par méthode immunozytymatique avec recherche d'anticorps anti Receptor Binding domain de la protéine spike du SARS-CoV2.

Evaluation de la proportion de patients développant une réponse anticorps parmi les vaccinés.

Résultats: 436 patients transplantés. Age médian 56 ans. 52% vaccinés Pfizer, 48% Moderna. Délai médian depuis transplantation 6 ans (IQR, 2.7-12.7 ans). Traitements antirejets majoritaires: Tacrolimus (83%), Mycophenolate (66%), Corticoides (54%).

Réponse anticorps détectable après la première dose chez 76/436 patients (17%; 95% CI, 14%-21%) avec un délai médian de 20 jours (IQR 17-24j)

69% de réponse chez les patients vaccinés Moderna vs 31% chez les patients vaccinés Pfizer IRR, 2.15 [95% CI, 1.29-3.57], $P = .003$

Table. Demographic and Clinical Characteristics of Study Participants, Stratified by Immune Response to the First Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine, and Associations With Developing an Antibody Response (N = 436)

	Antibody, No. (%)		Bivariable IRR (95% CI)	P value	Adjusted multivariable IRR (95% CI) ^a	P value
	Detectable (n = 76)	Undetectable (n = 360)				
Age group, y						
18-39	30 (39)	69 (19)				
40-59	18 (24)	132 (37)	0.81 (0.71-0.93) ^b	.003	0.83 (0.73-0.93)	.002
≥60	28 (37)	159 (44)				
Time since transplant, y ^c						
<3	13 (17)	106 (30)				
3-6	12 (16)	77 (22)				
7-11	19 (25)	82 (23)	1.88 (1.21-2.93) ^b	.005	1.45 (0.96-2.20)	.08
≥12	31 (41)	89 (25)				
Type of regimen						
Includes anti-metabolite maintenance immunosuppression ^d	28 (37)	292 (81)				
Does not include anti-metabolite maintenance immunosuppression	48 (63)	68 (19)	0.21 (0.14-0.32) ^{ee}	<.001	0.22 (0.15-0.34)	<.001
Vaccine ^f						
mRNA-1273 (Moderna)	52 (69)	152 (43)				
BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	23 (31)	200 (57)	2.14 (1.24-3.69) ^g	.006	2.15 (1.29-3.57)	.003

Conclusion: Etude d'immunogénéicité sur la première dose de vaccin à ARN messenger parmi les patients transplantés. Immunogénéicité paraît inférieure chez les transplantés à celle retrouvée dans les essais Moderna et Pfizer initiaux. Limites: Pas d'analyse après la seconde dose mais seulement la première, délais de prélèvements non standardisés Pour la suite: évaluer la couverture humorale et cellulaire de la vaccination dans la population des patients transplantés?



Le Masque et la plume

revient pour vous

proposer une bibliographie mensuelle élargie.



Prochain numéro le

18

04,2021

Adressez-nous vos remarques, commentaires, photos: cyril.quemeneur@aphp.fr