



Le Masque et la plume

15
05,2021

Revue de presse N°3
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, Vincent Balech, Rangueil, Toulouse

Dr Emmanuel Pardo, Saint-Antoine, Paris

Dr de Roquetaillade Charles, Lariboisière, 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 pour inviter ceux qui le souhaitent à une lecture plus approfondie.



Anesthésie



Analgésie péridurale versus intraveineuse en chirurgie oncologique colorectale



- Rationnel:**

L'analgésie péridurale post-opératoire pourrait améliorer la survie après chirurgie oncologique colorectale comparée à une analgésie comportant des opioïdes par voie systémique

- Matériel et méthodes:**

Essai randomisé. Chirurgie oncologique colorectale, ouverte ou laparoscopique.

Anesthésie générale: Propofol, Rocuronium, Fentanyl (2/3 µg/kg) – Sévoflurane

	APD thoracique(T10-T12)	PCA Morphine
Per-opératoire	Protocoles locaux	Boli 25-50µg per op, Morphine IV fin de chirurgie
Post-opératoire	Protocoles locaux	PCA Boli 1mg, PR 6 minutes, Max 10mg/h Paracetamol 1g x 4/j / AINS si besoin / Morphine PO rescue

CJP: Survie sans récurrence à 5 ans

CJS: EN douleur postopératoire, récupération, durée de séjour, complications

- Résultats:**

180 patients analysés. Age moyen 67 ans. ASA 2

X Survie à 5 ans sans récurrence: 76% groupe APD vs 69% PCA (p=0.35)

✓ Diminution douleur au mouvement à J1 groupe APD (-1.8; IC95:-2.4,-1.1; P<0.001)

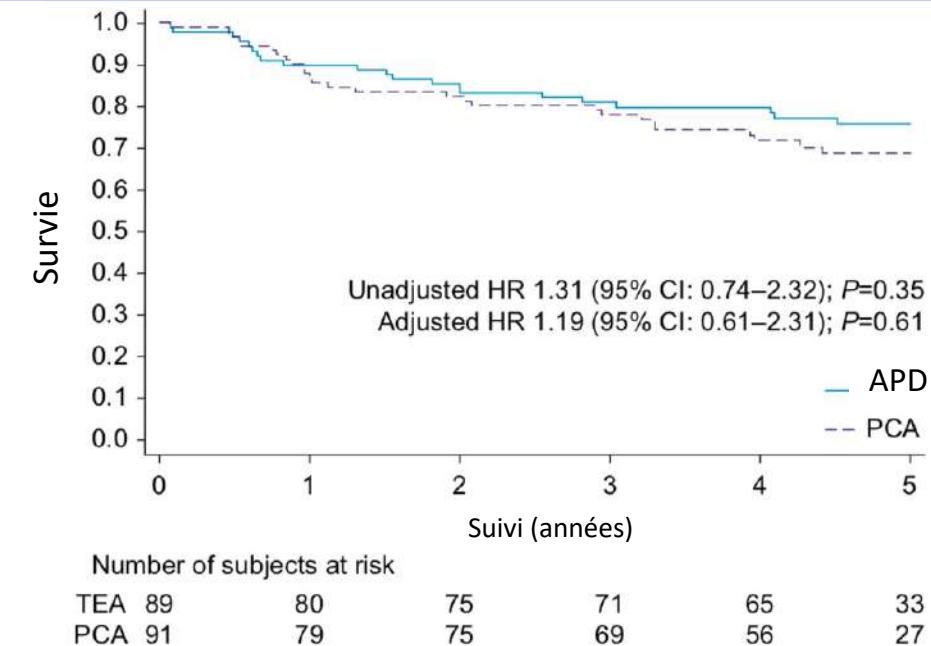
X Disparition de la différence à J2

X Hypotension peropératoire majorée groupe APD

X NS sur récupération, complications, durée de séjour, délai ttt adjuvant

X Arrêt prématué car remise en cause de l'APD en chirurgie

Figure Kaplan Meier: Survie à 5 ans post chirurgie cancer colorectal en fonction du type d'analgésie périopératoire (APD vs PCA)



Pas de différence sur la survie sans récidive à 5 ans d'une analgésie périopératoire par APD thoracique versus PCA morphine en chirurgie oncologique colorectale.

Nombreuses limites:

Hypothèse faite de 15% de survie en plus à 5 ans sur la seule analgésie per et post-opératoire. 300 NSN. 180 analysés.
Impact du développement de la chirurgie laparoscopique avec baisse indications à une APD thoracique.



Acide Tranexamique et Césarienne



- Rationnel:** L'acide tranexamique (AT) a déjà montré une efficacité pour réduire les pertes sanguines après césarienne dans des essais de faible effectif, essai clinique contrôlé randomisé de grande envergure nécessaire pour conclure définitivement

- Matériel et méthodes:**
 - Multicentrique (27 maternités françaises), randomisé, double aveugle
 - Césariennes avant ou pendant le travail, \geq 34SA
 - Utérotonique puis **Acide Tranexamique 1g** ou placebo IV sur 30-60 sec dans les 3 min après l'extraction fœtale
- Critère de jugement principal :**
 - Hémorragie du postpartum (HPP) définie par des pertes sanguines estimées >1000 mL (calculées sur hématocrite pré et post op) ou une transfusion de CGR dans les 2 jours suivant la césarienne

		4431 patientes incluses entre mars 2018 et janvier 2020		Adjusted risk ratio, 0.84; 95% [CI], 0.75 to 0.94; P=0.003
		AT n= 2222	Placébo n=2209	
HPP = PSE>1000mL ou transfusion de CGR		26,7%	31,6%	
Pertes sanguines quantifiées		689 ± 887 mL	719 ± 920 mL	NS
Hémorragie jugée significative		13.6%	14.8%	NS
Nécessité d'utérotoniques complémentaires pour pertes sanguines		5.9%	7.2%	NS
Transfusion		1.9%	1.8%	NS
Embolisation ou chirurgie en urgence		0.6%	0.3%	NS
NVPO		43%	36.3%	P=0.001
Événements thromboemboliques à 3 mois		0.4%	0.1%	NS

Effet significatif de l'Acide Tranexamique sur le critère de jugement principal, lié à une moindre diminution de l'hématocrite postop, mais différence cliniquement contestable d'autant plus que tous les CJS liés à l'hémorragie et ses conséquences sont NS.
Puissance insuffisante pour conclure sur les événements thromboemboliques.



Dexamethasone et infection de site opératoire



Rationnel : Prévalence des nausées et vomissements post opératoires de près de 30% dans certaines études. Prévention par Dexaméthasone (DXm) efficace, peu onéreuse, administrée chez près de 50% des patients bénéficiant d'une AG. Interrogations persistantes quant à ses effets sur l'immunité individuelle, notamment concernant les infections de site opératoire (ISO).

Matériel et méthode: Essai contrôlé, randomisé, international, triple aveugle, en Océanie.

Etude de non infériorité.

Marge de non infériorité de la DXm fixée à 2%, pour une prévalence estimée d'ISO à 9%, aboutissant à un effectif cible de 8800 patients.

Patients majeurs, chirurgie non cardiaque sous AG > 2H, non ambulatoire. Administration de 8mg de DXm ou de 2mL de Placebo à l'induction.

CJP: Survenue d'une ISO dans les 30 jours post opératoire

Evaluation clinique du site opératoire à 3, 30 et 180 jours.

Résultats:

3 ans, 56 centres, 4372 patients groupe DXm/ 4353 placebo.

- Taux de suivi 99% à J30 (ITT 4350/4328)
- 13,2% des patients étaient diabétiques (97% de DNID).
- Type de chirurgie: Digestive (22%), Orthopédique (20%), Urologie (19%)

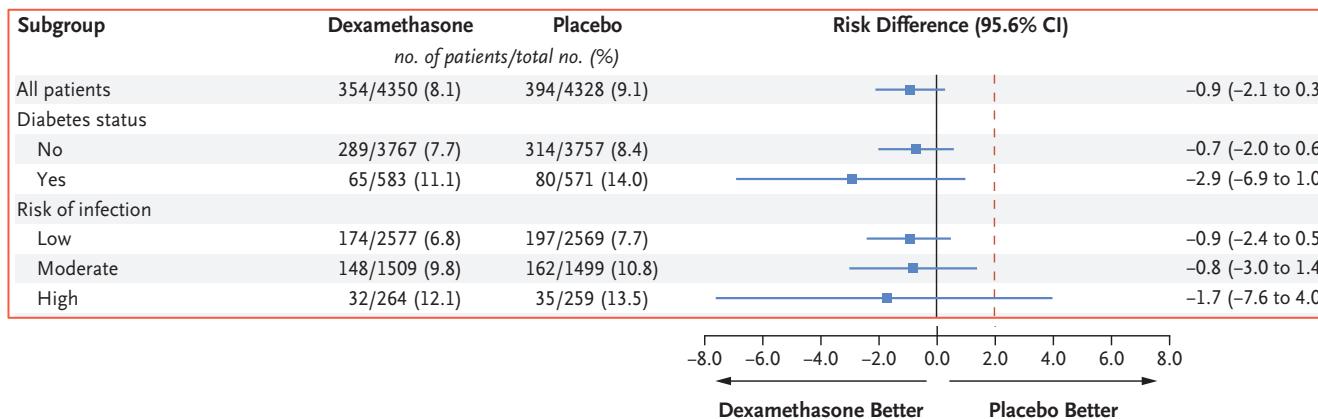
Avec une proportion d'ISO de 8,1% dans le groupe DXm vs 9,1% dans le groupe Placebo. Risk différence: -0.89 [-2.11-0.29], p<0.001.

Marge de non infériorité non atteinte.

Réduction des NVPO de 11,7% (RR=0.78, [0.75-0.82]).

Présentation des Différences de risques selon le sous groupe pré définis.

La borne de non infériorité est en pointillés rouges.



Contrairement aux corticothérapies de longue durée associées aux ISO et aux déhiscences, l'utilisation de DXm (demi vie courte de 72h) ne semble pas associée aux ISO.. Le taux d'ISO est cohérent avec la littérature : 8.1 et 9.1%.

La répartition des antibioprophylaxies per-opératoires ainsi que des modalités de surveillances post-opératoire semble équilibrée entre les groupes.

Essai multicentrique, randomisé, contrôlé, contre Placebo, pragmatique, dont l'analyse est menée en Non-infériorité ne met pas en évidence de différence d'incidence d'ISO à J30 après utilisation de Dexaméthasone (8mg) vs Placebo.



Réanimation



Terlipressine dans le syndrome hépato-rénal



Objectif : efficacité et tolérance de la Terlipressine dans le traitement du syndrome hépatorénal

Méthode :

Essai monocentrique canadien **randomisé (2:1) contrôlé contre placebo**

Albumine + Terlipressine 1mg/6h ou Albumine + placebo :

- jusqu'à 24h après réversion du SHR (créat < 132, 2 mesures consécutives)
- sinon jusqu'à J14
- stop si aggravation à J4, EER, autre vasopresseur, transplantation, TIPS

Critère de jugement principal : réversibilité SHR : 2 mesures de créat < 132 à au moins 2h d'intervalle et survie sans EER > 10 jours après le traitement

- Critères d'inclusion : patients hospitalisés avec un **SHR de type 1**

- Exclus : créatinine > 619, paracentèse > 4L dans les 48h, sepsis non contrôlé avec antibiothérapie < 48h, maladie cardiovasculaire sévère, EER récente

Caractéristiques :

Homme, 54 ans, cirrhose OH (66%, 40% d'HAA), NASH (20%)

Non défaillant hémodynamique (PAM moyenne > 75)

Maladie hépatique sévère : CHILD C10, MELD 33, CLIF-SOFA 11, ACLF grade 2

Critères de jugement	Terlipressine n=199	Placebo n=101	p
Réversibilité SHR et survie sans EER à J10	63/199 (32)	17/101 (17)	0.006
Réversibilité SHR et pas d'EER à J30	68/199 (34)	17/101 (17)	0.001
Transplantation J30/90	32 (16) / 46 (23)	22 (22) / 29 (29)	NS
Mortalité J30/90	78 (39) / 101 (51)	36 (36) / 45 (45)	NS

Evénement indésirable (EI)	Terlipressine n=200	Placebo n=99
EI grave	130 (65)	60 (61)
- gastrointestinal	30 (15)	6 (6)
- défaillance respiratoire	20 (10)	3 (3)
Décès de défaillance respiratoire à J90	22 (11)	2 (2)

- **Terlipressine + Albumine plus efficace qu'Albumine seule pour améliorer la fonction rénale dans le SHR mais associée à plus d'effets secondaires sévères notamment des défaillances respiratoires ayant conduit au décès chez plusieurs patients**
- **Pas de différence sur la mortalité à court et moyen terme mais critère secondaire : effectif non calculé à cet effet**
- **Bénéfice/risque à discuter: améliorer la fonction rénale ou entraîner une complication potentiellement sévère chez des patients cirrhotiques très décompensés en pré transplantation pour certains**



Albumine chez le patient cirrhotique



Rationnel:

- L'albumine est utilisée couramment après paracentèse de haut volume
- Propriétés antiinflammatoires au laboratoire
- Une hypoalbuminémie <30g/L associée à une surmortalité
- Résultats controversés dans l'infection de liquide d'ascite, le syndrome hépato rénal ou l'ascite de haut volume
- La perfusion quotidienne d'albumine pour obtenir une albuminémie >30g/L réduit-elle les infections, l'insuffisance rénale et la mortalité chez des patients avec décompensation de cirrhose**

Matériel et méthode:

- Essai prospectif, multicentrique, en ouvert, randomisé
- Population : patient cirrhotique hospitalisé en médecine pour décompensation de cirrhose avec albuminémie <30g/L
- Perfusion d'albumine à 20% pendant max 14j pour alb >30g/L
- CJP : survenue d'infection, d'insuffisance rénale ou décès dans les 15 jours suivant l'hospitalisation**

Résultats:

- 777 patients randomisés
- Homme de 53 ans, cirrhose OH, hospitalisé pour décompensation oedématoascitique (60%), MELD 20, sans défaillance d'organe associée
- Albumine 23g/L, durée d'hospit 8j
- Plus d'OAP

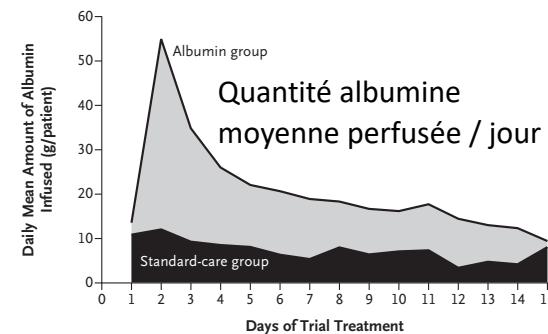


Figure 1

Albuminémie moyenne quotidienne

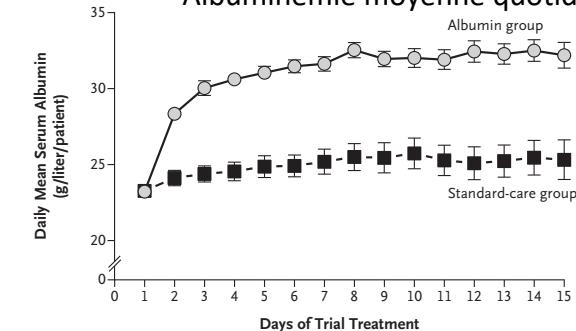


Tableau 1 : Résultats principal et secondaires

	Albumine (n=380)	Contrôle (n=397)	OR	p
Critère principal composite, n (%)	113 (29,7)	120 (30,2)	0,98 (0,71-1,33)	0,87
Infection, n (%)	79 (20,8)	71 (17,9)	1,22 (0,85-1,75)	
Insuffisance rénale, n (%)	40 (10,5)	57 (14,4)	0,68 (0,44-1,11)	
Mortalité, n (%)	30 (7,9)	33 (8,3)	0,95 (0,56-1,59)	
Quantité d'albumine perfusée, g (écart type)	200 (140-280)	20 (0-120)	143 (127-158)	

Conclusion des auteurs: Pas de bénéfice à l'albumine chez le patient hospitalisé pour décompensation aigue de cirrhose

Attention:

- Patient médical, non en réanimation
- Exclusion des évènements survenus avant 3j
- Modification de la définition du CJP en cours d'étude



Baclofène en réanimation



Vourc'h M et al, BACLOREA Study group. JAMA 2021 doi:10.1001/jama.2021.0658

Rationnel : l'éthylisme chronique peut entraîner des états d'agitation en réanimation. Le baclofène (agoniste GABA) est utilisé pour diminuer ou supprimer les syndromes de sevrage en alcool hors de la réanimation.

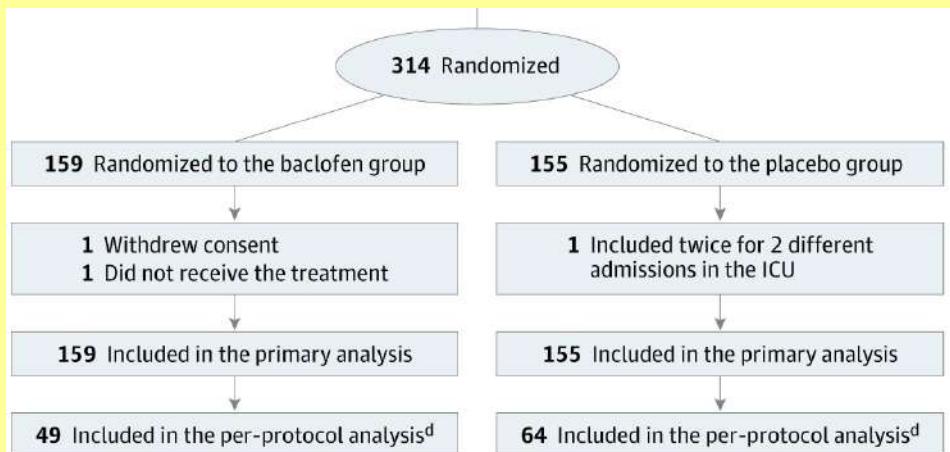
Objectifs : tester l'hypothèse que de fortes doses de baclofène administrées chez des patients ventilés aux antécédents d'éthylisme diminueraient les états d'agitation en comparaison à un placebo.

Critère de jugement principal : % de patients avec au moins 1 épisode d'agitation

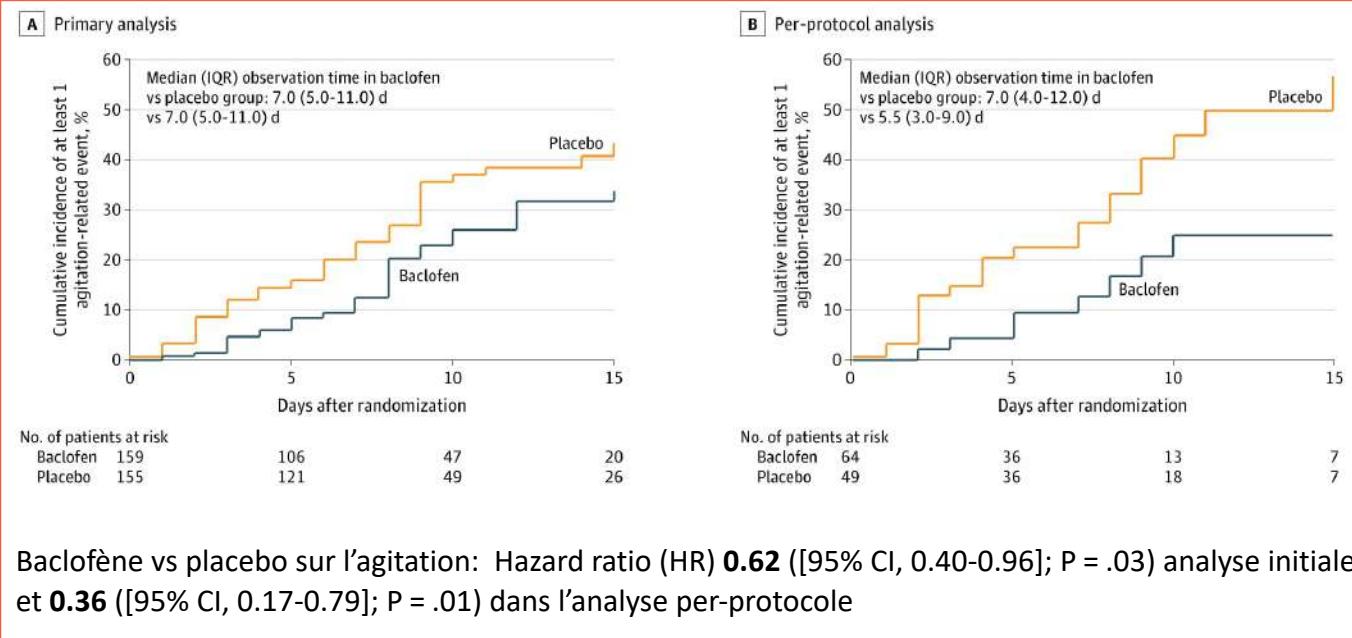
Inclusion :

- 18 à 80 ans
- ventilation mécanique > 24h
- éthylisme
(>7 verres/sem femmes, >14 verres/sem hommes)
- multicentrique France (18 réanimations)

Résultats :



Population: Âge médian : 57 ans, 17,2% de femmes



Baclofène vs placebo sur l'agitation: Hazard ratio (HR) **0.62** ([95% CI, 0.40-0.96]; $P = .03$) analyse initiale et **0.36** ([95% CI, 0.17-0.79]; $P = .01$) dans l'analyse per-protocole

Agitation : **BACLOFENE** 31 patients [19.7%] vs **PLACEBO** 46 [29.7%]; difference, **-9.93%** [IC95%, -19,45% to -0,42%]



Durée de ventilation : **BACLOFENE Vs PLACEBO** : 9 vs 8 jours [IC95%, 0,00-3,00] ($p=0,02$)



Mortalité à 28j : **BACLOFENE Vs PLACEBO** 25,3% vs 21,6%; adjusted odds ratio, 1,24 [IC95%, 0,72-2,13] (NS)

Réveil retardé : **BACLOFENE Vs PLACEBO** 14 patients (8,9%) vs 3 (1,9) ($p<0,01$)

Chez les patients ventilés >24h présentant un éthylisme chronique, l'utilisation de fortes doses de Baclofène a permis une diminution significative des épisodes d'agitation en réanimation comparé à un placebo. Cependant, le Baclofène semble allonger la durée de VM et le retour à un état de conscience, de plus amples études sont donc nécessaires pour affiner ses indications en réanimation.



Catécholamines sur voie veineuse périphérique



23 études incluses dans la méta-analyse

- 16 études chez l'adulte et 7 études chez l'enfant
- 18 études de cohorte (78%) dont 10 rétrospectives

Localisation des études adultes :

- SAU : 5 études
- Réanimation : 6 études
- Soins courants : 5 études

Catécholamine étudiée :

- Noradrénaline : 9 études
- Phénylephrine : 4 études
- Adrénaline : 4 études
- Dopamine : 4 études

- Evénements indésirables : complications dites « locales »
- Pas de prise en compte des effets systémiques

Cathéter périphérique = cathlon + midline

Événements indésirables (EI): 3%

Adultes : 1.83%
Enfants : 3.33%

EI « graves » :
1 thrombophlébite
2 nécroses cutanées
2 nécroses tissus mous

Characteristics	Studies (n)	Cumulative number of patients	Pooled incidence proportion of adverse events (95% CI)	I^2 (%)	Test of heterogeneity between groups
<i>Clinical location</i>					
Shorter stay Units (OR/ED)	5	14,732	1.47% (0.00–6.40%)	91%	$p = 0.75$
Longer stay Units (ICU/Stepdown)	6	1323	1.85% (0.67–3.42%)	37%	
<i>Risk of bias</i>					
High or some risk of bias	8	15,099	1.38% (0.00–4.94%)	91%	$p = 0.72$
Lower risk of bias	3	956	2.21% (1.24–3.39%)	0%	
<i>Study design</i>					
Randomized	2	28	1.77% (0.00–12.37%)	–	$p = 0.62$
Non-randomized	9	16,027	2.09% (0.24–5.18%)	95%	
<i>Duration of infusion (mean or median of study)</i>					
Less than 24 h	8	15,255	1.57% (0.00–5.06%)	93%	$p = 0.73$
Greater or equal to 24 h	3	800	1.50% (0.37–3.11%)	5%	
<i>PIV Gauge^a</i>					
16-20G	4	1051	2.04% (1.04–3.27%)	6%	$p = 0.31$
22G or smaller	3	105	8.50% (0.00–90.63%)	69%	
<i>Anatomical location^a</i>					
Hand	2	101	3.05% (0.21–7.92%)	–	$p = 0.42$
Proximal to wrist	3	307	1.19% (0.00–5.13%)	39%	
<i>Vasopressor type^a</i>					
Norepinephrine	5	15,166	1.40% (0.00–5.13%)	95%	$p = 0.42$
Phenylephrine	4	546	2.03% (0.00–6.59%)	79%	
Epinephrine	2	222	0.00% (0.00–1.57%)	–	
Dopamine	4	125	0.00% (0.00–1.33%)	0%	
Vasopressin	2	15	4.57% (0.00–25.52%)	–	
<i>Sex^a</i>					
Female	5	302	2.77% (0.44–6.36%)	28%	$p = 0.43$
Male	5	331	1.76% (0.35–3.86%)	0%	

Analyse en sous-groupe du taux de complications (adultes) :
Pas de mise en évidence de sous-groupe à risque

Conclusion des auteurs: Faible incidence des complications si catécholamines sur VVP. À confirmer par des études prospectives



Cefiderocol versus Meropenem

Cefiderocol versus Meropenem dans les pneumopathies nosocomiales à BGN

Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Richard G Wunderink et al., Lancet Infect Dis, 2021, 10.1016/S1473-3099(20)30731-3*



Rationnel

- Infections à BGN, notamment multirésistants = problématique croissante
- Cefiderocol = nouvelle céphalosporine **sidérophore** active in vitro sur tous les BGN, y compris multirésistants (efficace sur toutes les carbapenemases)
- Objectif: comparer l'efficacité et la sécurité du Cefiderocol dans les pneumopathies nosocomiales versus Meropenem à fortes doses et en perfusion prolongée

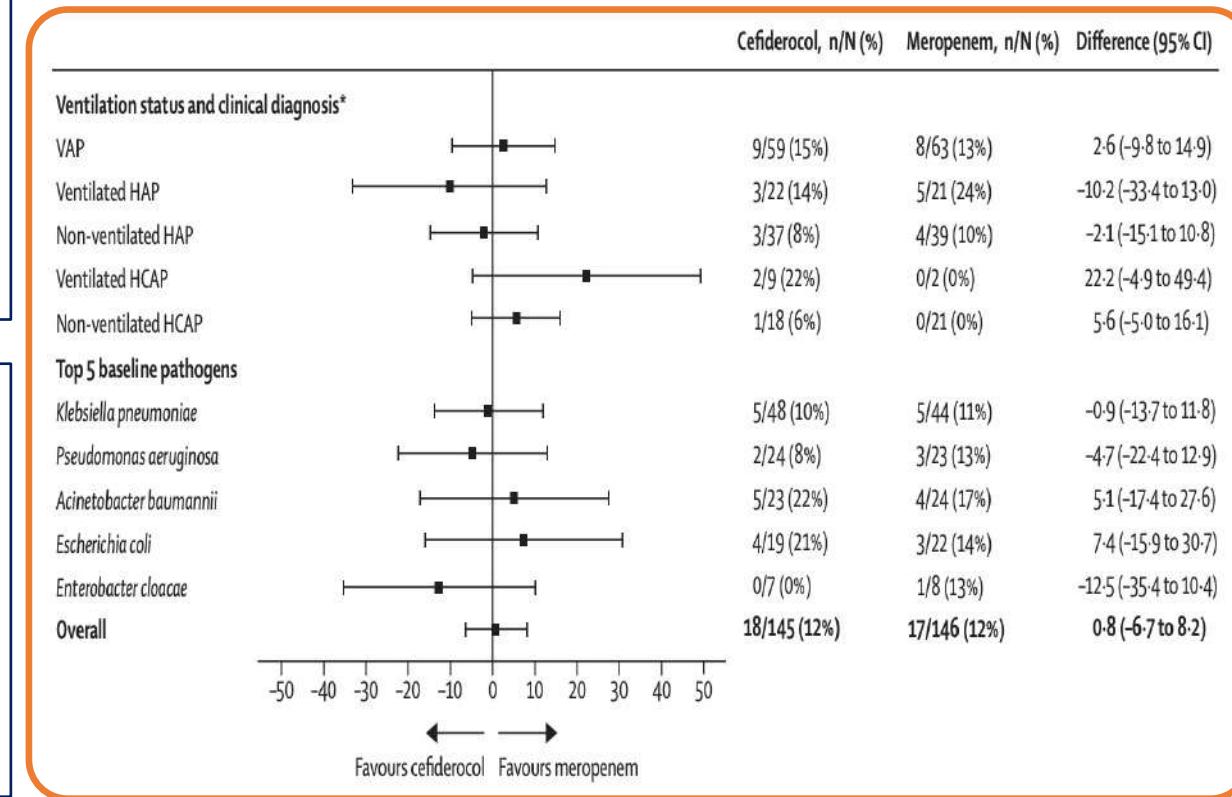
Matériel et Méthode

- Étude de non-infériorité, randomisée, contrôlée, 2 groupes parallèles, double aveugle, multicentrique (76 centres dont Asie, Europe et USA)
- Critères d'inclusion : patients majeurs, pneumopathie acquise à l'hôpital ou liée aux soins ou PAVM, et documentée à BGN
- **Intervention : Cefiderocol 2g sur 3h toutes les 8h ou Meropenem 2g sur 3h toutes les 8h**
- Au moins 5 jours de bithérapie avec Linezolide pour ne pas méconnaître une pneumopathie à bactérie Gram +

Résultats

- 300 patients randomisés (1:1) entre 2017 et 2019
- **Hypothèse de non-infériorité validée** sur le CJP : pas de différence de mortalité de toute cause à J14 (C = 12,4% vs M = 11,6% ; IC95% [-6,6 ; 8,2], $p = 0,002$)
- Pas de différence sur les effets indésirables

Figure 1: Mortalité à J14 dans les sous-groupes Cefiderocol vs Meropenem



Conclusion

- Cefiderocol semble être une alternative sûre pour le traitement des pneumopathies nosocomiales à BGN, y compris multirésistants
- A utiliser avec parcimonie comme tout nouvel antibiotique
- Méthodologie robuste
- À noter: financement de l'étude par le laboratoire Shinogi



Sédation en Réanimation



Essai randomisé contrôlé dans 13 réanimations aux Etats-Unis

Patients inclus si hospitalisés en réanimation pour sepsis et sous ventilation mécanique.

Comparaison en double aveugle de deux agents hypnotiques :

- **Dexmedetomidine** (0,2 à 1,5 µg/kg/h)
- **Propofol** (5 à 50 µg/kg/min)

Protocole de sédation identique : objectif de sédation avec score de RASS entre -2 et 0 (sédation légère) et association d'un morphinique pour l'analgésie (bolus ou fentanyl en continu)

Critère de jugement principal : nombre de jours vivants sans delirium ni coma entre l'admission et J14

Evaluation du delirium : échelle de CAM-ICU 2 fois /jour

Critères de jugements secondaires :

- Nombre de jours sans ventilation à J28
- Mortalité à J90
- État cognitif à J90 (évaluation téléphonique : score TICS-T)

Population d'étude

4840 patients screenés et 432 patients randomisés (9%) : 214 dans le bras dexmedetomidine et 208 dans le bras propofol (10 patients extubés avant d'avoir reçu la sédation).

Age médian : 59 ans, 43% de femmes

SOFA médian à l'admission : 10

50% de patients choqués à l'admission.

Source du sepsis : pneumonie (60%), infection urinaire (23%)

Delirium à l'inclusion : 40%

Détails d'administration de la sédation (bras dexmedetomidine et bras placebo)

- Co-prescription de midazolam : 53% vs 43% / Co-prescription de neuroleptiques : 42% dans les 2 bras
- Durée médiane d'administration de la sédation : 3 jours vs 4 jours
- Arrêt du traitement pour bradycardie : pas de différences / moins d'auto-extubations dans le bras propofol
- Exposition au propofol : 13% dans le bras dexmedetomidine / Exposition dexmedetomidine : 3% dans le bras propofol

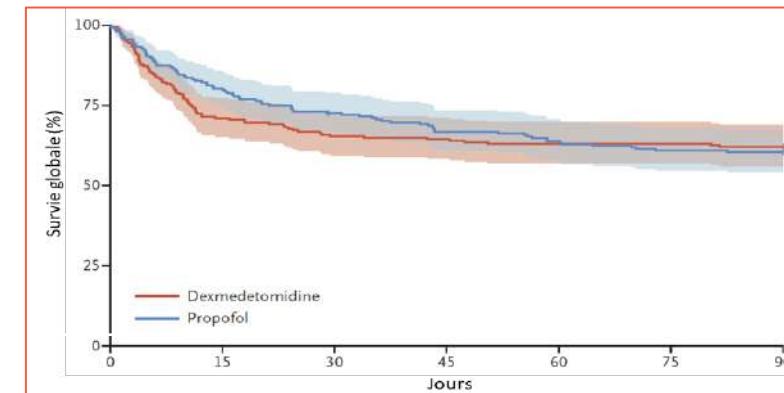


Figure 1: Survie globale en fonction du type de sédation

	Dexmedetomidine	Propofol
Nb ajusté de jours vivants sans delirium ni coma à J14 — médiane (IC 95%)	10.7 (8.5–12.5)	10.8 (8.7–12.6)
Nb ajusté de jours vivants sans ventilation à J28 — médiane (IC 95%)	23.7 (20.5–25.4)	24.0 (20.9–25.4)
Score TICS-T ajusté à 6 mois — médiane (IC 95%)	40.9 (33.6–47.1)	41.4 (34.0–47.3)

Conclusion : Chez les patients hospitalisés en réanimation pour un sepsis et sous ventilation mécanique, pas d'amélioration du nombre de jours sans delirium ou coma, du nombre de jours sans ventilation mécanique, ni de la mortalité en administrant de la dexmedetomidine par rapport au propofol comme agent de sédation.

Limites : nombre important de patients exclus et contamination entre les deux bras.



COVID-19



Épidémiologie

France

COVID-19 - France

5 841 129^①
(+ 19 461)
cas confirmés

18 966 771^①
premières doses injectées
(au total)

Données hospitalières

23 656^①
(- 598)
patients
hospitalisés

618^①
(- 347)
nouveaux
patients
hospitalisés

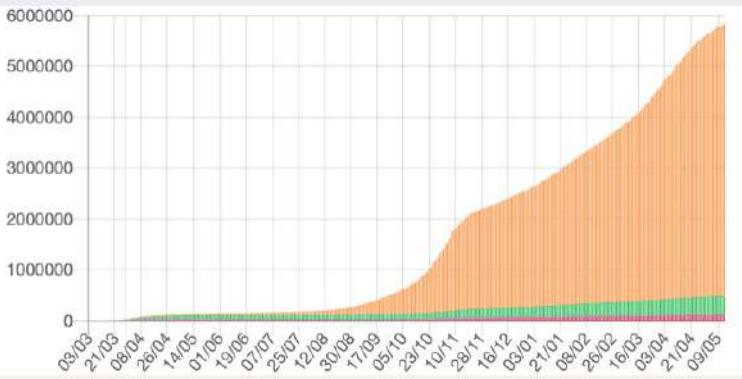
355 927^①
(+ 1 067)
retours à
domicile

4 442^①
(- 141)
patients en
réanimation

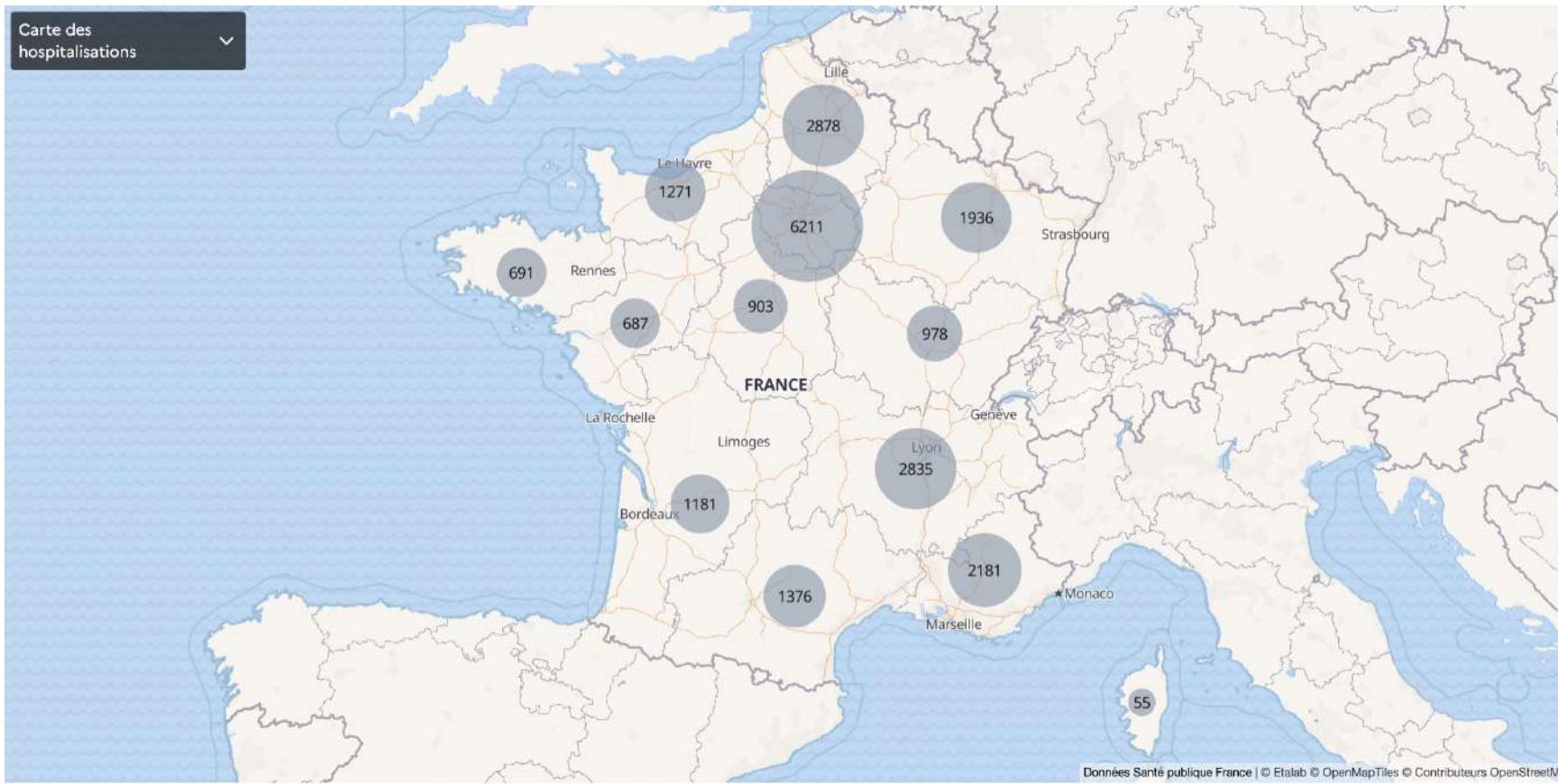
139^①
(- 78)
nouveaux
patients en
réanimation

80 943
(+ 131)
décès à l'hôpital

Données EHPAD et EMS



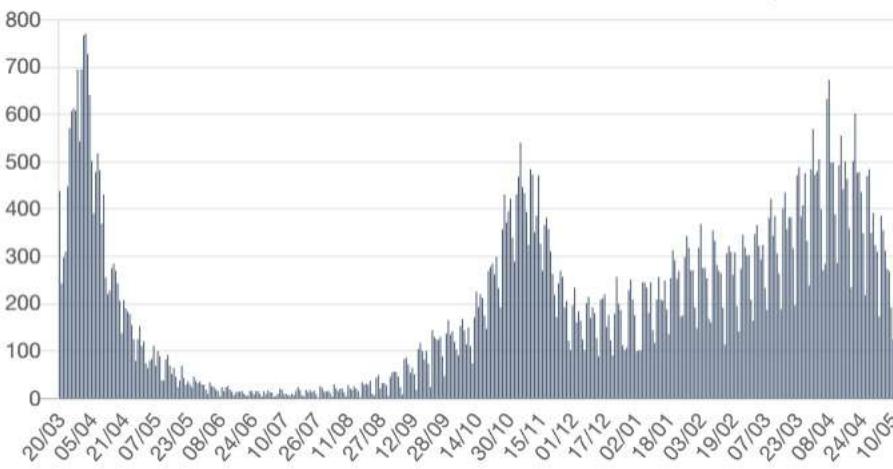
Carte des
hospitalisations



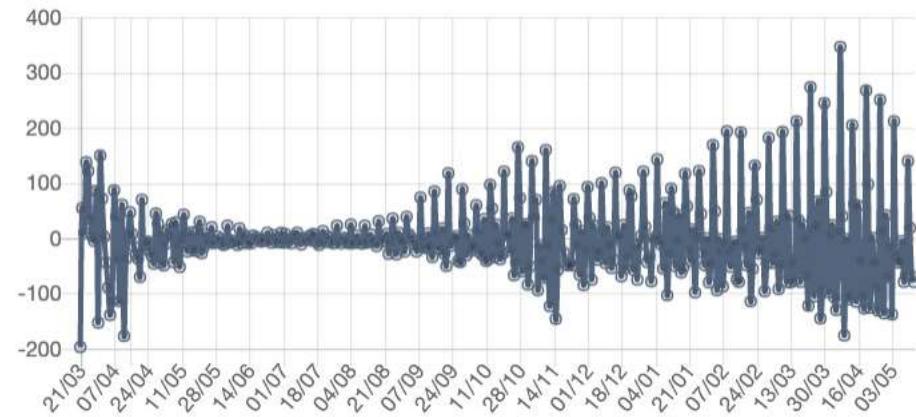
Carte des hospitalisations en France

Source: data.gouv.fr

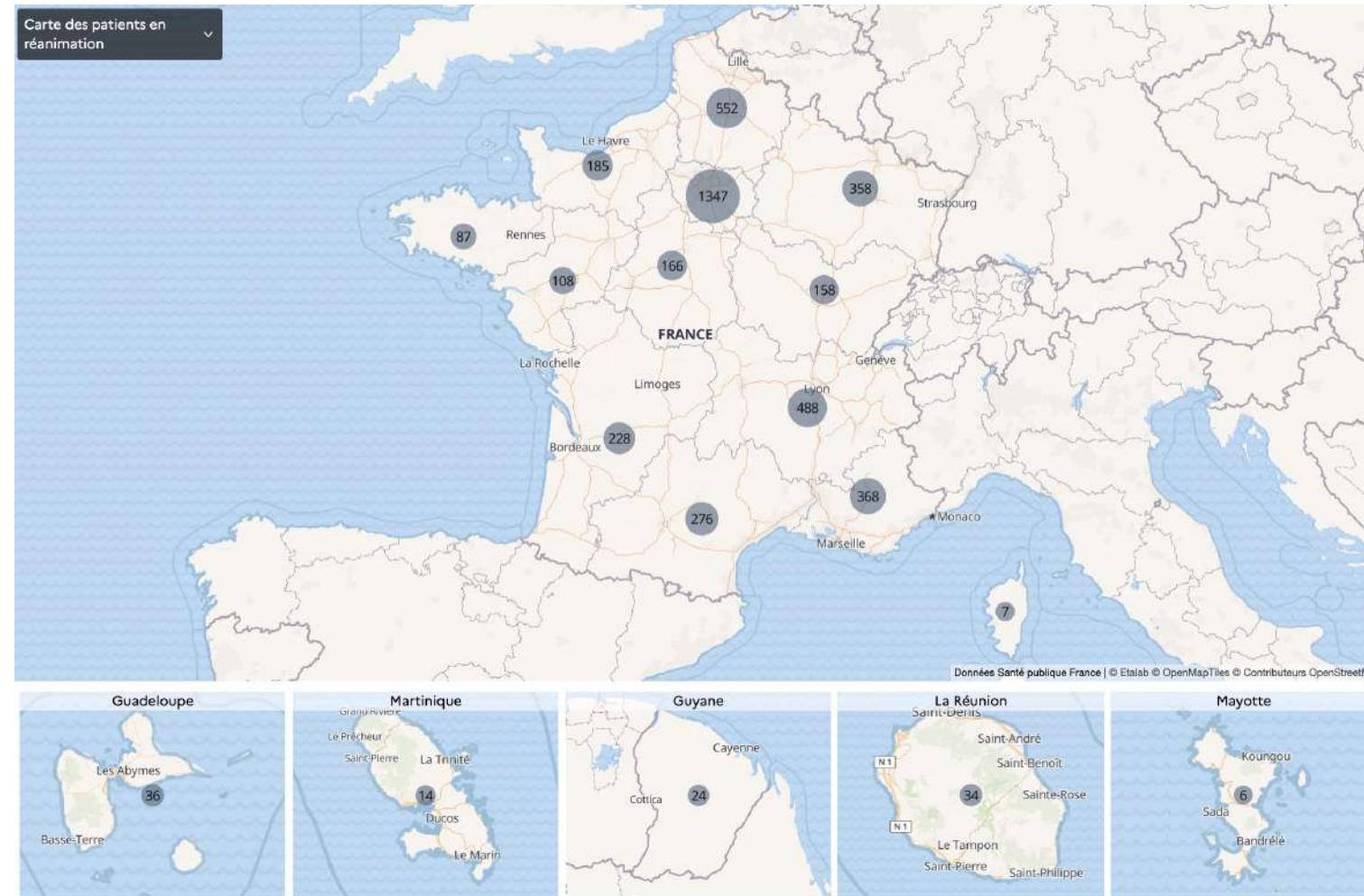
Évolution en réanimation



Cumul des hospitalisations en Réanimation en France



Variations quotidiennes entrées-sorties en Réanimation en France



Carte des hospitalisations en réanimation en France



Fragilité et COVID-19



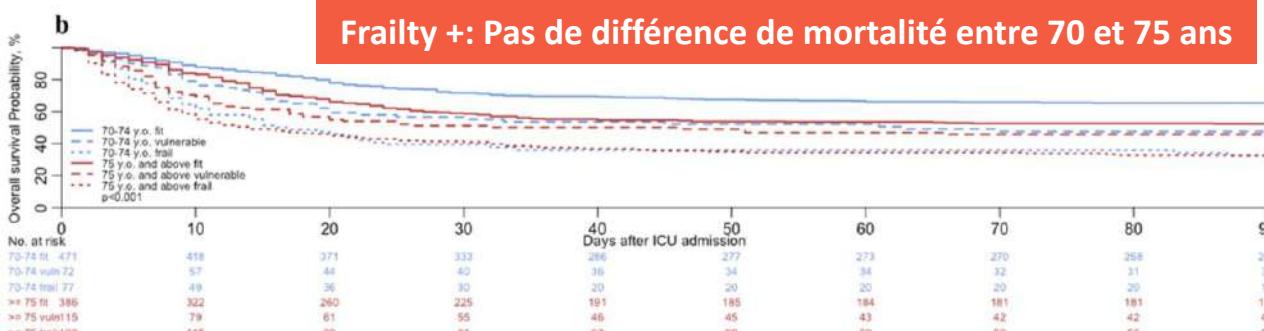
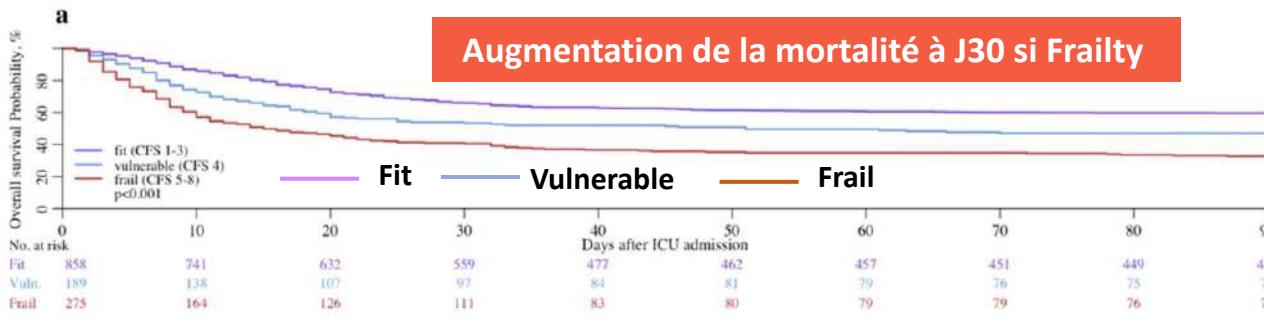
- Etude prospective multicentrique (138 réanimations, 28 pays)
- Analyse des patients > 70 ans admis en réanimation
- Évaluation de l'impact de la « fragilité » sur le pronostic
- Pas d'analyse du triage pré-admission en réanimation

Stratification sur Clinical Frailty Score

- 1-3 : Fit
- 4 : Vulnerable
- ≥ 5 : Frail

Population :

- 1346 patients
- Age médian : 75 ans
- Frailty médian : 3

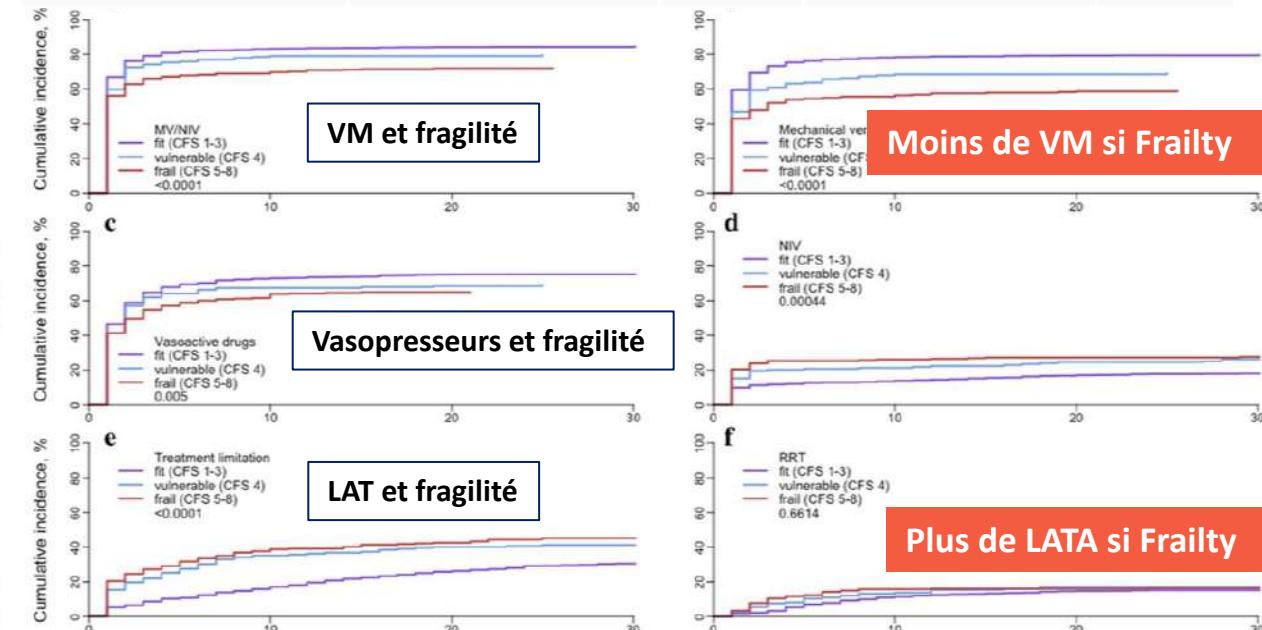


Critère de jugement principal

Mortalité à J30

- Fit : 66%
- Vulnerable : 53%
- Frail : 41%

	Model 1 unadjusted HR (95% CI)	P value	Model 2 adjusted HR (95% CI)	P value
Survival at 30 days				
Vulnerable vs Fit	1.75 (1.35–2.25)	< 0.001	1.55 (1.14–2.10)	0.011
Frail vs Fit	3.20 (2.56–4.13)	< 0.001	2.41 (1.77–3.27)	< 0.001





Le Masque et la plume
revient pour vous
proposer une bibliographie mensuelle élargie.

Prochain numéro le

15
06,2021