

Analyse 1 résultats COVADIS 2020-04-24

Auteurs par ordre alphabétique

Aissaoui N, Courcelle R, Ehrmann S, Gaudry S, Grimaldi D*, Haentjens L, Higny J, Hraiech S, Lacherade JC, Lascarrou JB*, Lefebvre L, Lejeune F, Ly A, Mongardon N, Piagnerelli M, Rouyer M, Piton G, Sauneuf B, Serck N, Szychowiak P, Textoris J, Vandembunder B, Vinsonneau C

* investigateurs coordonnateurs, co-corresponding auteurs
Affiliations disponibles sur <http://icucovadis.com>

Résumé du projet

Le projet COVADIS

La Covid-19 semble être une maladie très homogène. Elle touche principalement les personnes > 50 ans, masculines avec comorbidités cardiovasculaires. Elle se caractérise par une hypoxémie sévère, une atteinte en verre dépoli radiologique, une aggravation au cours des 7-10 premiers jours. Si beaucoup d'inconnues persistent encore, cette grande homogénéité de la présentation était inconnue jusqu'alors dans les pathologies aiguës amenant en réanimation.

Malgré les recommandations d'experts mises en place rapidement, les prises en charges ne reposent pas sur des niveaux de preuve élevés. Les traitements appliqués sont variables d'un pays à l'autre, d'un centre à l'autre et même d'un patient à l'autre.

On peut définir 3 grands axes dans la prise en charge des patients :

1. Traitement anti-viral : candidats efficaces *in vitro* principalement le Remdesivir, le Lopinavir/ritonavir, l'Hydroxychloroquine,
2. Immunomodulation : corticothérapie d'emblée comme récemment suggérée pour les syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) non Covid19 ou retardée vers J7-J10 (recommandations chinoises) mais l'OMS se prononce contre, d'autres pistes sont à l'étude : inhibition de l'IL-6 notamment,
3. Support ventilatoire : le niveau de PEEP à appliquer est incertain (compliance élevée) le bénéfice de la paralysie de même que le risque de la ventilation en VS-AI (PSILI) est inconnu.

En application avec les règles déontologiques, chaque service de réanimation essaie de prodiguer le meilleur soin aux patients qu'il a en charge mais l'absence de données scientifiques solides et les convictions de chacun, amènent à des disparités importantes de prise en charge.

L'objectif principal de l'étude était de constituer un registre observationnel de patients souffrant d'ARDS modéré à sévère Covid-19 en collectant les stratégies utilisées afin de pouvoir détecter un éventuel signal de grande efficacité ou d'effet délétère et de transmettre le plus rapidement possible ces résultats à la communauté médicale.

Nous faisons l'hypothèse que compte tenu de la grande homogénéité des patients les biais seront limités et assez facilement ajustés, permettant d'envisager les différences de pratique entre les centres comme une pseudo-randomisation

Afin de répondre aux objectifs de résultats rapides, le nombre de variables recueillies est extrêmement limité.

Les centres participants ont inclus consécutivement les patients avec les critères ci-dessous :

- Patients âgé de plus de 18 ans,
- SDRA modéré à sévère selon la définition de Berlin (les patients avec $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg et PEP + 5 cmH₂O en ventilation invasive)
- PCR SARS-CoV2 positive,

ont été exclus les patients :

- ayant présenté un arrêt cardiaque avant admission en réanimation,
- ayant nécessité un support par ECMO dans les 24 premières heures,
- souffrant d'une Bronchite chronique post-tabagique (BPCO) de stade Gold 3 ou 4, insuffisance Respiratoire chronique sous oxygène à domicile

Le Critères de jugement principal précoce est le mode ventilatoire à J14 :

Volume contrôlé ou ECMO, VS-AI tolérée depuis 24h, Extubation, décès

Le Critères de jugement principal tardif est les VFD à J28

Les Critères d'évaluation secondaires sont :

A J14 : décès, patient extubé, recours à l'ECMO, compliance mesurée, surinfection pulmonaire, atteinte rénale (créatinine maximale, épuration extra-rénale)

A J28 : proportion de patients extubés, proportion de décès, dysfonction cardiaque nécessitant la mise sous inotropes, embolie pulmonaire, TVP.

Les analyses sont réalisées tous les 50 patients d'un groupe. La comparaison du mode ventilatoire est faite par Chi-2, celles des VFD par Mann-Whitney, dès que les effectifs seront suffisants des analyses multivariées seront réalisées.

Les autres endpoint seront données sans test statistiques compte tenu des comparaisons répétées

Résultats : Analyse 1 - 24 Avril 2020. 282 patients inclus de 17 centres.
Analyse selon traitement anti-viral

	Non N= 53	Lopi/Rito N=45	HCQ N=144	Remde N=6	Bitherapy ^s N= 34	p
Age moyen (DS)	63,7 (11)	64,5 (11)	64 (10)		61 (11)	Nd
Sexe Homme N (%)	40 (76)	37(82)	110 (76)		30 (88)	Nd
BMI	30 (5)	28 (4)	29,9 (5)		29,4 (4)	Nd
HTA	36 (68)	20 (44)	83 (58)		20 (59)	Nd
Maladie pulmonaire chron	8 (15)	13 (29)	20 (14)		3 (9)	Nd
Charlson score	1 (0-3)	1 (0-2)	1 (0-2)		0 (0-2)	Nd
Vt (mL)	409 (44)	407 (50)	427 (70)		418 (34)	Nd
Vt in IBW ml/kg	6,3 (0,8)	6,1 (0,6)	6,5 (1)		6,1 (0,6)	Nd
Peep (cmH2O)	10 (3)	11 (3)	12 (3)		12 (3)	Nd
Plateau (cm H2O) N=38/33/134/29	23 (4)	22 (4)	24 (4)		23 (4)	Nd
Compliance N=38/33/134/29	37 (19)	47 (27)	37 (12)		40 (10)	Nd
P/F	136 (47)	161 (62)	131 (61)		122 (47)	Nd
FiO2	80 (60-100)	70 (60-90)	85 (60-100)		70 (50-100)	Nd
Curares	50 (94)	38 (84)	125 (87)		31 (91)	Nd
Nb de j de curares + N= 51/44/141/33	2 (2-6)	4 (1-9)	5 (2-10)		6 (3-12)	Nd
NO	3 (6)	3 (7)	27 (19)		3 (9)	Nd
DV	40 (76)	28 (62)	132 (92)		27 (79)	Nd
Délai Sympt traitement	ND	8 (6-10)	8 (5-10)		8 (6-10)	Nd
Macrolides	23 (43)	39 (87)	113 (79)		15 (44)	Nd
Dont Azythromycine	2 (9)	6 (15)	81 (72)		5 (33)	Nd
Corticothérapie N= 44/43/144/34*	7 (16)	7 (16)	42 (29)		8 (24)	Nd
Immunomodulation	1	0	6		0	Nd
Co-infection	1 (2)	1 (2)	24 (17)		6 (18)	Nd
Surinfection (à J14)	26 (50)	22 (50)	70 (50)		22 (65)	Nd
ECMO	5 (9)	1 (2)	13 (9)		9 (27)	Nd
Mode ventilatoire à J14^s						
Décédé	12 (23)	8 (18)	36 (25)		7 (21)	0,74
VAC-ECMO-autres	14 (26)	17 (38)	47 (33)		14 (42)	
VS-AI	11 (21)	9 (20)	33 (23)		7 (21)	
Extubé	16 (30)	11 (24)	27 (19)		5 (15)	
Compliance à J14 (si VAC) N= 9/15/41/12	29 (14)	38 (23)	30 (13)		29 (10)	Nd
Vivant à J14	41 (77)	37 (82)	108 (75)		27 (79)	Nd
Ins rénale non N =244	21 (48)	15 (38)	68 (53)		12 (38)	Nd
Oui sans EER	19 (43)	11 (28)	39 (31)		16 (50)	
EER	4 (9)	14 (35)	21 (16)		4 (12,5)	
Creat max n=40/30/112/32	110 (83- 201)	195 (89- 461)	117 (83- 276)		152 (94- 388)	Nd
Atteinte cardiaque n= 227	3 (7)	5 (15)	21 (18)		2 (7)	Nd
Troponine max (xN)						Nd
Inotropes O/N						Nd
EP n= 43/33/122/30	6 (14)	4 (12)	22 (18)		7 (23)	Nd

TVP n= 40/33/125/29	4 (10)	3 (9)	10 (8)		2 (7)	Nd
Vivant à J28 n= 32/32/95/29	16 (50)	16 (50)	46 (48)		18 (62)	Nd
VFD à J28 N= 32/27/80/25	2,5 (0-18)	0 (0-16)	0 (0-13)		4 (0-14)	0,42

HCQ= hydroxychloroquine, EER = Epuration Extra Renale

\$ 15 HCQ + L/R et 7 HCQ + Remdesivir. Effet centre possible.

* Certains patients randomisés dans une étude multicentrique aveugle corticostéroïdes vs placebo ont été codés données non disponibles

+ Les patients non paralysés ont été codés 0j de curare

\$ 2 données manquantes avec statut vivant à J14 renseigné

Facteurs associés à une IRA au cours des 14 j post-intubation. N = 248

	AKI + N= 131	AKI - N=117	p
Age	66 (9)	61 (11)	Nd
Sexe Homme N (%)	106 (81)	85 (72)	Nd
BMI	30 (5)	29 (5)	Nd
HTA	91 (70)	54 (47)	Nd
Diabète non compliqué	28 (21)	21 (18)	Nd
Diabète compliqué	17 (13)	5 (4)	Nd
Ins renale Chronique	18 (14)	4 (3)	Nd
AOMI	16 (12)	4 (3)	Nd
Infarctus	16 (12)	9 (8)	Nd
AVC	7 (5)	4 (3)	Nd
Charlson	2 (0-3)	1 (0-1)	Nd
Peep (cmH2O)	11,6 (3)	11,1 (3)	Nd
Plateau (cm H2O)	23,6 (4)	23,8 (4)	Nd
P/F	133 (58)	138 (62)	Nd
FiO2	80 (60-100)	80 (60-100)	Nd
Curares	111 (85)	106 (91)	Nd
ECMO	13 (10)	14 (12)	Nd
NO	13 (10)	18 (15)	Nd
Hydroxychloroquine	80 (61)	80 (68)	Nd
Lopinavir/ritonavir	41 (31)	23 (20)	Nd
Remdesivir	7 (5)	5 (4)	Nd
Corticoides	33 (26)	24 (21)	Nd
Macrolides	88 (67)	78 (67)	Nd
Co-infection	19 (15)	13 (11)	Nd
Surinfection (à J14)	72 (56)	53 (46)	Nd
Mode ventilatoire à J14			
Décédé	48 (37)	16 (14)	< 0,001
VAC-ECMO-autres	42 (33)	39 (33)	
VS-AI	21 (16)	24 (21)	
Extubé	18 (14)	38 (33)	
Vivant à J14	83 (63)	101 (86)	Nd
Creat max n= 50/45	241 (145-484)	84 (64-98)	Nd
Atteinte cardiaque N= 51/47	25 (20)	5 (5)	Nd
Troponine max (xN)			
Inotropes O/N	16 (64)	4 (80)	Nd
EP	17 (14)	20 (18)	Nd
Vivant à J28 n=39/38	35 (34)	62 (70)	Nd
VFD à J28 n= 87/81	0 (0-0)	12 (0-18)	< 0,001

Discussion

Les auteurs ne discutent pas les résultats au regard des données scientifiques compte tenu du manque d'expertise sur chacun des sujets.

Ils rappellent les limites de ces résultats :

- ils proviennent de patients non randomisés pris en charge dans des services différents**
- d'autres facteurs de prise en charge peuvent ainsi constituer des biais de confusion**
- certains patients ont pu recevoir un type de traitement en raison d'une aggravation constituant un biais d'indication**
- les effets secondaires n'ont pas été recueillis de façon systématique**
- il y a des données manquantes dans le suivi (indiquées dans le tableau)**
- les données ne sont pas monitorées, les biais de reporting ne peuvent être exclus**
- les analyses sont répétées dans le temps, le nombre d'analyse a été volontairement limité, les cliniciens doivent juger de la pertinence clinique des éventuelles différences observées**

Ces données n'ont pas été reviewées par des pairs

Cette liste n'est pas exhaustive

Investigateurs coordonnateurs :

- David Grimaldi, Unité des Soins Intensifs Hôpital Erasme Bruxelles, Belgique
- Jean Baptiste Lascarrou, Médecine Intensive Réanimation CHU Nantes, France

Comité scientifique :

- Dr Nadia Aissaoui Médecine Intensive Réanimation HEGP Paris, France
- Dr Romain Courcelle USI CH Jolimont La Louvière, Belgique
- Dr Stephan Ehrmann Médecine Intensive Réanimation Tours, France
- Dr Stephane Gaudry, Médecine Intensive Réanimation Avicennes, France
- Dr Nicolas Serck USI Cliniques Saint Pierre Ottignies