

Impact de la corticothérapie sur le pronostic des patients âgés hospitalisés pour COVID-19

Thèse sur article soutenue en juin 2022 – Valentine LIDOU RENAULT
Dirigée par Dr VALLET Hélène

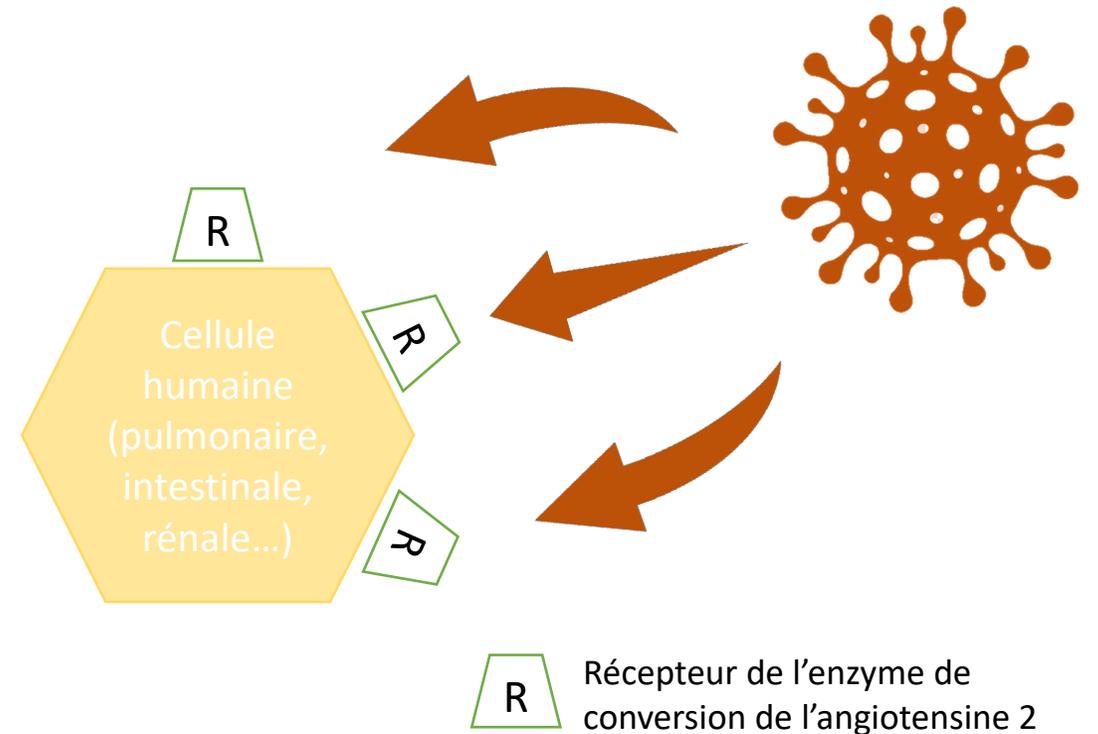


INTRODUCTION



L'infection à SARS-Cov2

- Présentations cliniques variées :
 - 80% de symptômes modérés
 - 20% hospitalisation
 - 5% unités de soins intensifs
- Mortalité intra-hospitalière : 15-20%
- Facteurs de risques
 - Cardiovasculaires
 - Insuffisance rénale chronique
 - Pathologies néoplasiques
 - L'âge





Spécificités de la population âgée

- Mortalité intra-hospitalière 3,5 fois plus élevée
 - 35% 70 -79 ans
 - 60% > 80 ans
 - Explications
 - Comorbidités
 - Immunosénescence : ↓ LT, ↑ LT mémoire, inflammation de bas grade
 - Fragilité
-



Physiopathologie

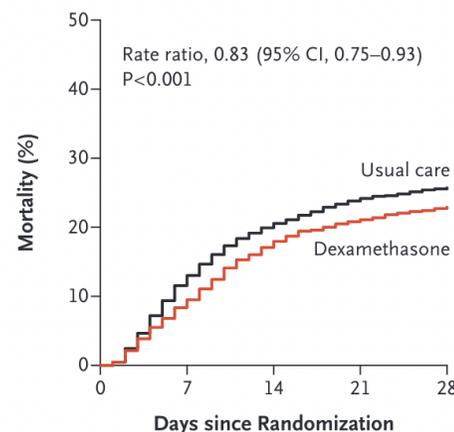
- Orage cytokinique : rôle central dans les formes sévères
 - Corticoïdes : fonction immunosuppressive et immunomodulatrice
 - Objectifs : diminution inflammation ≠ arrêt de la réplication virale
-

Glucocorticoïdes

- Essai thérapeutique dont découlent les recommandations
- Non extrapolables aux patients âgés
- Peu de données spécifiques aux personnes âgées

23.3% vs 26.2%

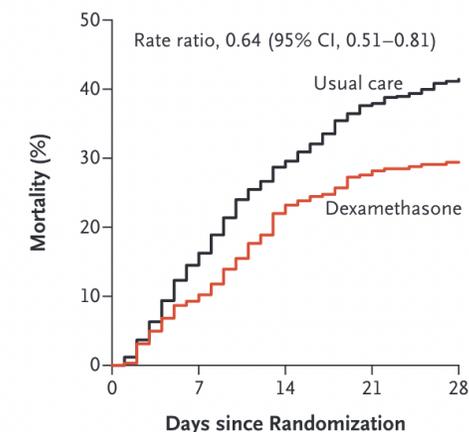
A All Participants (N=6425)



No. at Risk	0	7	14	21	28
Usual care	4321	3754	3427	3271	3205
Dexamethasone	2104	1903	1725	1659	1621

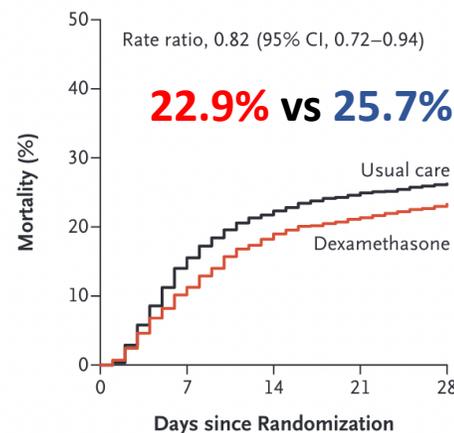
29.3% vs 41.4%

B Invasive Mechanical Ventilation (N=1007)



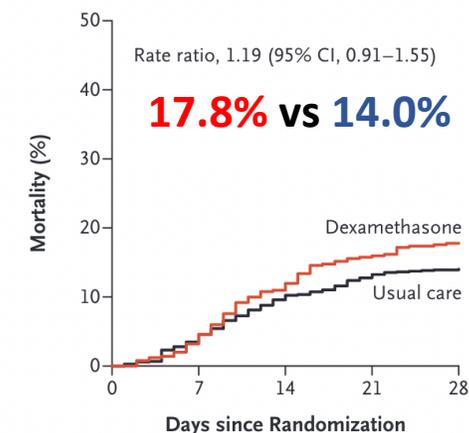
No. at Risk	0	7	14	21	28
Usual care	683	572	481	424	400
Dexamethasone	324	290	248	232	228

C Oxygen Only (N=3883)



No. at Risk	0	7	14	21	28
Usual care	2604	2195	2018	1950	1916
Dexamethasone	1279	1135	1036	1006	981

D No Oxygen Received (N=1535)



No. at Risk	0	7	14	21	28
Usual care	1034	987	928	897	889
Dexamethasone	501	478	441	421	412

Etude gériatrique

- Réduction significative de la mortalité
 - **68,2%** dans le groupe avec corticoïdes
 - **81,8%** dans le groupe sans corticoïdes

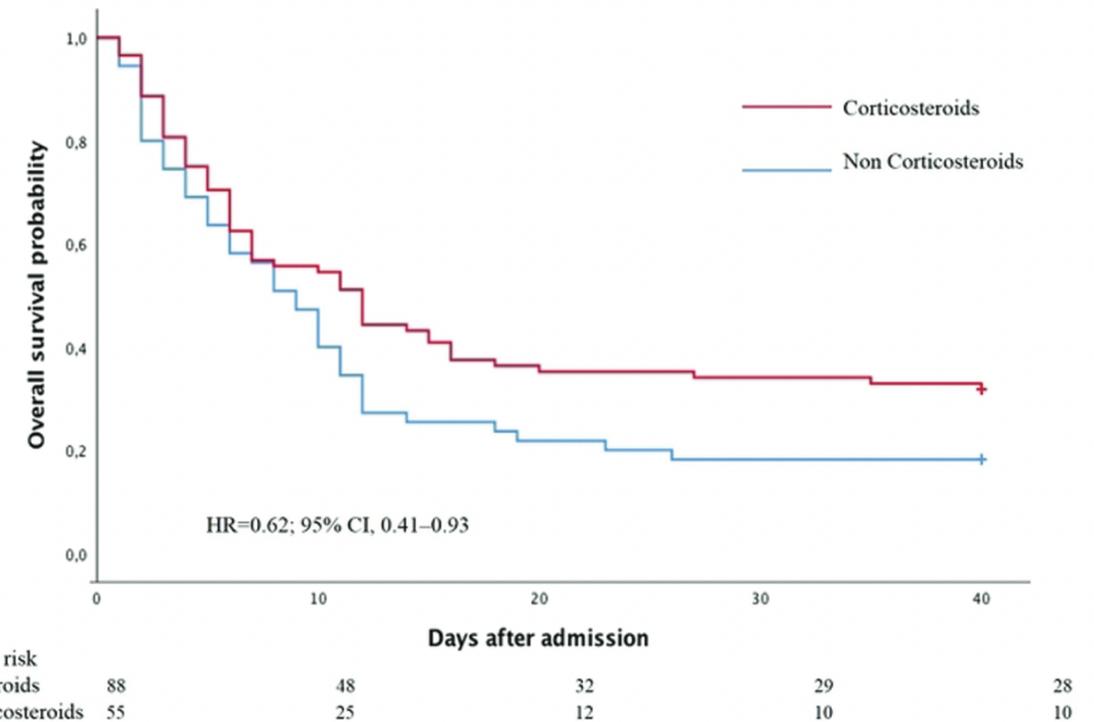


Figure 1. Kaplan–Meier curves for survival during hospitalization of older adults with critical COVID-19 who received corticosteroids and those who did not.



Objectif principal

- Comparer le taux de mortalité intra-hospitalière des patients âgés hospitalisés pour COVID-19 traités par corticoïdes par rapport aux patients non traités
-



METHODES





Méthodes

- Observationnelle, rétrospective, multicentrique (15 centres de l'APHP)
- Critères d'inclusions

Patients ≥ 70 ans hospitalisés consécutivement pour COVID-19

- Cohorte GERICOVID by Zerah et al (Mars-Avril 2020)
- Cohorte GERICOCO (Novembre 2020-Mai 2021)

- Exclus si refus
-



Méthodes

- Etude approuvée par le comité d'éthique de Sorbonne Université
 - Données collectées :
 - Données démographiques
 - Données cliniques
 - Données biologiques/d'imagerie
 - Statut à la fin de l'hospitalisation
 - Effets secondaires attribués à la corticothérapie
-



Méthodes

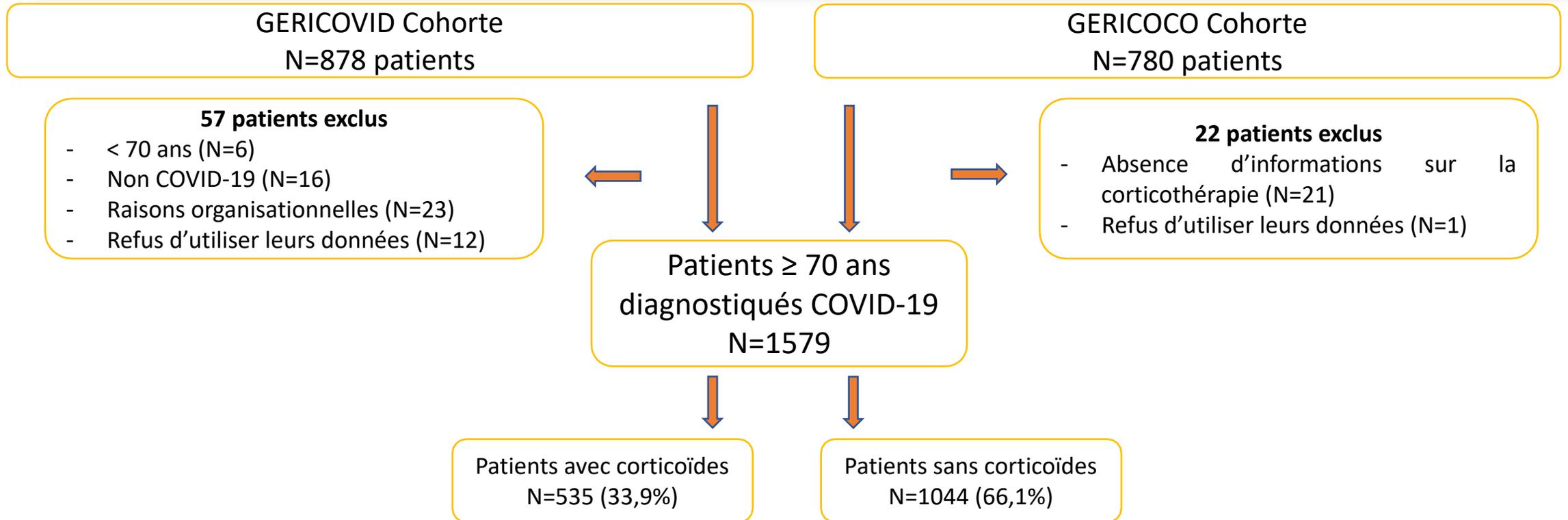
- Critère de jugement principal : mortalité intra-hospitalière
 - Critère de jugement secondaire : effets indésirables des corticoïdes
 - Analyse statistique : score de propension
 - Appariement des populations sur les caractéristiques du patients (comorbidités, autonomie, fragilité, âge, sexe)
 - Analyse multivariée
-



RESULTATS



Flow Chart



Caractéristiques de base de la cohorte non appariée avec et sans corticoïdes

Avant appariement N = 1579				
	Total N=1579	Sans corticoïdes N=1044 (66,1%)	Avec corticoïdes N=535 (33,9%)	Valeur p
Age (années), médiane (IQR)	86 (81-91)	86,4 (81-91)	85,2 (80-90)	<0,001
Sexe féminin	889 (56,3)	636 (60,9)	253 (47,3)	0,267
Index de Comorbidité de Charlson, médiane (IQR)	2,6 (1-4)	2,6 (1,4)	2,8 (1-4)	0,0081
ADL médian (IQR)	3,9 (2-6)	3,7 (2-6)	4,3 (3-6)	<0,001
CFS				<0,001
CFS 1-3 « fit »	355 (22,5)	195 (18,7)	160 (29,9)	
CFS 4 « vulnérable »	175 (11,2)	115 (11)	60 (11,2)	
CFS 5-9, « fragile »	1017 (64,4)	705 (67,5)	312 (58,3)	
Vit en EHPAD	336 (21,3)	266 (25,5)	70 (13,1)	<0,001

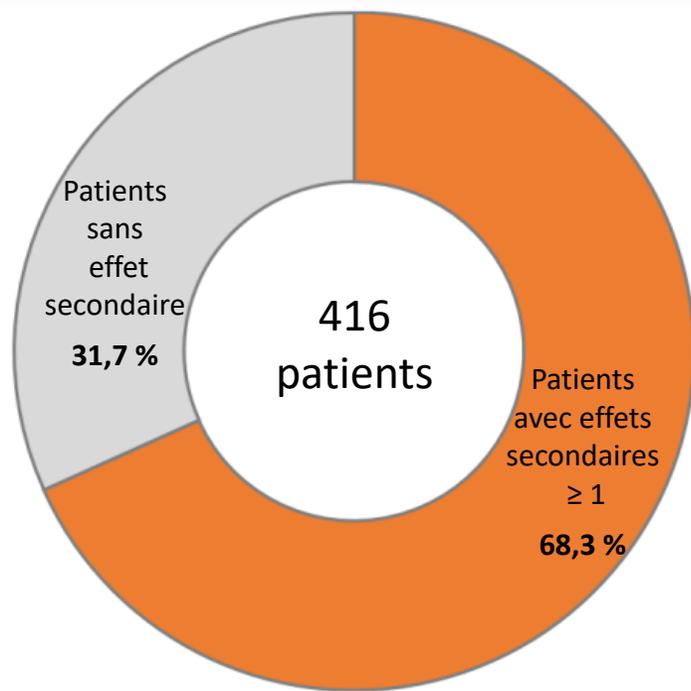
Caractéristiques de la population appariée avec et sans corticoïdes

	Total	Sans corticoïdes	Avec corticoïdes	p
	N=984	N=492 (50%)	N=492 (50%)	
Démence	425 (43,2)	228 (46,3)	197 (40)	0,0046
Leucémie/Lymphome	21 (2,1)	3 (0,6)	18 (3,7)	<0,001
T°C max (°C), médiane (IQR)	38,2 (37,7-39,0)	38,0 (37,6-38,9)	38,3 (37,8-39,0)	0,004
Fréquence Respiratoire/min, médiane (IQR)	30,7 (25-36)	28,1 (24-32)	33 (28-40)	<0,001
<90° en air ambiant	474 (48,2)	162 (32,9)	312 (63,4)	<0,001
qSOFA ≥ 2	153 (15,5)	57 (11,6)	96 (19,5)	<0,001
Taux min lymphocytes (G/L), médiane (IQR)	0,7 (0,4-0,9)	0,8 (0,5-1)	0,6 (0,3-0,8)	<0,001
CRP (mg/L), médiane (IQR)	132 (62-188)	115 (43-164)	149 (85-199)	<0,001
Durée de séjour (j), médiane (IQR)	12,3 (6-16)	10,9 (6-14)	13,7 (7-18)	<0,001
Décès	318 (32,3)	100 (20,3)	218 (44,3)	<0,001

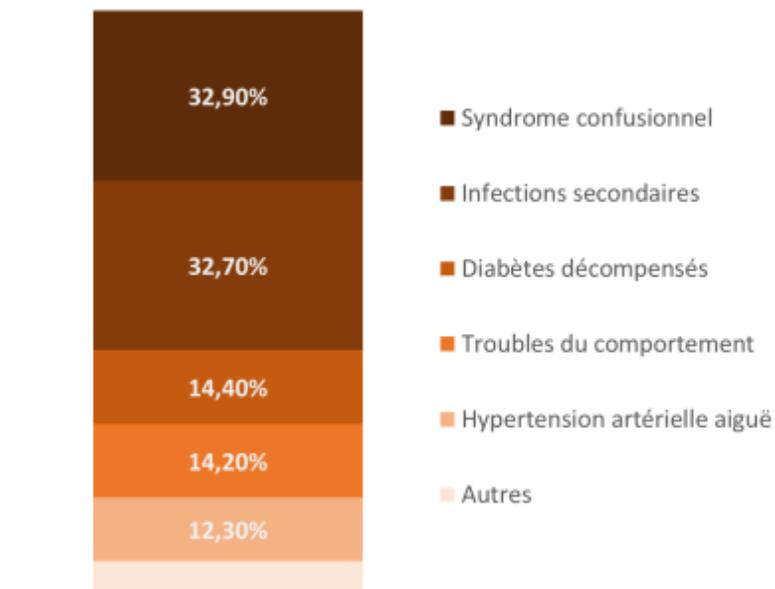
Analyse multivariée des facteurs associés à la mortalité hospitalière

Facteurs prédictifs	OR	IC 95%	Valeur p
Taux maximal de CRP (mg/L)	2,06	1,69-2,51	<0,001
Taux minimal de lymphocytes (G/L)	0,49	0,38-0,63	<0,001
ADL	0,85	0,75-0,95	<0,001
Désaturation < à 90% en AA (ref=non)	2,15	1,45-3,17	<0,001
Index de Comorbidités de Charlson	1,18	1,07-1,29	0,001
Utilisation de corticoïdes (ref=non)	2,61	1,63-4,20	0,001
Age	1,04	1,01-1,07	0,013
qSOFA ≥ 2	1,27	0,81-2,01	0,295
CFS (ref= Fit CFS 1-3)			
Vulnérable (CFS 4)	1,01	0,52-1,98	0,972
Fragile (CFS 5-9)	1,28	0,75-2,18	0,363

Effets secondaires des corticoïdes



Patients avec corticoïdes



Patients avec effets secondaires ≥ 1



DISCUSSION



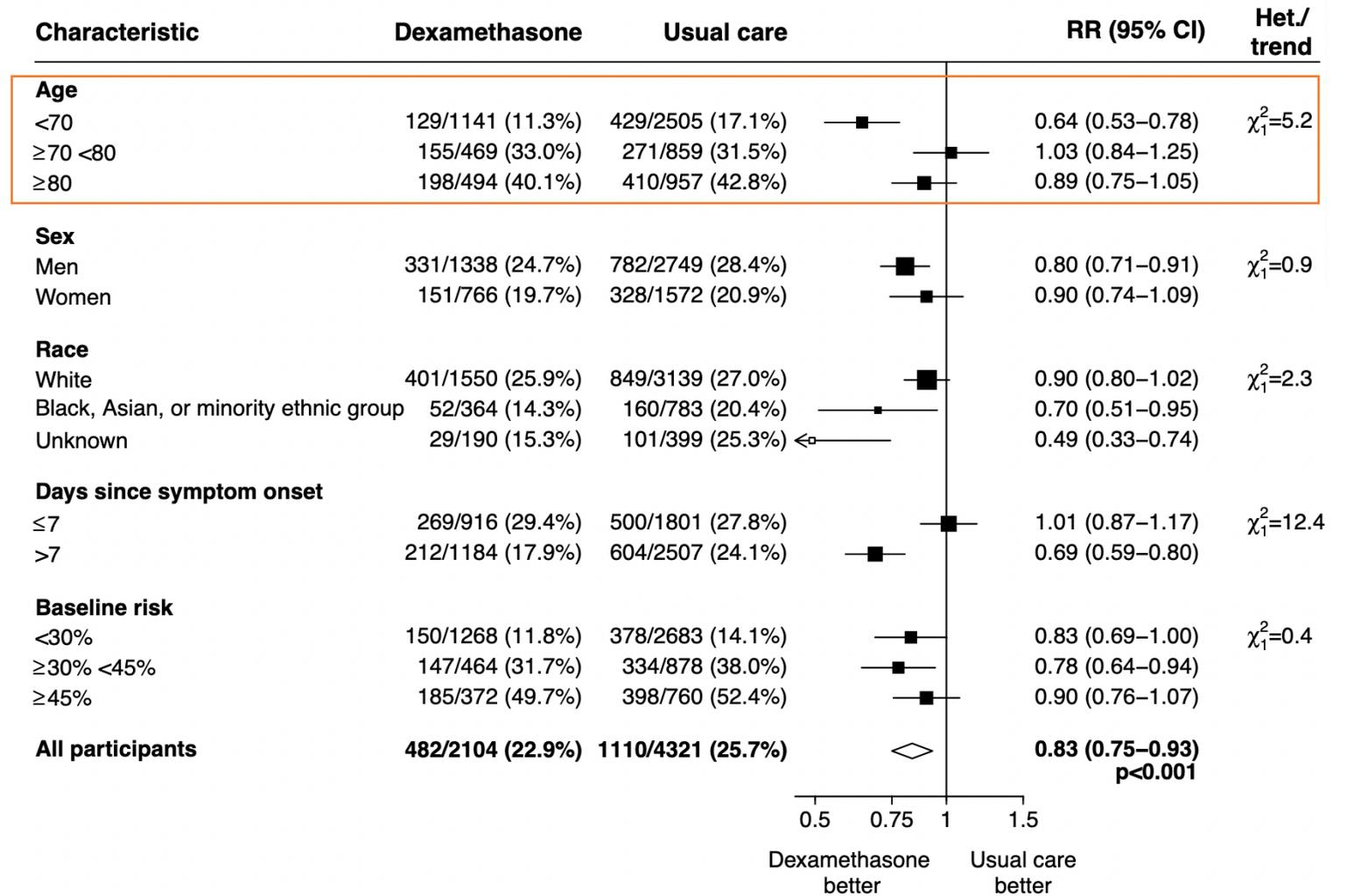


Discussion

- Mise en évidence d'une association indépendante entre mortalité et utilisation de la corticothérapie
 - Risque de décès 2,6 fois plus élevé dans le groupe corticoïdes
 - 68% d'effets secondaires recensés
 - Non discordant avec la littérature : études en sous groupes des essais randomisés non concluantes
-

RECOVERY

Figure S1: Effect of allocation to dexamethasone on 28-day mortality by other pre-specified baseline characteristics



REMAP-CAP

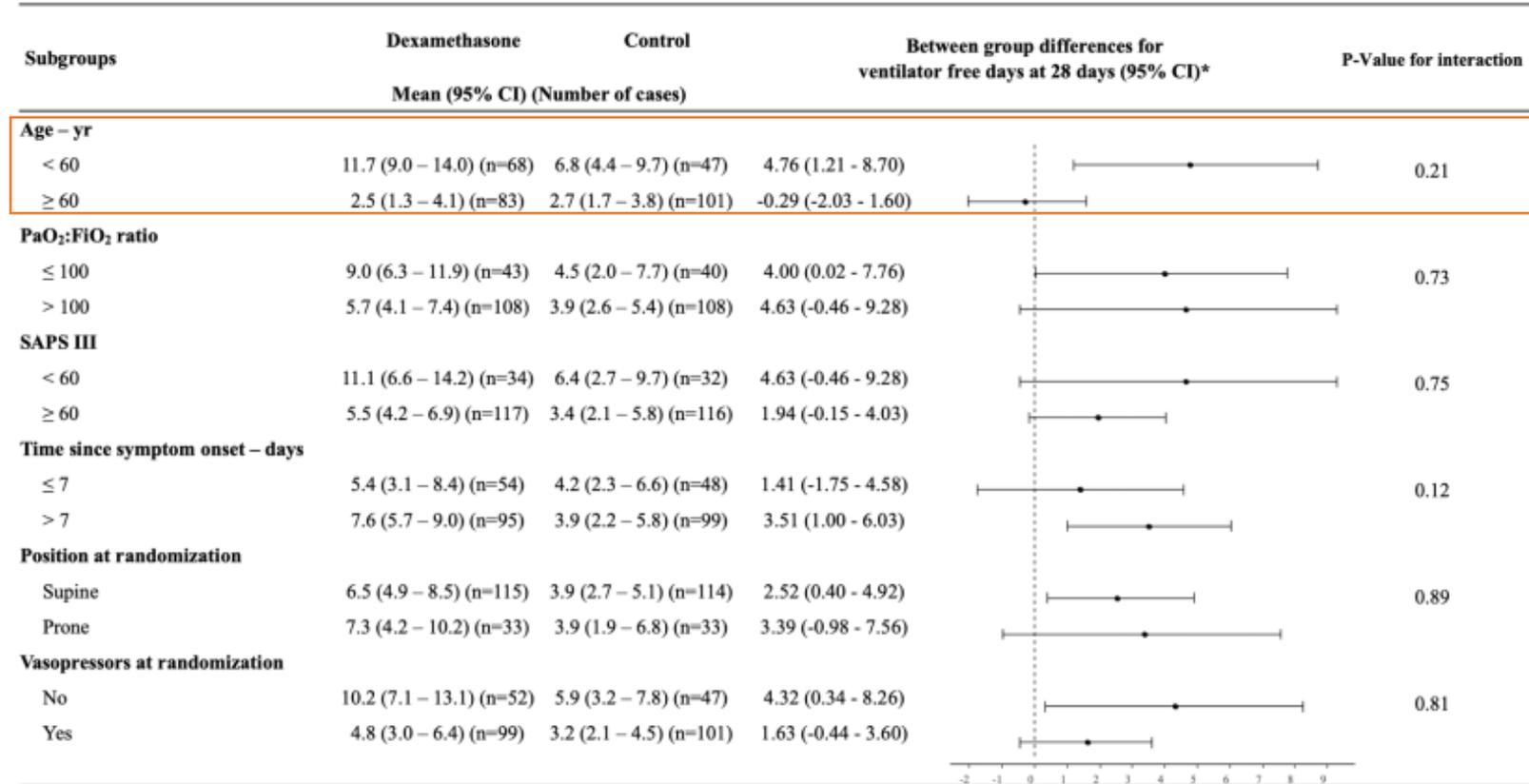
Table 3.5: Model-estimated Odds-Ratios for the **Mortality** endpoint (Model pooling the fixed duration steroid arms)

Odds-Ratio Parameter	Mean (SD)	Median	95% Credible Interval
Age ≤ 39	20.18 (15.37)	15.72	5.20 –60.56
Age 40 – 49	4.37 (1.99)	3.92	1.83 –9.48
Age 50 – 59	2.68 (0.79)	2.57	1.45 –4.56
Age 70 – 79	0.28 (0.08)	0.27	0.16 –0.46
Age ≥ 80	0.37 (0.20)	0.33	0.12 –0.88
Female	1.06 (0.26)	1.03	0.65 –1.64
Time Bucket 1	0.97 (0.12)	0.96	0.75 –1.21
Time Bucket 2	0.94 (0.24)	0.93	0.51 –1.45
Time Bucket 3	1.07 (0.35)	1.03	0.50 –1.87
Time Bucket 4	1.37 (0.58)	1.27	0.55 –2.79
Time Bucket 5	2.12 (1.45)	1.75	0.60 –5.72
Fixed duration hydrocortisone	1.08 (0.37)	1.03	0.53 –1.95
Shock dependant hydrocortisone	1.16 (0.40)	1.10	0.58 –2.11
Fixed duration hydrocortisone vs. Shock dependant hydrocortisone	0.98 (0.34)	0.93	0.48 –1.78

Note: For Age, Odds-Ratio is relative to the Age 60-90 category. Time bucket X is the Xth 2-week interval prior to the most recent month, and Odds-Ratios are relative to the most recent month.

CoDEX

Figure 2. Subgroup analysis



* Generalized additive models with zero-inflated beta-binomial distribution and interaction between groups and subgroups variables.

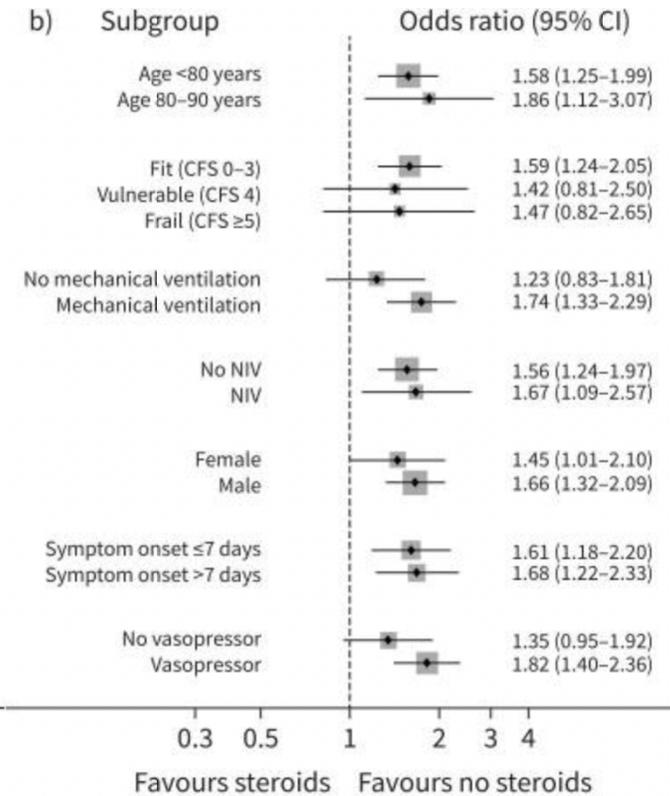
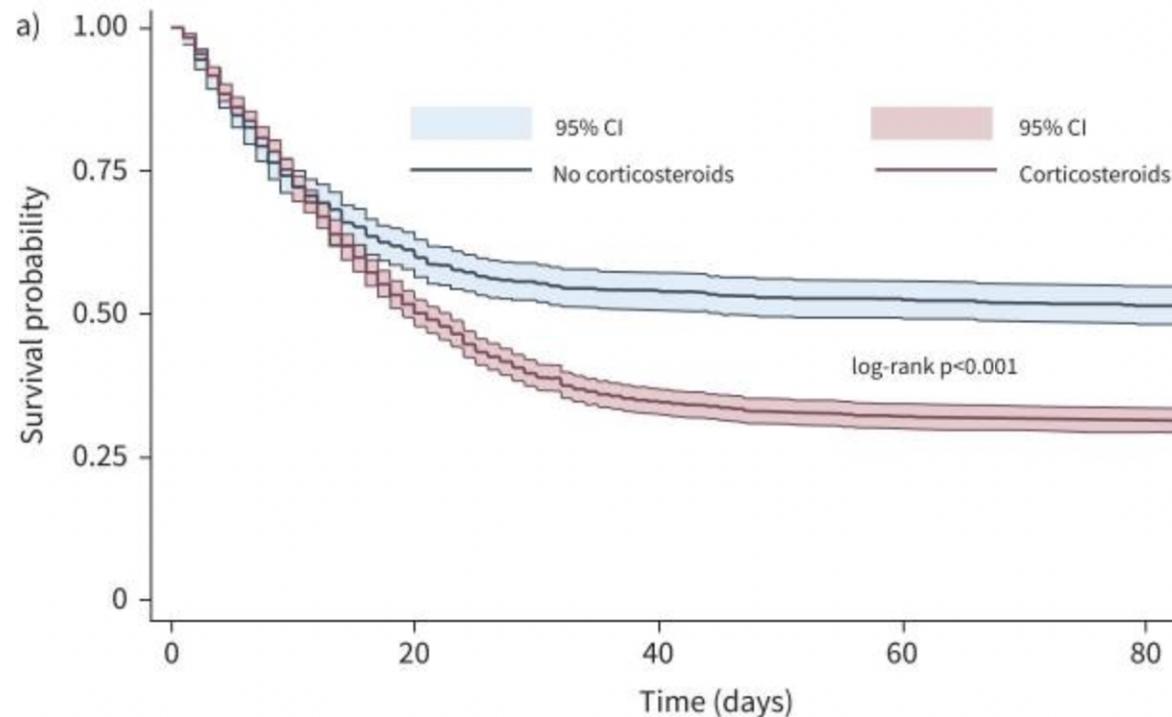
COVIP

Mortalité à 30 jours :

- **42%** dans le groupe sans corticoïdes
- **53%** dans le groupe corticoïdes

Mortalité à 3 mois :

- **49%** dans le groupe sans corticoïdes
- **69%** dans le groupe corticoïdes





Effets secondaires des corticoïdes

- > 2/3 des patients ont ≥ 1 effets indésirables attribués aux corticoïdes
 - Résultats des études principales
 - RECOVERY uniquement 4 recensés
 - CoDEX plus d'effets secondaires dans le groupe sans corticoïdes
 - REMAP-CAPE 2,6%
 - Effets secondaires non étudiés dans notre cohorte : risque à plus long terme (ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, sarcopénie)
-



Facteurs associés à la mortalité hospitalière

- La plupart sont identiques à ceux décrits dans la littérature
 - Taux maximal de CRP (mg/L)
 - Taux minimal de lymphocytes (G/L)
 - ADL
 - Désaturation < à 90% en AA
 - Index de Comorbidités de Charlson
 - Age
 - Deux facteurs pas associés significativement à la mortalité
 - q-SOFA ≥ 2
 - Fragilité
-

Limites/Forces de l'étude

Limites	Forces
<ul style="list-style-type: none">▪ Etude rétrospective observationnelle → Limité par score de propension▪ Cohortes de périodes différentes → Ajustement sur les périodes : non significatif	<ul style="list-style-type: none">▪ Administration homogène de la corticothérapie▪ Co-traitement par immunomodulateur faible▪ Peu de perte de données (<2%)

Conclusion

- Au sein de notre étude de patients âgés : risque de décès 2,6 fois plus important dans le groupe corticoïde
- Fréquence d'effets secondaires augmentées au sein de cette population
 - Balance bénéfique-risque / Dose minimale efficace
 - Identification des patients cibles
 - Prévention des effets indésirables
- Nécessité d'études randomisées



Remerciements

- Co-investigateurs des différents centres
- Co-auteurs de l'article

CORRECTED PROOF

Corticosteroid Therapy in COVID-19 Associated With In-hospital Mortality in Geriatric Patients: A Propensity Matched Cohort Study FREE

Valentine Lidou-Renault, MD, Edouard Baudouin, MD, Pauline Courtois-Amiot, MD, Celine Bianco, MD, H el ene Esnault, MD, Audrey Rouet, MD, Margaux Baque, MD, Charlotte Tomeo, MD, Antonio Rainone, MD, Sara Thietart, MD ... [Show more](#)

[Author Notes](#)

The Journals of Gerontology: Series A, glac084, <https://doi.org/10.1093/gerona/glac084>

Published: 08 April 2022 **Article history** ▼

Flow Chart

GERICOVID Cohorte
N = 878 patients

GERICOCO Cohorte
N = 780 patients

57 patients exclus

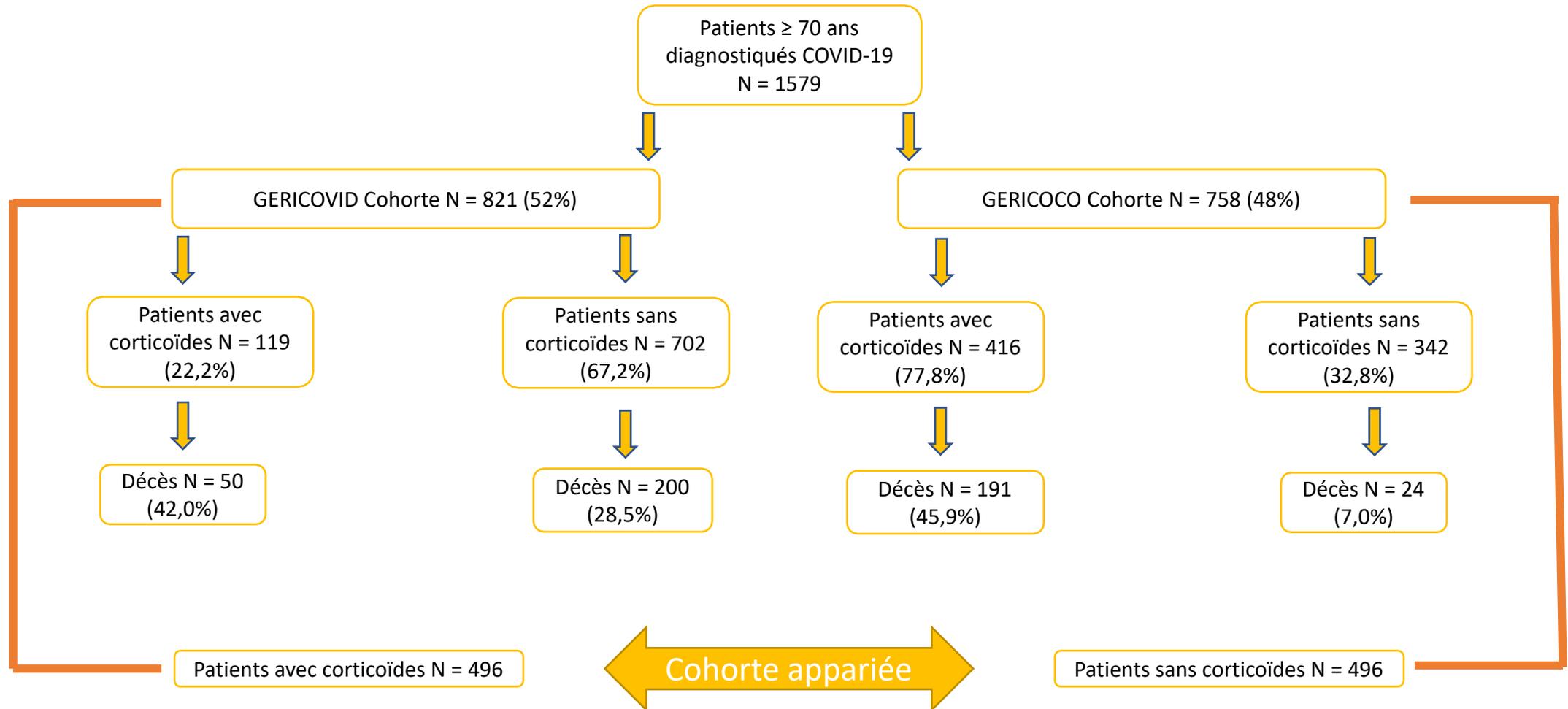
- < 70 ans (N=6)
- Non COVID-19 (N=16)
- Raisons organisationnelles (N=23)
- Refus d'utiliser leurs données (N=12)

22 patients exclus

- Absence d'informations sur la corticothérapie (N=21)
- Refus d'utiliser leurs données (N=1)

Patients \geq 70 ans
diagnostiqués COVID-19
N = 1579

Flow Chart





Effets secondaires études gériatriques

- Piniella-Ruiz et al : uniquement 6% d'infections secondaires mais administration systématique d'antibiotiques (C3G)
 - Gallay et al : effets secondaires 16,8% dans le groupe corticoïdes vs 6,4% dans le groupe sans
-



Corticoïdes utilisés

- 75% de DEXAMETHASONE
 - 10% de METHYLPREDNISOLONE
-



CODEX

JAMA | **Original Investigation** | **CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT**

Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 The CoDEX Randomized Clinical Trial

Bruno M. Tomazini, MD; Israel S. Maia, MD, MSc; Alexandre B. Cavalcanti, MD, PhD; Otavio Berwanger, MD, PhD; Regis G. Rosa, MD, PhD; Viviane C. Veiga, MD, PhD; Alvaro Avezum, MD, PhD; Renato D. Lopes, MD, PhD; Flavia R. Bueno, MSc; Maria Vitoria A. O. Silva; Franca P. Baldassare; Eduardo L. V. Costa, MD, PhD; Ricardo A. B. Moura, MD; Michele O. Honorato, MD; Andre N. Costa, MD, PhD; Lucas P. Damiani, MSc; Thiago Lisboa, MD, PhD; Letícia Kawano-Dourado, MD, PhD; Fernando G. Zampieri, MD, PhD; Guilherme B. Olivato, MD; Cassia Righy, MD, PhD; Cristina P. Amendola, MD; Roberta M. L. Roepke, MD; Daniela H. M. Freitas, MD; Daniel N. Forte, MD, PhD; Flávio G. R. Freitas, MD, PhD; Caio C. F. Fernandes, MD; Livia M. G. Melro, MD; Gedealvares F. S. Junior, MD; Douglas Costa Moraes; Stevin Zung, MD, PhD; Flávia R. Machado, MD, PhD; Luciano C. P. Azevedo, MD, PhD; for the COALITION COVID-19 Brazil III Investigators

CODEX

Effets indésirables à 28 jours	Groupe Dexaméthasone	Groupe contrôle
Infection (%)	21,8	29,0
Bactériémie (%)	7,9	10,8
Autres (%)	3,3	7,4



REMAP-CAP

JAMA | **Original Investigation** | **CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT**

Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19

The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial

The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators

Quelle dose ?

Original Investigation | Caring for the Critically Ill Patient

FREE

October 21, 2021

Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia

The COVID STEROID 2 Randomized Trial

The COVID STEROID 2 Trial Group

Article Information

JAMA. 2021;326(18):1807-1817. doi:10.1001/jama.2021.18295

Patients cibles potentiels

RESEARCH ARTICLE

High-dose corticosteroid pulse therapy increases the survival rate in COVID-19 patients at risk of hyper-inflammatory response

Miguel Ángel López Zúñiga^{1,2*}, Aida Moreno-Moral³, Ana Ocaña-Granados⁴, Francisco Andrés Padilla-Moreno⁵, Alba María Castillo-Fernández⁵, Dionisio Guillamón-Fernández⁶, Carolina Ramírez-Sánchez⁷, María Sanchez-Palop⁸, Justo Martínez-Colmenero^{2,5}, María Amparo Pimentel-Villar⁹, Sara Blázquez-Roselló¹⁰, José Juan Moreno-Sánchez⁵, María López-Vilchez⁵, Inmaculada Prior-Sánchez¹¹, Rosario Jódar-Moreno¹², Miguel Ángel López Ruz¹

1 Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain, **2** Grupo de investigación CTS 990: GEAPACECP, Universidad de Jaén, Jaén, Spain, **3** Independent Scholar, Cambridge, United Kingdom, **4** Allergy Service, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, Spain, **5** Internal Medicine Service, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, Spain, **6** Otorhinolaryngology Service, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain, **7** Pathological Anatomy Service, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain, **8** Pneumology Service Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, Spain, **9** Haematology Service, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, Spain, **10** Nephrology Service, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, Spain, **11** Endocrinology Service, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, Spain, **12** Otorhinolaryngology Service, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, Spain

These authors contributed equally to this work.

* miguelangeloopezuniga@gmail.com

- Marqueurs biologiques potentiellement utiles :
 - CRP > 100 mg/l
 - D-Dimères > 1000 ng/ml
 - ferritine > 500 ng/ml
 - IL- 6 > 60 mg/l
 - LDH > 300 U/L

Analyse multivariée des facteurs associés à la mortalité hospitalière

Décès			
Facteurs prédictifs	OR	IC 95%	Valeur p
qSOFA ≥ 2	1,27	0,81-2,01	0,295
CFS			
Fit (CFS 1-3)	Ref	Ref	
Vulnérable (CFS 4)	1,01	0,52-1,98	0,972
Fragile (CFS 5-9)	1,28	0,75-2,18	0,363