



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Délirium postopératoire, COVID-19 et analyses bayésiennes

Samuel Chosidow, Elodie Gaultier, Jean-Denis Moyer, Stéphanie Sigaut, pour l'équipe *Le Masque et la Plume*

Disponible sur internet le :
15 mai 2022

AP-HP Nord, hôpital Beaujon, DMU Parabol, département d'anesthésie-réanimation,
Paris, France

Correspondance :

Stéphanie Sigaut, Hôpital Beaujon, département d'anesthésie-réanimation, 100,
boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy, France.
stephanie.sigaut@aphp.fr

Anesthésie : publications récentes sur le délirium postopératoire

Le délirium postopératoire (DPO), ou syndrome confusionnel postopératoire, est un syndrome clinique caractérisé par l'apparition aiguë d'une dysfonction cognitive avec trouble de l'attention, dans les 7 jours suivant une intervention chirurgicale [1]. Il s'agit de la complication postopératoire la plus fréquente chez le patient âgé, avec une incidence moyenne de 20 % chez les plus de 60 ans après chirurgie majeure [2], mais qui peut atteindre 40 % dans une population très à risque comme chez les patients opérés pour fracture du col fémoral [3]. À cette forte incidence s'ajoutent de lourdes conséquences. En effet, la survenue d'un épisode de DPO est associée à une augmentation de la durée de séjour, au déclin cognitif, à une perte d'autonomie et, in fine, à une augmentation de la mortalité [4]. Il convient donc de considérer et prendre en charge cette pathologie pour ce qu'elle est, c'est-à-dire une défaillance aiguë d'un organe vital ! Dans ce cadre-là, les anesthésistes-réanimateurs ont donc un rôle majeur à jouer, aussi bien dans la prévention que dans le traitement des épisodes de DPO. Cette thématique ayant fait l'objet de plusieurs publications importantes ces derniers mois, l'équipe *Le Masque et la Plume* vous propose de revenir en détail sur trois d'entre elles.

Anesthésie générale ou rachianesthésie ?

Publié en janvier 2022 dans *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*, l'essai randomisé, ouvert et multicentrique RAGA [5] avait comme objectif principal d'évaluer l'effet de la rachianesthésie comparée à l'anesthésie générale sur l'incidence du délirium postopératoire après chirurgie pour fracture de l'extrémité supérieur du fémur. Cette problématique a déjà été abordée maintes fois dans la littérature : une revue systématique de 2018 [6], ayant inclus 104 études,

avait conclu à l'absence de preuve pour une influence du type d'anesthésie sur l'incidence du DPO, mais soulignait le manque de puissance et de rigueur méthodologique de ces études.

Dans l'étude RAGA, ce sont 950 patients âgés d'au moins 65 ans devant bénéficier d'une chirurgie pour fracture de l'extrémité supérieure du fémur dans neuf hôpitaux universitaires chinois, qui ont été inclus entre octobre 2014 et septembre 2018.

Quatre cent soixante-seize patients ont été randomisés dans le groupe anesthésie locorégionale (ALR) (rachianesthésie (RA), anesthésie péridurale (APD), ou rachi-péri combinée (RPC), sans sédation) et 474 dans le groupe anesthésie générale (AG) (intraveineuse, inhalée ou combinaison des deux). Dans les deux groupes, la réalisation de blocs périphériques était conseillée et l'utilisation de la kétamine ou de benzodiazépines était interdite. Les critères de non-inclusion étaient le polytraumatisme ou la présence d'une autre fracture, la contre-indication à l'une ou l'autre des techniques et l'antécédent d'hyperthermie maligne. Les patients pouvaient ou non présenter une démence préexistante. La randomisation était stratifiée sur l'âge (plus ou moins de 80 ans), l'antécédent de démence, la présence de délirium préopératoire et le centre.

Le critère de jugement principal était l'incidence du délirium postopératoire, mesuré quotidiennement sur 7 jours postopératoires, par un investigateur aveugle du groupe et utilisant la *Confusion Assessment Method* (CAM), échelle validée et très souvent utilisée pour l'évaluation de la confusion, que ce soit en clinique ou en recherche. Les critères de jugement secondaires étaient la sévérité, la durée et le sous-type de délirium (hyper-ou hypo-actif ou mixte), le score de douleur le plus élevé sur les 7 jours postopératoires, la durée d'hospitalisation, la mortalité à j30 et la survenue de complications.

Dans le groupe ALR, 31 patients ont été exclus secondairement pour déviation au protocole (21 ont eu des benzodiazépines, 10 ont eu une AG). La majorité des patients de ce groupe (73 %) a bénéficié d'une RPC, 20 % d'une RA et 6 % d'une APD. Dans le groupe AG, 36 patients ont été exclus secondairement pour déviation au protocole (9 ont reçu des benzodiazépines, 27 ont eu une ALR seule). Soixante-neuf pour cent ont bénéficié d'une intubation trachéale et 31 % d'un masque laryngé.

Les caractéristiques démographiques étaient comparables dans les deux groupes (âge médian 77 ans, majoritairement des femmes, ASA II, MMSE médian 20). Concernant les données intraopératoires, on note une incidence de l'hypotension artérielle 2,5 fois plus importante dans le groupe AG (78 % vs. 32 %).

Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative pour le critère de jugement principal : l'incidence du DPO était de 6,2 % (29 patients) dans le groupe ALR, et de 5,1 % (24 patients) dans le groupe AG (différence relative de 1,1 % [IC 95 % -1,7-3,8 %] ; risque relatif 1,2 [IC 95 % 0,7-2,0] ; $p = 0,57$).

Le nombre d'épisodes, la sévérité ou le type de DPO n'étaient pas différents entre les deux groupes, de même que le pire

score de douleur postopératoire (médiane à 0 dans les deux groupes), la durée d'hospitalisation (7 jours) et la mortalité à j30 (1,7 % dans le groupe ALR vs. 0,9 % dans le groupe AG).

En conclusion, dans cette population à l'incidence de DPO très faible, par rapport à celle habituellement observée chez ces patients à risque (plus de 65 ans, fracture de l'extrémité supérieure du fémur), réaliser la chirurgie sous ALR périmédullaire sans sédation ne réduit pas l'incidence du DPO comparé à l'AG. Cette incidence faible, d'une part, entraîne un manque de puissance, car elle est inférieure à celle prévue dans le calcul d'effectif et, d'autre part, limite la validité externe des résultats, car elle est inférieure à celle observée dans nos hôpitaux.

Monitoring de la profondeur de l'anesthésie et incidence du DPO

L'étude d'Evered et al., publiée en août 2021, dans *The British Journal of Anaesthesia* (BJA) [7], est une étude ancillaire de l'étude BALANCED [8]. Elle s'intéresse à l'incidence du DPO en fonction de la profondeur de l'anesthésie générale monitorée par BIS chez des patients à risque de DPO. En effet, le monitoring de la profondeur de l'anesthésie en peropératoire pourrait diminuer l'incidence du DPO, mais ce sujet reste débattu dans la littérature avec l'essai randomisé ENGAGES publié dans le JAMA en 2019, qui était négatif [9].

Dans cet essai prospectif, contrôlé, randomisé et multicentrique (8 centres hospitaliers dans 4 pays), les critères d'inclusion étaient un âge supérieur à 60 ans, un score ASA 3 ou 4, une intervention chirurgicale de plus de 2 heures avec une durée d'hospitalisation prévue de plus de 2 jours. Les chirurgies ne permettant pas la mise en place d'un capteur de BIS, l'utilisation de kétamine IVSE à un débit supérieur à 25 mg/h, de protoxyde d'azote, de propofol en entretien des sédations, le fait d'être non joignable à 1 an ainsi que la présence d'un délirium préopératoire étaient des critères d'exclusion.

Deux niveaux de BIS étaient comparés : un groupe BIS = 35 considéré comme « sédation profonde » et un groupe BIS = 50, considéré comme « sédation légère ». L'objectif principal de l'étude était de montrer qu'une sédation à objectif de BIS à 50 diminuait l'incidence de 10 % du DPO par rapport à une sédation à objectif de BIS à 35. Le DPO a été évalué deux fois par jour durant les cinq premiers jours postopératoires, selon l'échelle 3D CAM ou l'échelle CAM ICU, lorsque le patient était en unité de soins intensifs. Les critères de jugements secondaires comprenaient : le nombre d'épisodes de délirium/patient, le score MMSE à la sortie, la variation du score MMSE entre l'entrée en hospitalisation et la sortie du patient, le score AMTS (Abbreviated Mental Test Score, un test cognitif rapide pour évaluer la possibilité de démence) à j30 et à 1 an.

Au total, 547 patients ont été randomisés entre 2014 et 2017, 278 dans le groupe BIS 35 et 269 dans le groupe BIS 50. Seize patients ont été exclus dans le groupe BIS 35 et 16 patients dans

le groupe BIS 50, lié à la présence d'un délirium préopératoire ou l'absence d'évaluation de délirium préopératoire.

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients étaient comparables entre les deux groupes. L'âge médian était de 70 ans, 98 % étaient des patients ASA 3 et 2 % des patients ASA 4. Les chirurgies concernées étaient principalement des chirurgies digestives (73 % dans le groupe BIS 50 et 70 % dans le groupe BIS 35), dans un contexte carcinologique (70 % dans le groupe BIS 50 et 65 % dans le groupe BIS 35) et en chirurgie programmée (98,8 % groupe BIS 50 et 99 % dans le groupe BIS 35). Le principal centre recruteur était la Chine, dans 75 % des cas. L'entretien des sédations était effectué par des gaz halogénés dans la totalité des cas.

En analyse en ITT, l'incidence du DPO dans le groupe BIS 35 était de 28 % contre 19 % dans le groupe BIS 50, OR 0,58 (IC 95 % : 0,38-0,88), $p = 0,010$. Des résultats similaires ont été retrouvés en analyse en per-protocole, avec une exclusion du patient du groupe d'origine lorsque le BIS variait de plus de 5 points par rapport à la valeur cible. Le DPO survenait principalement dans les 48 premières heures postopératoires. Concernant les critères de jugement secondaires, le nombre d'épisodes de délirium par patient était plus faible dans le groupe BIS 50 *versus* BIS 35, 0,45 *vs.* 0,77 respectivement, OR -0,32 (IC 95 % -0,45 à -0,15), $p < 0,001$. Il n'existait pas de différence concernant le score AMTS entre les deux groupes à j30 ; en revanche, un score AMTS à 1 an < 6 , témoin de troubles cognitifs, était plus fréquemment retrouvé dans le groupe BIS 35 par rapport au groupe BIS 50 (20 % *vs.* 9 % respectivement, $p < 0,001$).

On peut, cependant, soulever plusieurs limites à cette étude : d'une part, un nombre plus important de patients dans le groupe BIS 35 a reçu du midazolam en per-opératoire, à savoir 51 % des patients du groupe BIS 35 *versus* 36 % dans le groupe BIS 50, $p < 0,001$. Deuxièmement, la gestion hémodynamique des patients en per-opératoire reste floue. En effet, le seuil de PAM pour chaque patient était fixé par l'anesthésiste en charge de celui-ci, sans en connaître précisément les objectifs fixés par celui-ci. On observe également que l'utilisation de catécholamines était plus fréquente dans le groupe BIS 35 *versus* BIS 50, mais sans information sur la dose administrée en per-opératoire. Pour finir, aucune donnée n'est disponible concernant la gestion postopératoire des patients, concernant le type d'analgésie utilisé ou encore le type d'unité de prise en charge du patient.

En conclusion, une anesthésie avec objectif de BIS 50 *versus* 35 chez des patients ASA 3-4 en chirurgie majeure permet de diminuer l'incidence du DPO. Ces résultats nécessitent d'être confirmés par de futures études devant l'influence possible de plusieurs facteurs confondants.

Et les deux à la fois ?

Pour finir, intéressons-nous à l'essai SHARP, publié dans *Anesthesiology* en décembre 2021 [10]. Il s'agit d'une étude

monocentrique (John Hopkins, Baltimore USA) dans laquelle ont été inclus, entre septembre 2015 et mai 2019, des patients de plus de 65 ans opérés d'une arthroscopie lombaire prévue pour durer moins de 3 heures (en excluant les patients présentant une démence ou un MMSE < 24). À noter que le critère d'inclusion « âge » a changé en cours d'étude, la barre étant à 70 ans initialement.

Ces patients ont été randomisés en deux groupes :

- rachianesthésie + sédation au propofol avec objectif de BIS entre 60 et 70 ;
- anesthésie générale avec induction propofol ou étomidate, puis entretien par halogéné, avec BIS en place et données enregistrées pour analyses, mais moniteur caché donc l'équipe d'anesthésie était en aveugle.

Les auteurs parlent d'un « pack » pour réduire l'exposition des patients aux agents de l'anesthésie qui, selon leur hypothèse, permettrait de diminuer l'incidence du DPO, critère de jugement principal de l'étude mesuré quotidiennement via la CAM par un investigateur aveugle du groupe sur les trois premiers jours postopératoires. Ce critère de jugement principal a d'ailleurs changé (encore !) entre le premier enregistrement sur clinicaltrials.gov et la publication de l'article. Comme pour la modification des critères d'inclusion, les auteurs le signalent dans la partie matériel et méthode, et le justifient par un souci de contrôle qualité sur le critère de jugement initialement choisi, qui devait être mesuré après la sortie du patient. Les critères de jugement secondaires étaient la durée et la sévérité du délirium. Le calcul d'effectif a lui aussi été revu en cours d'étude, car l'incidence réelle du DPO s'est avérée plus faible que celle attendue, le nombre de patients à inclure est donc passé de 190 à 218.

Finalement, 111 patients ont été inclus dans le groupe « RA + sédation guidée par le BIS » et 108 dans le groupe « AG non guidée par le BIS ». Sept patients randomisés dans le groupe RA sont passés en AG, car le niveau de la RA n'était pas suffisant pour permettre l'intervention chirurgicale. Deux patients randomisés dans le groupe AG ont retiré leur consentement et un a bénéficié d'une RA.

Ces patients avaient un âge médian de 72 ans, étaient majoritairement des femmes et présentaient un MMSE médian à 29. La durée médiane des interventions était de 128 minutes, le nombre médian de niveaux de l'arthroscopie était 3, les pertes sanguines estimées médianes étaient de 300 mL. Sans surprise, les valeurs de BIS étaient plus hautes dans le groupe « RA + sédation guidée par le BIS » que dans le groupe « AG non guidée par le BIS » : 62 [interquartile range, 53-70] *vs.* 45 [interquartile range, 41-50] ; $p < 0,001$. La durée passée avec un BIS < 40 était aussi significativement plus courte dans le groupe RA + sédation : 3 min [interquartile range, 0-22] *vs.* 68 min [interquartile range, 22-102] ; $p < 0,001$.

Concernant le critère de jugement principal, en intention de traiter, il n'a pas été retrouvé de différence d'incidence du DPO

entre les deux groupes : 25,2 % [28 sur 111] dans le groupe « RA + sédation guidée par le BIS » et 18,9 % [20 sur 106] ; $p = 0,259$ dans le groupe « AG non guidée par le BIS », soit une différence absolue de 6,4 % (IC 95 %, -4,6-17,4 %), et un risque relatif de 1,22 (IC 95 %, 0,85-1,76). Les critères de jugement secondaires étaient eux aussi non significativement différents.

Parmi les analyses de sous-groupes réalisées, il a été mis en évidence significativement moins de DPO dans le groupe « RA + sédation » pour les patients ayant un MMSE < 27 (17,7 % [3 sur 17] vs. 43,5 % [10 sur 23]), alors que l'inverse était retrouvé chez les patients avec un MMSE > 27 (26,6 % [25 sur 94] vs. 12,1 % [10 sur 83]). De plus, chez les patients ayant reçu de la morphine intrathécale (possible dans les deux groupes), l'incidence du DPO était plus haute dans le groupe « RA + sédation » (32,5 % [25 sur 77] vs. 17,5 % [10 sur 57]), alors que l'inverse était observé chez les patients n'ayant pas eu de morphine intrathécale (8,8 % [3 sur 34] vs. 20,4 % [10 sur 49]). En conclusion, une stratégie anesthésique, visant à épargner les agents de l'anesthésie en utilisant une RA avec une sédation guidée par le BIS, ne permet pas de diminuer l'incidence du DPO comparée à une anesthésie générale sans monitoring de la profondeur de l'anesthésie, dans ce contexte de chirurgie réglée du rachis lombaire. Néanmoins, dans le sous-groupe des patients avec altération des fonctions cognitives, cette stratégie aurait peut-être un intérêt, à confirmer dans une étude spécifiquement et rigoureusement dédiée.

L'analyse de la littérature récente sur le DPO nous montre donc que plus qu'une technique en particulier, c'est une anesthésie réalisée dans les règles de l'art, en suivant les bonnes pratiques, qui permet de prévenir la survenue de DPO chez les patients les plus à risque. Des pistes de prévention par des moyens pharmacologiques sont aussi en cours d'exploration, avec notamment la mélatonine qui est actuellement testée dans un essai randomisé contrôlé français [11]. En attendant les résultats, les médecins anesthésistes-réanimateurs de terrain doivent dès maintenant s'emparer de cette problématique pour en faire un objectif quotidien d'amélioration de la prise en charge des patients à risque, car le DPO ne doit pas rester uniquement un sujet de protocole de recherche !

Réanimation : dexaméthasone à 12 vs. 6 mg dans les insuffisances respiratoires aiguës COVID-19 : l'occasion d'un rappel méthodologique sur les analyses bayésiennes

Les formes graves d'insuffisance respiratoire aiguë à COVID-19 sont caractérisées par une réaction inflammatoire sévère, et plusieurs études se sont intéressées à la place des molécules anti-inflammatoires dans cette indication. L'essai RECOVERY [12] a montré une baisse de la mortalité chez les patients COVID-19 sous oxygénothérapie traités par 10 jours de dexaméthasone à 6 mg/j. Les experts de plusieurs sociétés savantes françaises

ont par la suite formalisé une recommandation d'utiliser la dexaméthasone à cette posologie chez les patients COVID-19 présentant une infection sévère [13]. L'essai COVID STERIOD 2 a récemment exploré l'utilisation d'une dose majorée de dexaméthasone, à 12 mg/j en comparaison de la posologie habituelle de 6 mg/j, pendant une durée de 10 jours. Les résultats de cet essai ont été publiés dans deux articles : le premier, dans le JAMA, présentait les résultats de l'analyse fréquentiste [14] (correspondant à l'approche « classique »), le second, publié dans *Intensive Care Medicine*, présentait les résultats d'une analyse bayésienne prévue a priori [15].

L'objectif de cette partie est de réaliser un bref rappel méthodologique concernant les analyses bayésiennes en utilisant les résultats de cet essai selon les deux analyses, et ce, afin de l'illustrer.

Analyse fréquentiste de l'essai COVID STERIOD 2

L'essai COVID STERIOD 2 était un essai contrôlé, randomisé, en double aveugle, réalisé dans 26 hôpitaux de quatre pays (Danemark, Inde, Suède et Suisse). Il étudiait deux posologies de dexaméthasone : 6 mg et 12 mg, pour une durée de 10 jours. Les patients inclus présentaient une infection à SARS-CoV-2, avaient plus de 18 ans, et recevaient : (1) au moins 10 litres/min d'O₂ (quel que soit le mode de délivrance) ; ou (2) de la ventilation non invasive ou de la CPAP ; ou (3) étaient intubés. Le critère de jugement principal était le nombre de jours en vie sans support de réanimation (sans ventilation invasive ni vasopresseurs ni épuration extrarénale) à j28. Parmi les critères de jugement secondaires figuraient la mortalité à j28 ainsi que le nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable grave. Pour l'analyse du critère de jugement principal, 491 patients étaient dans le groupe 12 mg/j et 480 étaient dans le groupe 6 mg/j. À j28, le nombre de jours médian sans support de réanimation était de 22,0 jours (IQR 6,0-28,0 jours) dans le groupe 12 mg/j vs. 20,5 jours (IQR 4,0-28,0 jours) dans le groupe 6 mg/j, avec une différence moyenne ajustée à 1,3 jours [IC 95 %, 0-2,6 jours] qui n'étaient pas statistiquement significative ($p = 0,07$). Il n'existait pas de différence de mortalité à j28 : 27,1 % dans le groupe 12 mg/j (133/491 patients) et 32,3 % (155/480 patients) dans le groupe 6 mg/j, le risque relatif ajusté était de 0,86 [IC 99 % 0,68-1,08] ($p = 0,10$). Il n'y avait pas de différence entre les groupes sur le nombre de patients ayant présenté des effets indésirables graves.

Les auteurs ont conclu que la dexaméthasone à 12 mg/j n'augmentait pas de manière statistiquement significative le nombre de jours sans support de réanimation à j28, mais soulignaient que l'essai manquait potentiellement de la puissance statistique (capacité à mettre en évidence une différence si elle existe vraiment) nécessaire à identifier une différence.

L'analyse bayésienne

La méthode d'analyse statistique dite « fréquentiste », présentée ci-dessus, est la plus fréquemment employée et la plus familière de nos lecteurs. Elle permet d'obtenir des résultats en termes de *p-values* et d'intervalles de confiance à 95 % afin de répondre à une hypothèse statistique formulée a priori. Cette méthode d'analyse expose au risque de dichotomisation des résultats (significatif vs. non significatif) ainsi qu'à des biais de publication [16]. Depuis 2018 et la ré-analyse bayésienne de l'essai EOLIA (ECMO veino-veineuse dans le SDRA sévère) [17], plusieurs essais ont été ré-analysés selon une méthode dite bayésienne et certains essais cliniques présentent maintenant uniquement des analyses bayésiennes [18]. Cependant, l'interprétation peut sembler complexe, bien qu'elle soit en réalité assez proche du raisonnement clinique médical habituel. Nous faisons ici un bref rappel, pour une revue plus détaillée, vous pouvez lire une revue méthodologique publiée récemment par Van de Schoot et al. [19].

Les analyses bayésiennes rapportent les résultats sous la forme de probabilités d'obtenir un effet d'un traitement (par exemple, la probabilité que le traitement diminue la mortalité de 5 % ou de 10 %), en intégrant les données de l'étude tout en les pondérant grâce aux données de la littérature préexistantes. Pour réaliser une analyse bayésienne, plusieurs paramètres représentés sous forme de distributions de probabilité sont définis : le *prior* (probabilité a priori), la vraisemblance et le *posterior* (probabilité a posteriori).

Le *prior* correspond à la probabilité supposée de l'effet du traitement, avant l'étude. Ce *prior* repose sur des données expérimentales, des données cliniques provenant d'études antérieures, mais aussi des avis d'experts. En d'autres mots, il permet d'intégrer à l'analyse l'intensité avec laquelle le chercheur (avec les données de la littérature) et le clinicien (avec son expertise clinique) croient en l'intervention qui est évaluée. Plusieurs *priors* sont systématiquement définis : certains reposent ainsi sur les données de la littérature, les autres sur des probabilités arbitraires plus ou moins optimistes concernant l'effet du traitement (figure 1A). Le plus souvent, on utilise des *priors* peu ou non informatifs, ce qui permet de limiter l'influence du *prior* sur le *posterior* et donc d'éviter d'influencer de manière majeure les résultats.

La vraisemblance correspond à la probabilité d'observer les données de l'étude en fonction de chaque valeur possible du paramètre étudié : elle résume les données acquises par l'essai clinique.

Enfin, on utilise un modèle bayésien pour obtenir le *posterior*, qui correspond à la probabilité de l'effet du traitement, en fonction des données du *prior* et des données de l'étude (la vraisemblance) (figure 1B).

Les analyses bayésiennes ont comme différence de présenter les résultats sans dichotomisation, ce qui peut rendre plus

intuitive l'interprétation pour les cliniciens. Par ailleurs, dans les analyses fréquentistes, les données de la littérature sont en général confrontées aux données de l'étude dans le paragraphe Discussion ; dans les analyses bayésiennes, ces données de la littérature peuvent être intégrées directement dans l'analyse statistique sous la forme de *priors*.

Ce schéma de *prior*, vraisemblance et *posterior* correspond à celui utilisé lors de la réalisation d'un test diagnostique : avant de réaliser un test, il existe une probabilité pré-test (équivalent du *prior*), puis la probabilité d'obtenir le résultat du test qui dépend de sa sensibilité et de sa spécificité (équivalent de la vraisemblance) et, enfin, la probabilité post-test, c'est-à-dire les valeurs prédictives positive et négative (équivalent du *posterior*) [20].

Si cette méthode peut paraître étonnante, car modifiant a priori les résultats d'une étude sur les croyances de ceux qui la réalisent, elle est pourtant très proche de notre approche clinique quotidienne. Ainsi, face à un patient fébrile et qui a une toux purulente, je suspecte fortement une pneumopathie bactérienne. Si je réalise une radiographie du thorax et qu'elle ne montre pas de foyer, alors il est possible que je prescrive quand même un antibiotique : je le fais, car je crois fortement à mon diagnostic (j'ai un *prior* très en faveur de l'existence de mon diagnostic).

Analyse bayésienne de l'essai COVID STEROID 2

L'analyse bayésienne de l'essai COVID STEROID 2 permet ainsi d'illustrer notre propos. Dans ce travail, les auteurs utilisent les mêmes données individuelles et les mêmes critères de jugements que dans l'analyse fréquentiste : seule la méthodologie statistique change. Les auteurs ont choisi différents *priors* : l'analyse principale a utilisé un *prior* peu informatif, (avec peu d'influence par rapport aux données de l'étude dans la constitution du *posterior*). Les analyses de sensibilité utilisaient un *prior* sceptique, c'est-à-dire qui va diminuer l'effet du traitement dans la constitution du *posterior*. Aucun *prior* reposant sur la littérature n'a été établi, compte tenu de l'absence de données.

Concernant le critère de jugement principal analysé avec le *prior* peu informatif, la différence moyenne de jours sans assistance à j28 était de 1,3 jours (intervalle de crédibilité -0,3 à 2,9 jours), ce qui correspondait à une probabilité d'obtenir un bénéfice quel qu'il soit avec la dexaméthasone 12 mg/j de 94,2 %. La probabilité d'obtenir un bénéfice cliniquement significatif, défini comme le fait d'avoir ≥ 1 jour en plus sans assistance, était de 63,9 %. La probabilité d'avoir un effet délétère cliniquement significatif avec la dexaméthasone 12 mg/j était de 0,3 % sur le critère de jugement principal. Lorsque l'on s'intéresse à l'effet de la dexaméthasone sur la mortalité à j28 en utilisant le *prior* peu informatif, les probabilités d'obtenir un bénéfice, quel qu'il soit, ou un bénéfice cliniquement significatif (diminution du risque absolu ≥ 2 %) sont respectivement de 94,8 % et 80,7 %. A

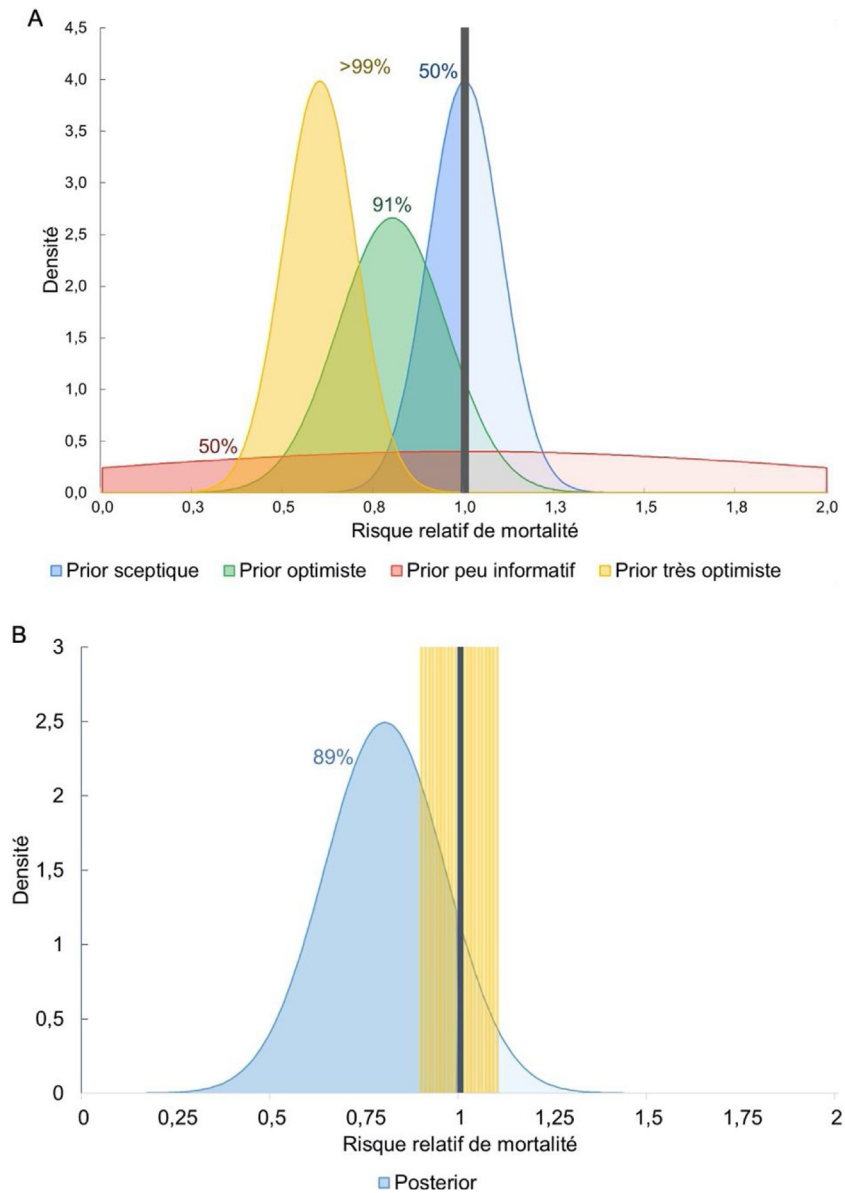


FIGURE 1

Exemples de priors (A) et de posterior (B) de l'effet d'un traitement sur le risque relatif de mortalité

A. Dans une analyse bayésienne, plusieurs priors sont étudiés afin de correspondre aux différentes croyances de la communauté clinique sur le sujet étudié. Le pourcentage indiqué pour chaque prior correspond à l'aire sous la courbe située à gauche de la ligne verticale. Il indique la probabilité que le paramètre étudié (ici le risque relatif) soit inférieur à 1. La largeur de chaque distribution (la variance) représente le niveau de certitude de l'effet du traitement

B. Dans cet exemple, le posterior est en faveur d'un effet favorable du traitement, avec une probabilité de 89 % d'un effet positif (aire sous la courbe à gauche du trait vertical indiquant un risque relatif à 1). L'aire sous la courbe à gauche de la bande jaune correspond à la probabilité d'obtenir une réduction du risque relatif cliniquement significative, c'est-à-dire, dans cet exemple, un risque relatif inférieur à 0,9 (ici la probabilité est de 73 %). Inversement, la probabilité d'obtenir une augmentation du risque relatif cliniquement significative correspond à l'aire sous la courbe à droite des bandes jaunes (ici la probabilité est de 3 %)

contrario, la probabilité d'avoir un effet délétère avec la dexaméthasone était de 0,9 %. Les résultats obtenus en utilisant des priors sceptiques (contre l'effet de la dexaméthasone) étaient globalement équivalents à ces résultats.

Ainsi, s'il n'existait pas de différence statistiquement significative au cours de l'analyse fréquentiste entre les effets de la dexaméthasone à 12 mg/j et 6 mg/j, l'analyse bayésienne (prévue a priori) a permis d'interpréter d'une autre manière



les données acquises au cours de l'étude. En effet, elle identifie une forte probabilité de bénéfice de la dexaméthasone à 12 mg/j, et une faible probabilité d'effet délétère. Une des limites de cet essai est le faible nombre de patients (10 %) traités par antagonistes des récepteurs de l'IL-6 : il n'est donc pas possible de conclure sur les effets de la majoration de la posologie de dexaméthasone chez ces patients. Plusieurs essais comparant différentes posologies de corticoïdes chez les patients COVID-19 sont en cours ou en attente de publication, et seront inclus dans une méta-analyse prospective [21]. Si l'analyse bayésienne permet d'obtenir une nouvelle analyse et une nouvelle présentation des études randomisées, l'absence de valeur de p peut rendre difficile la conclusion, voire favoriser l'interprétation en fonction de certaines convictions. Ainsi, il faudra à l'avenir définir comment positionner cette nouvelle

méthodologie vis-à-vis des études préexistantes pour l'intégrer de manière rigoureuse aux futures recommandations [22].

Remerciements : L'équipe d'*Anesthésie & Réanimation* : Marc-Olivier Fischer, Jean-Yves Lefrant.
L'équipe de la SFAR : Hélène Beloeil, Jean-Michel Constantin, Pierre Albaladejo, Frédéric Le Saché.
L'équipe *Le Masque et la Plume* : Cyril Quemeneur, Arthur James, Guillaume Savary (Pitié-Salpêtrière, Paris) ; Stéphanie Sigaut, Bénédicte Grigoresco, Jean-Denis Moyer (Beaujon, Clichy) ; Mylène Defaye (Haut Lévêque, Bordeaux) ; Clément Monet (Saint Eloi, Montpellier) ; Elie Kantor (Bichat, Paris) ; Fanny Bounes (Rangueil, Toulouse) ; Emmanuel Pardo (Saint-Antoine, Paris) ; Charles de Roquetaillade (Lariboisière, Paris) ; Vincent Balech (Clinique Pasteur, Toulouse).

Déclaration de liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery – 2018. *Anesthesiology* 2018;129:872-9. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000002334>.
- [2] Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, Jacobsohn E, Vlisides PE, Pryor KO, et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet* 2017;390:267-75. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31467-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31467-8).
- [3] Marcantonio E, Ta T, Duthie E, Resnick NM. Delirium severity and psychomotor types: their relationship with outcomes after hip fracture repair. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:850-7. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50210.x>.
- [4] Krogseth M, Watne LO, Juliebø V, Skovlund E, Engedal K, Frihagen F, et al. Delirium is a risk factor for further cognitive decline in cognitively impaired hip fracture patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;64:38-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2015.12.004>.
- [5] Li T, Li J, Yuan L, Wu J, Jiang C, Daniels J, et al. Effect of regional vs. general anesthesia on incidence of postoperative delirium in older patients undergoing hip fracture surgery: the RAGA randomized trial. *JAMA* 2022;327:50-8. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.22647>.
- [6] Patel V, Champagneria R, Dretzke J, Yeung J. Effect of regional versus general anaesthesia on postoperative delirium in elderly patients undergoing surgery for hip fracture: a systematic review. *BMJ Open* 2018;8:e020757. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020757>.
- [7] Evered LA, Chan MTV, Han R, Chu MHM, Cheng BP, Scott DA, et al. Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial. *Br J Anaesth* 2021;127:704-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2021.07.021>.
- [8] Short TG, Campbell D, Frampton C, Chan MTV, Myles PS, Corcoran TB, et al. Anaesthetic depth and complications after major surgery: an international, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:1907-14. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32315-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32315-3).
- [9] Wildes TS, Mickle AM, Ben Abdallah A, Maybrier HR, Oberhaus J, Budelier TP, et al. Effect of electroencephalography-guided anesthetic administration on postoperative delirium among older adults undergoing major surgery: the ENGAGES randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:473. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.22005>.
- [10] Brown CH, Edwards C, Lin C, Jones EL, Yanek LR, Esmaili M, et al. Spinal anesthesia with targeted sedation based on bispectral index values compared with general anesthesia with masked bispectral index values to reduce delirium: the SHARP randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2021;135:992-1003. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000004015>.
- [11] Sigaut S, Couffignal C, Esposito-Farèse M, Degos V, Mollieux S, Boddart J, et al. Melatonin for prevention of postoperative delirium after lower limb fracture surgery in elderly patients (DELIRLESS): study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021;11:e053908. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053908>.
- [12] The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- [13] SRLF-SFAR -GFRUP-SPLIF-SPLF-SFMU. Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients infectés à SARS-CoV2. Version 5 du 07/11/2020 n.d.
- [14] Russell L, Uhre KR, Lindgaard ALS, Degn JF, Wetterslev M, et al. The COVID STEROID 2 Trial Group. 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. *JAMA* 2021;326:1807. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.18295>.
- [15] Granholm A, Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Cronhjort M, Wahlin RR, et al. Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial. *Intensive Care Med* 2022;48:45-55. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-021-06573-1>.
- [16] Wijeyesundera DN, Austin PC, Hux JE, Beattie WS, Laupacis A. Bayesian statistical inference enhances the interpretation of contemporary randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 2009;62:13e5-21e5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.07.006>.
- [17] Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijeyesundera DN, Fan E, Jüni P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post hoc Bayesian analysis of a randomized clinical

- trial. JAMA 2018;320:2251. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.14276>.
- [18] The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. N Engl J Med 2021;384:1491-502. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>.
- [19] van de Schoot R, Depaoli S, King R, Kramer B, Märtens K, Tadesse MG, et al. Bayesian statistics and modelling. Nat Rev Methods Primers 2021;1:1. <http://dx.doi.org/10.1038/s43586-020-00001-2>.
- [20] Louis TA. Introduction to Bayesian methods II: fundamental concepts. Clin Trials 2005;2:291-4. <http://dx.doi.org/10.1191/1740774505cn099oa>.
- [21] Granholm A. Higher vs. standard doses of dexamethasone in patients with COVID-19 and hypoxia: a prospective meta-analysis; 2021. <http://dx.doi.org/10.17605/OSF.IO/FR55V>.
- [22] Kruschke JK. Bayesian analysis reporting guidelines. Nat Hum Behav 2021;5:1282-91. <http://dx.doi.org/10.1038/s41562-021-01177-7>.