

Le Masque et la plume

Revue de presse N°52
Format Hebdomadaire du Samedi



Drs Cyril Quemeneur, Arthur James, Guillaume Savary DAR Pitié-Salpêtrière
Drs Emmanuel Weiss, Stéphanie Sigaut, Bénédicte Grigoresco, Jean-Denis Moyer DAR Beaujon
Dr Mylene Defaye, CHU de Bordeaux SAR SUD
Dr Clément Monet, CHU Montpellier
Dr Florence Julien-Marsollier, DAR Hôpital Robert Debré

Point épidémiologique au 01/10/2020

France

COVID-19 - France

577 505[Ⓢ]
(+ 13 970)
cas confirmés

32 019[Ⓢ]
(+ 63)
cumul des décès

Données hospitalières

6 652[Ⓢ]
(+ 62)
hospitalisations

626[Ⓢ]
(- 24)
nouveaux patients hospitalisés

97 271[Ⓢ]
(+ 474)
retours à domicile

1 265[Ⓢ]
(+ 27)
en réanimation

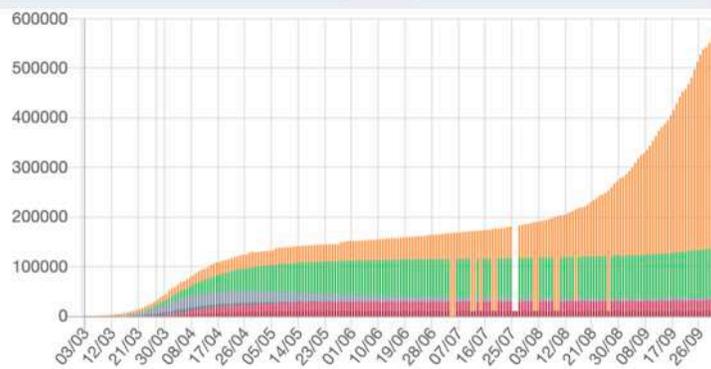
142[Ⓢ]
(+ 7)
nouveaux patients en réanimation

21 327[Ⓢ]
(+ 63)
décès à l'hôpital

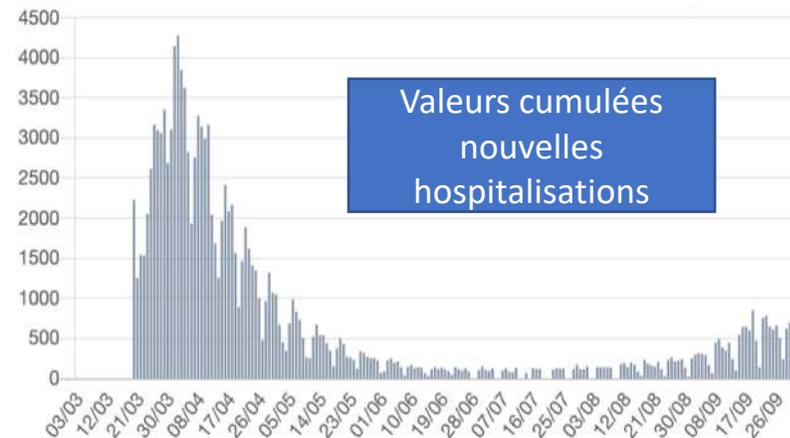
Données EHPAD et EMS

45 090[Ⓢ]
cas confirmés en EHPAD et EMS

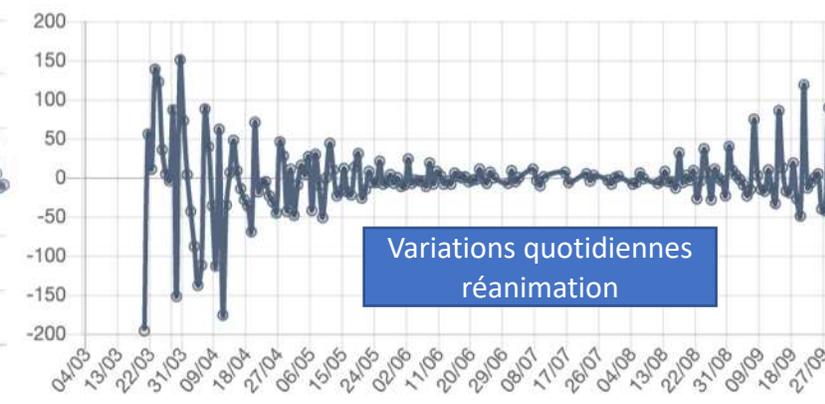
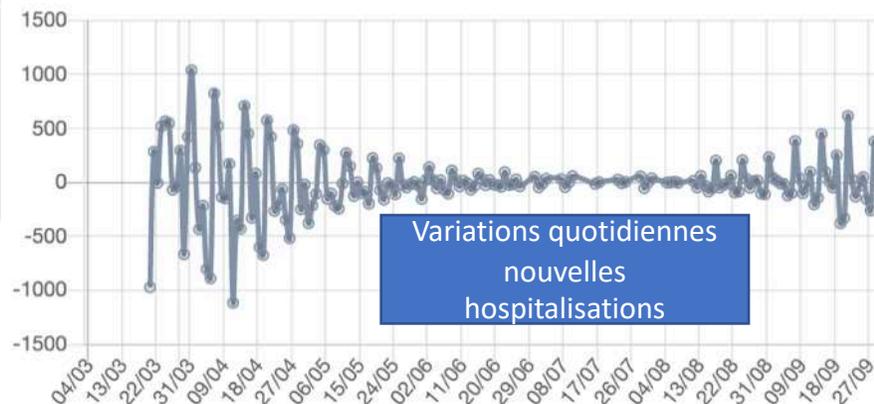
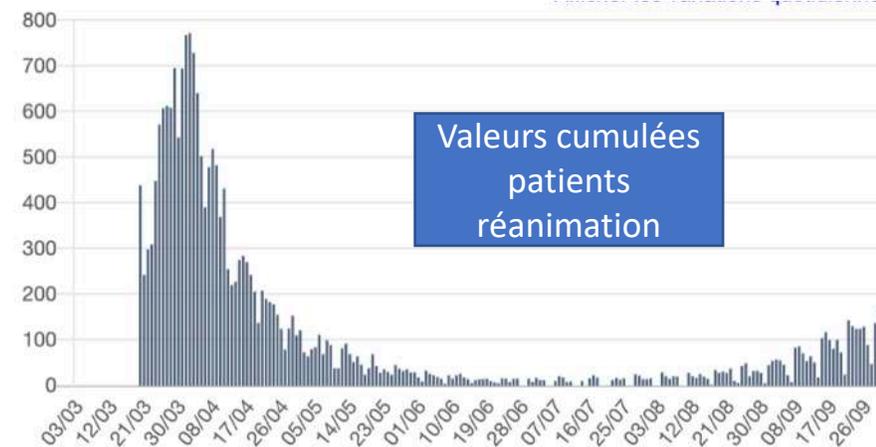
10 692[Ⓢ]
décès en EHPAD et EMS



Hospitalisation

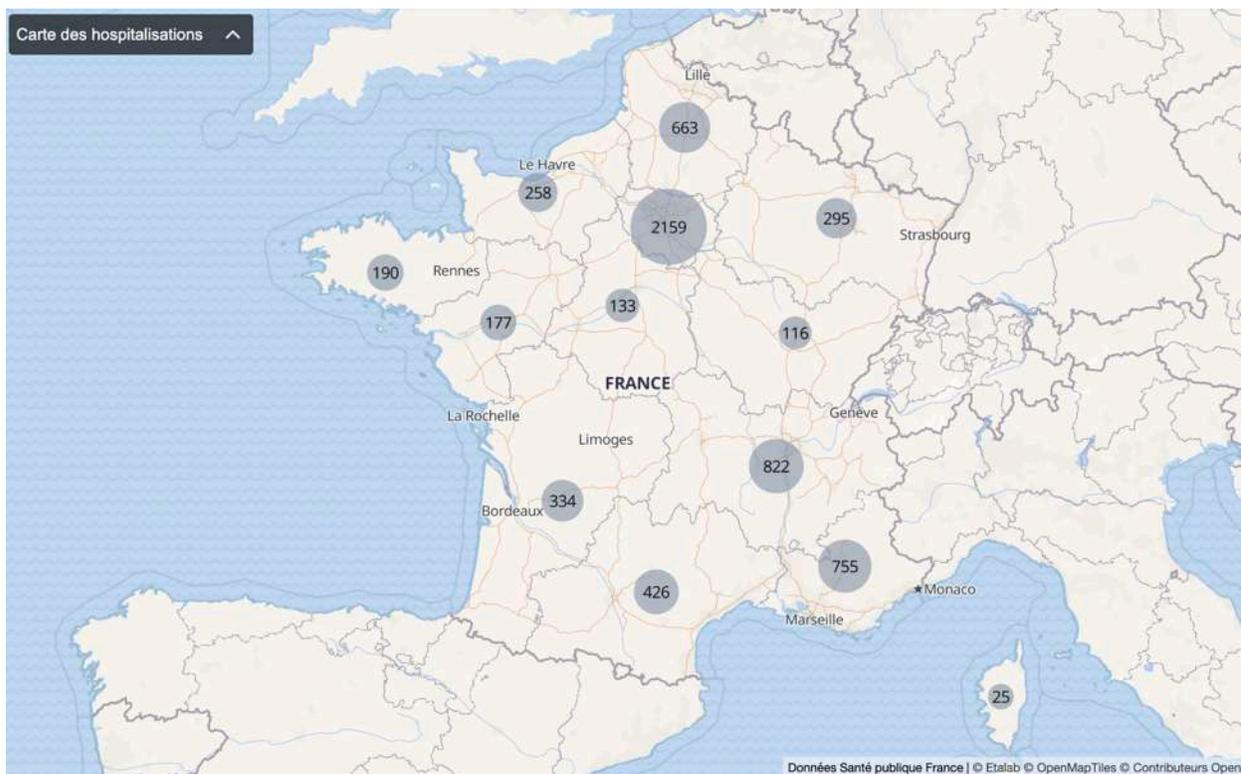


Réanimation

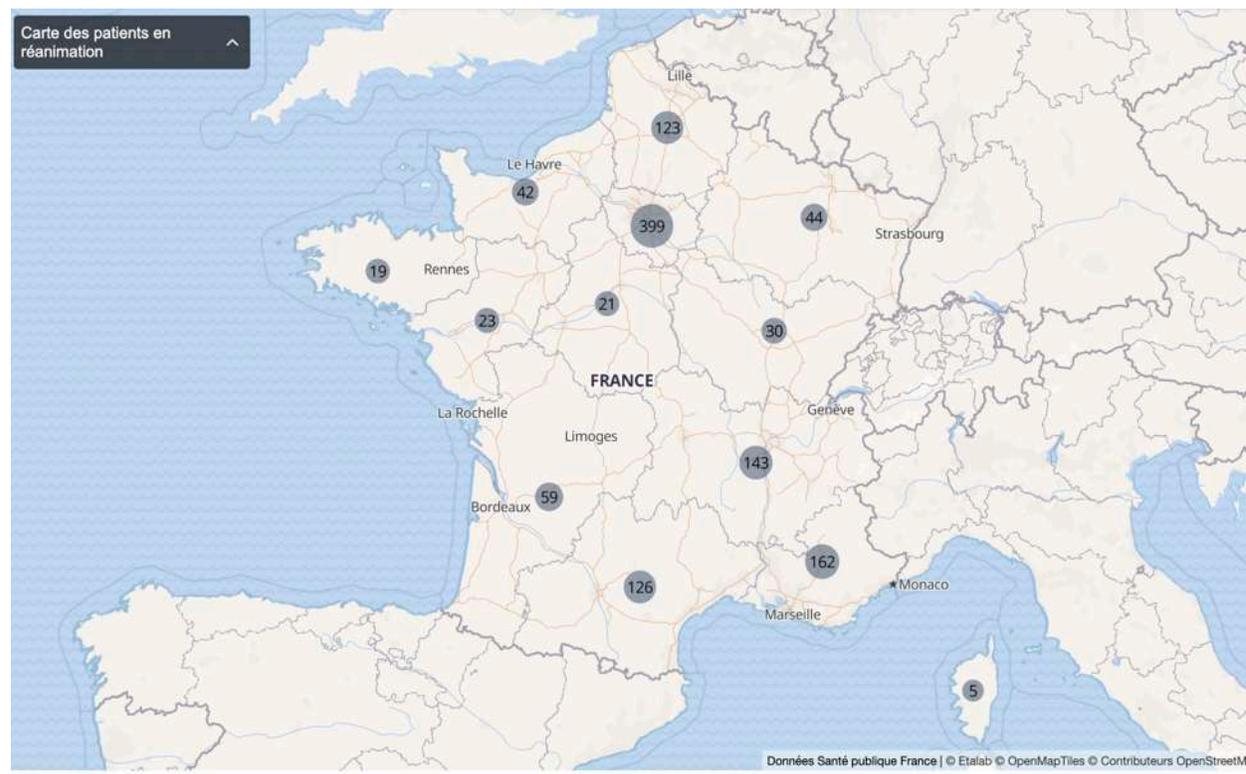


Point épidémiologique

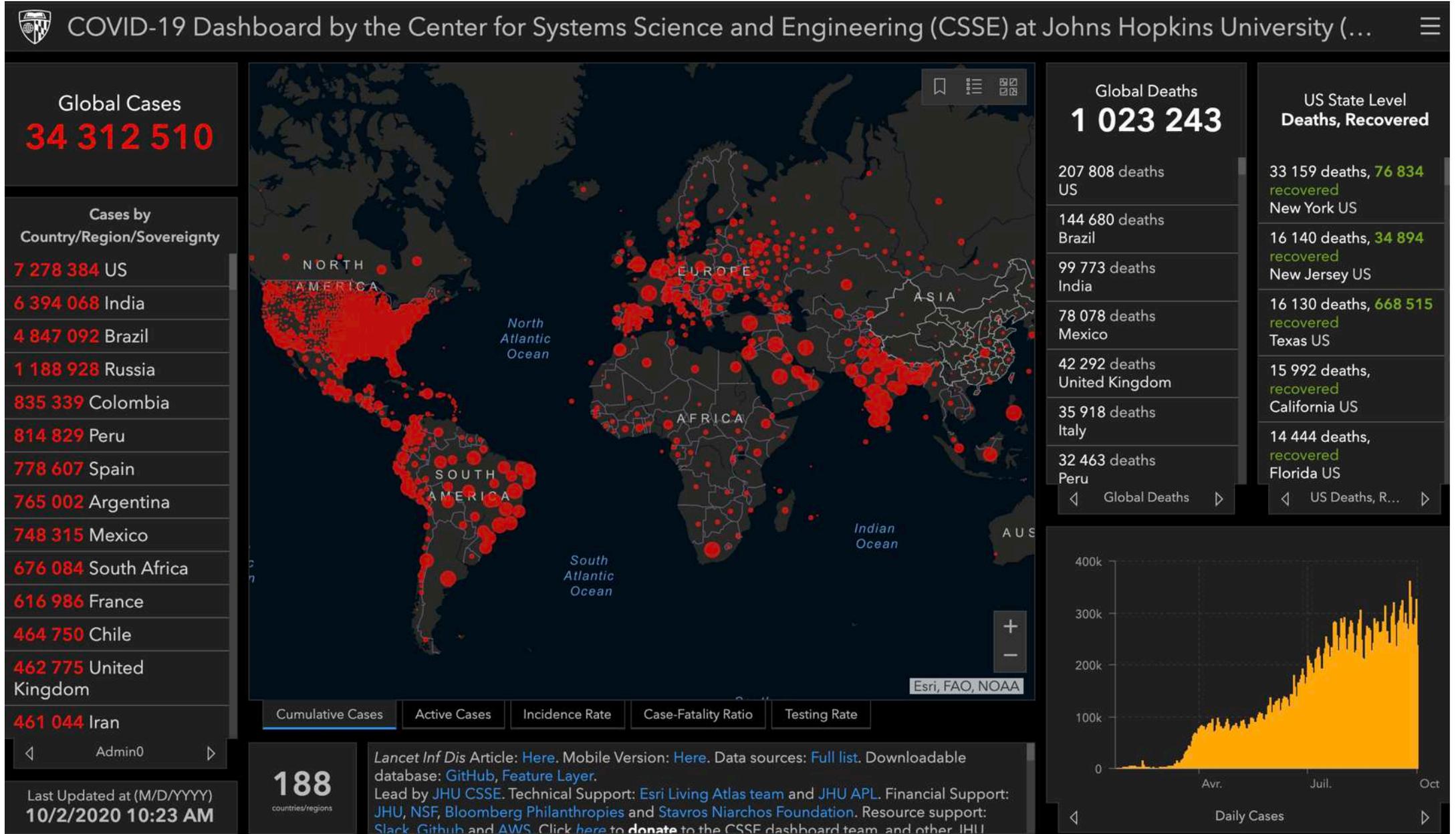
Carte des hospitalisations



Carte des réanimations



• LE MONDE le 02/10/2020 à 10h23





Pédiatrie et COVID-19

Covid -19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study

F Gotzinger, Lancet Child Adolesc Health . 2020 DOI: [10.1016/S2352-4642\(20\)30177-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30177-2)

Rationnel:

Peu de données publiées en pédiatrie, la plupart issues de cohortes chinoises

Méthodes

- Etude de cohorte multicentrique (128 établissements dans 31 pays européens)
- Groupe européen (Paediatric Tuberculosis Network European Trial Group)
- Critères d'inclusion: patients âgés de moins de 18 ans avec une PCR covid + du 01 au 24/04/20
- Evaluation des signes de gravité et facteurs d'admission en réanimation

Résultats

- 582 cas de SARS-Cov2 dans 77 hôpitaux dans 21 pays européens (582 cas analysés), 363 hospitalisés, 48 en réanimation (13%), 4 décès.
- 437 (75%) patients sans aucune comorbidité.
- La fièvre est le principal symptôme (65%), 16% d'asymptomatiques.
- 75(13%) ont nécessité un support ventilatoire (31 CPAP, 14 ventilation mécanique). 19 patients ont eu besoin d'amines, 1 ECMO mise en place
- Les facteurs de risque retrouvés d'une admission en réanimation sont:
 - Age <1mois,
 - Sexe masculin
 - Signes d'infections respiratoires basses
 - Comorbidité.
- Hydroxychloroquine (7%), antirétroviraux (5%) et immunomodulateurs (8%) ont été utilisés en cas de comorbidités préexistantes, de pneumonies, de SDRA ou de coinfection virale

	Entire cohort (n=582)	Not admitted to ICU (n=534)	Admitted to ICU (n=48)	p value	Odds ratio (95%CI)
Age, years	5.0 (0.5-12.0)	5.5 (0.6-12.0)	4.0 (0.3-11.0)	0.20	0.9 (0.9-1.0)
<2	230 (40%)	207 (39%)	23 (48%)	..	1.4 (0.8-2.6)
2-5	62 (11%)	60 (11%)	2 (4%)	..	0.3 (0.1-1.4)
5-10	94 (16%)	86 (16%)	8 (17%)	..	1.0 (0.4-2.3)
>10	196 (34%)	181 (34%)	15 (31%)	..	0.8 (0.4-1.6)
Age <1 month	40 (7%)	33 (6%)	7 (15%)	0.027	2.5 (1.0-6.2)
Sex					
Female	271 (47%)	256 (48%)	15 (31%)	..	1 (ref)
Male	311 (53%)	278 (52%)	33 (69%)	0.026	2.2 (1.0-3.8)
Pre-existing medical conditions					
Any	145 (25%)	120 (22%)	25 (52%)	<0.0001	3.7 (2.0-6.8)
Chromosomal abnormality	10 (2%)	8 (1%)	2 (4%)	0.19	2.8 (0.5-13.8)
Chronic kidney disease	9 (2%)	7 (1%)	2 (4%)	0.16	3.2 (0.6-16.2)
Chronic pulmonary disease	29 (5%)	23 (4%)	6 (13%)	0.012	3.1 (1.2-8.2)
Congenital heart disease	25 (4%)	20 (4%)	5 (10%)	0.029	2.9 (1.0-8.4)
Malignancy	27 (5%)	22 (4%)	5 (10%)	0.047	2.7 (0.9-7.5)
Neurological disorders	26 (4%)	21 (4%)	5 (10%)	0.037	2.8 (1.0-7.9)
Other	35 (6%)	29 (5%)	6 (13%)	0.048	2.4 (0.9-6.3)
Immunosuppressive therapy*	29 (5%)	26 (5%)	3 (6%)	0.72	1.3 (0.3-4.4)
Known immunodeficiency	3 (1%)	3 (1%)	0	1.00	..
Chemotherapy in past 6 months	25 (4%)	23 (4%)	2 (4%)	1.00	0.9 (0.2-4.2)
Signs and symptoms at presentation					
Asymptomatic	92 (16%)	90 (17%)	2 (4%)	0.021	0.2 (0.1-0.9)
Pyrexia	379 (65%)	339 (63%)	40 (83%)	0.0065	2.8 (1.3-6.2)
Upper respiratory tract infection	313 (54%)	288 (54%)	25 (52%)	0.80	0.9 (0.5-1.6)
Lower respiratory tract infection	143 (25%)	108 (20%)	35 (73%)	<0.0001	10.6 (5.4-20.7)
Gastrointestinal	128 (22%)	113 (21%)	15 (31%)	0.10	1.6 (0.8-3.2)
Headache†	70/255 (28%)	64/236 (27%)	6/19 (32%)	0.67	1.2 (0.4-3.4)
Radiological findings					
Suggestive of pneumonia	93/198 (47%)	65/156 (42%)	28/42 (67%)	0.0045	2.8 (1.3-5.7)
Suggestive of ARDS	10/198 (5%)	0/156	10/42 (24%)	<0.0001	..
Viral co-infection	29 (5%)	22 (4%)	7 (15%)	0.0015	3.9 (1.6-9.8)

Data are n (%), n/N (%), or median (IQR), unless stated otherwise. p values shown are based on univariable analyses, and calculated separately to the odds ratios. Odds ratios refer to the likelihood of admission to ICU, and were not calculated where one of the required values is zero. ICU=intensive care unit. ARDS=acute respiratory distress syndrome. *At diagnosis of COVID-19. †Only includes children aged 5 years or older in whom those data were recorded.

Table: Baseline characteristics in the entire cohort and by requirement of ICU admission

La Covid 19 est le plus souvent bénigne chez les enfants mais des formes graves avec nécessité de supports ventilatoire ou inotrope et des cas de décès sont rapportés.
La France ne fait pas partie de cette étude
Nécessité d'études sur les thérapeutiques à utiliser en cas de facteurs de risque



Thérapeutiques médicamenteuses: Tocilizumab, Azithromycine et COVID-19

Tocilizumab et COVID-19

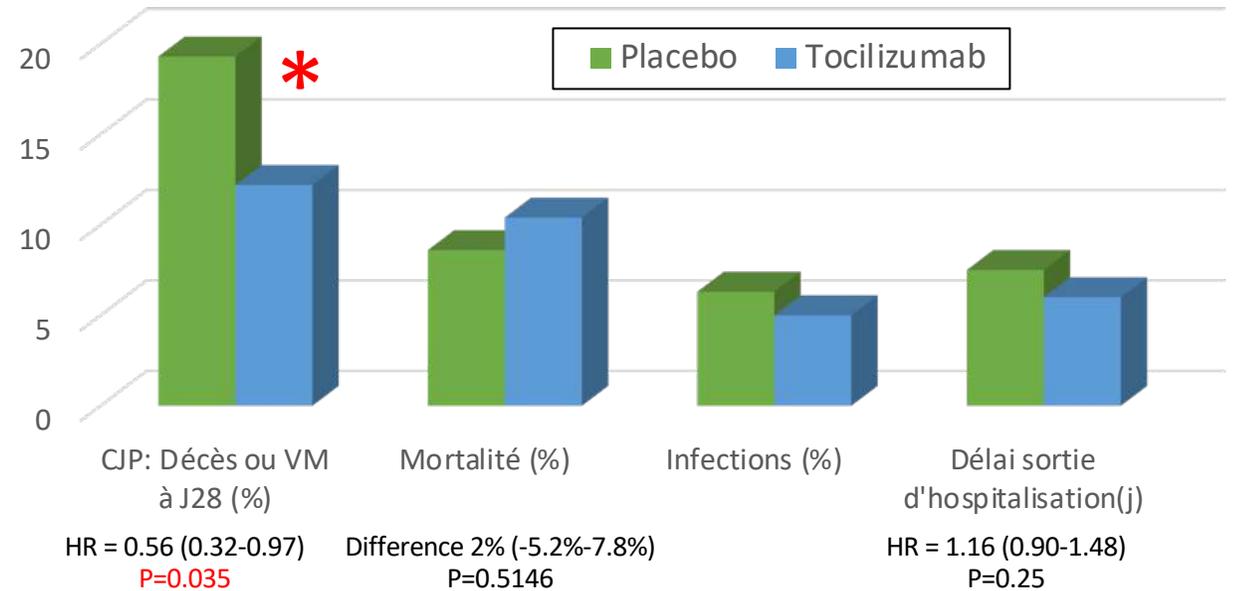
Etude phase III Roche EMPACTA Study NCT04372186 Clinical Trials

- Essai pharmaceutique Phase 3

Actemra/Roactemra (Tocilizumab) 8mg/kg max 800mg vs Placebo dans les pneumonies à COVID-19

- 389 patients inclus aux USA, Afrique du Sud, Kenya, Brésil, Mexique, Pérou entre 14 Mai et 18 Aout 2020.
- Critères inclusion:
 - Majeurs
 - Hospitalisés
 - Diagnostic confirmé par PCR et imagerie radiographique
 - SpO2 < 94% en air ambiant.
- Exclusion: Nécessité CPAP ou VNI, allergie, infection autre suspectée, immunodépression, leucopénie, thrombopénie, utilisation de corticoïdes.
- **CJP soumis en Avril 2020 sur Clinical trials: Proportion de patients nécessitant de la ventilation mécanique à J28**
- **CJP finalement choisi: Proportion de patients décédés ou nécessitant de la ventilation mécanique à J28**
- CJS: Mortalité, délai décès, délai d'introduction VM, délai d'admission en réanimation, délai de sortie d'hospitalisation, incidence d'AKI, incidence d'effets secondaires, incidence d'infections autres.

Représentation graphique des principaux résultats de l'étude EMPACTA



Etude pharmaceutique publiée par le laboratoire Roche sur le Tocilizumab. Non publiée en peer-reviewed pour le moment. Mis en ligne 18/09/2020. Différence en faveur du Tocilizumab sur le CJP composite: décès ou VM à J28 Prudence CJP modifié par rapport à celui soumis en Avril sur Clinical Trials. Absence de différence sur mortalité ou sur les autres critères secondaires. Pas de données publiées sur l'Acute Kidney Injury groupe Tocilizumab. Pas de données sur Dexamethasone et Tocilizumab. Pas de données sur formes graves d'emblée. Etude pharmaceutique COVACTA Roche en parallèle négative.

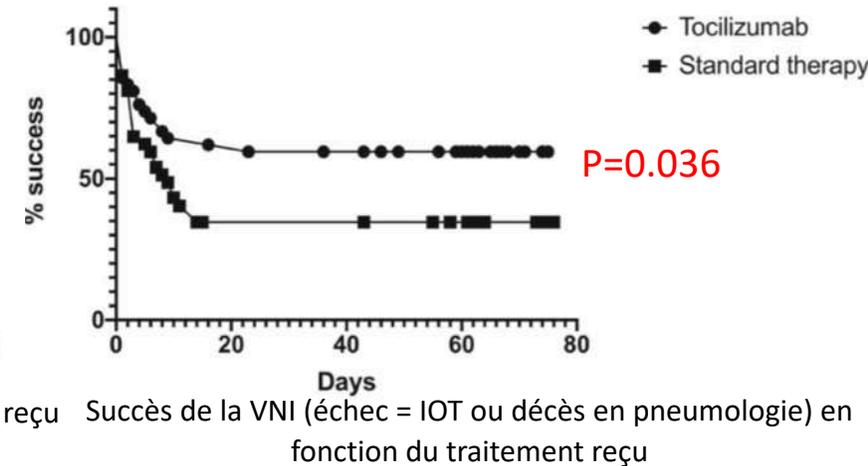
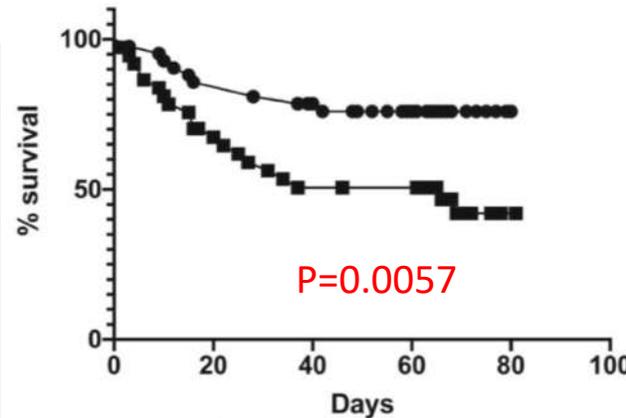
Tocilizumab et COVID-19

Efficacy of Tocilizumab in patients with COVID-19 ARDS undergoing noninvasive ventilation, Menzella et al. Critical Care September 2020

- Analyse efficacité et sécurité du Tocilizumab chez les patients COVID-19 nécessitant de la VNI

Tocilizumab 8mg/kg max 800mg en 2 perfusions à 12h d'intervalle vs Standard Care dans les pneumonies à COVID-19

- Etude monocentrique Italienne cas-contrôle sur 79 patients consécutifs inclus.
- 41 patients Tocilizumab (28 IV, 13 SC) vs 38 contrôles.
- Administration du traitement et mode d'administration dépendait de la disponibilité du produit au moment de l'inclusion potentielle.
- 38 contrôles ont été inclus au moment d'une rupture de stock de Tocilizumab fin Mars Début Avril.
- Caractéristiques des patients à l'inclusion:
 - Présence d'une inflammation systémique avec IL6 et CRP au dessus des seuils.
 - Sous VNI avec ratio P/F < 200mmHg
 - Autres traitements administrés: HCQ chez plus de 95% des patients, 50% sous antiviraux, Corticoïdes chez 70% des patients.
- CJP : Taux de mortalité intra-hospitalière**
- CJS: Aggravation du patient défini par le décès dans l'unité de pneumologie ou l'intubation.



Probabilité de Survie en fonction du traitement reçu

Succès de la VNI (échec = IOT ou décès en pneumologie) en fonction du traitement reçu

Mortalité hospitalière des patients

Mortalité 38% totale (30 patients / 79).

Tocilizumab IV ou SC 24% (10/41) vs 53% (20/38) p = 0.0057

Tocilizumab IV 18% (5/28), Tocilizumab SC 38% (5/13), Soins standards 53% (20/38) p = 0.0085

Etude cas-contrôle de faible niveau de preuve.

Aucune comparabilité entre les groupes devant l'absence de randomisation.

Nombreux traitements concomitants (HCQ, Antiviraux, Corticoïdes).

En attente des résultats définitifs de l'étude CORIMUNO-TOCI essai contrôlé randomisé dont l'analyse intermédiaire non encore publiée sur 129 patients (65 Tocilizumab) montrerait une réduction de la mortalité et de la nécessité de ventilation mécanique dans le groupe TOCILIZUMAB.

Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil

Furtado et al., Lancet 2020 DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)31862-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31862-6)

Rationnel: possible effet bénéfique Azithromycine

- Diminution charge virale
- Effet immunomodulateur
- MAIS risque de complications (cardio++)

Étude randomisée: Azithromycine 500 mg/j pdt 10j + Soins standard vs Soins standard

Soins standard contient de l'hydroxychloroquine

Critères inclusion: durée des symptômes < 14 j + oxygéno-réquerance: O2 ≥4 litres, O2 haut débit, CPAP /VNI, ventilation mécanique

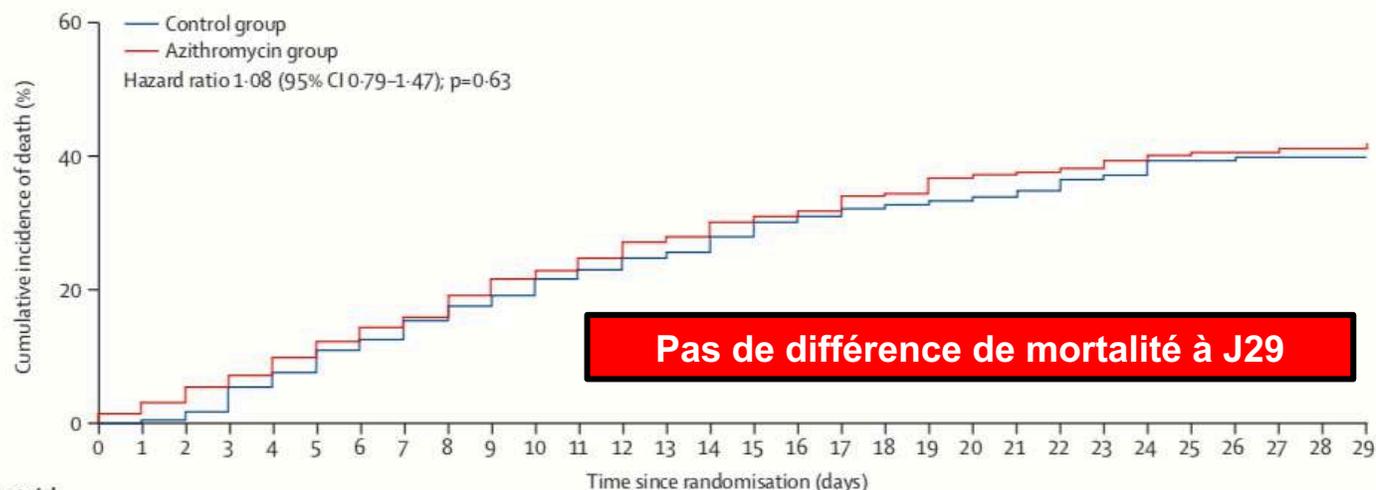
Critères exclusion: trouble du rythme ventriculaire, QT > 480 ms

Population: 447 patients inclus: **237 Azithromycine** vs **210 groupe standard**

47% vs **50%** de ventilation mécanique

22% vs **25%** défaillance circulatoire **21%** vs **15%:** coprescription corticoïdes

CJP: état clinique à J15 (score): pas de différence entre les 2 groupes



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Control group	183	183	182	180	173	169	163	160	155	151	148	143	141	138	136	132	128	126	124	123	122	121	119	116	115	111	111	110	110	110
Azithromycin group	214	211	207	203	199	193	188	183	180	173	168	165	161	156	154	150	148	146	141	140	135	134	133	132	130	128	127	127	126	126

	Azithromycin group (n=241)	Control group (n=198)	p value
Serious adverse events	102 (42%)	75 (38%)	0.35
Serious adverse events suspected to be related to study drug	12 (5%)	8 (4%)	0.64
QTc interval prolongation*	47 (20%)	42 (21%)	0.66
Gastrointestinal intolerance	61 (25%)	48 (24%)	0.80
Clinically relevant ventricular arrhythmias†	8 (3%)	5 (3%)	0.63
Resuscitated cardiac arrest	16 (7%)	13 (7%)	0.98
Death due to ventricular arrhythmia	0	0	..
Acute kidney failure	147 (61%)	103 (52%)	0.059
Need for dialysis (in patients not on dialysis at baseline)	86/222 (39%)	64/189 (34%)	0.27
Death due to acute kidney failure	2 (1%)	3 (2%)	0.66
Decrease in white blood cell count of >50% on at least one occasion	10 (4%)	4 (2%)	0.32
Decrease in lymphocytes >50% on at least one occasion	27 (11%)	21 (11%)	0.96
Decrease in platelets >50% on at least one occasion	10 (4%)	8 (4%)	0.99
Increase in bilirubin >50% on at least one occasion	10 (4%)	6 (3%)	0.71

Data are n (%). Safety outcomes were assessed in the safety population, which was all patients who received at least one dose of study treatment, considering the patient in the group of medication that was actually administered, regardless of the group to which the patient was allocated. QTc=corrected QT. *Defined as QTc ≥470 ms for women or ≥450 ms for men in patients whose baseline QTc was below those thresholds, or QTc ≥480 ms if baseline QTc was above those thresholds. †Events that resulted in death or cardiac arrest, prompted medical intervention (such as electrical or chemical cardioversion or defibrillation), or fulfilled criteria of a serious adverse event.

Pas de différence sur les évènements indésirables



ECMO et COVID- 19

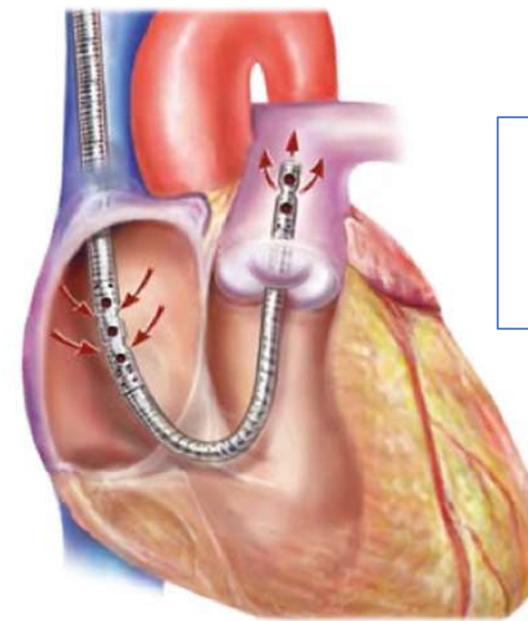
COVID-19 et ECMO veino-veineuse mono canule

Asif K. Mustafa et Al, JAMA Surg. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.3950>

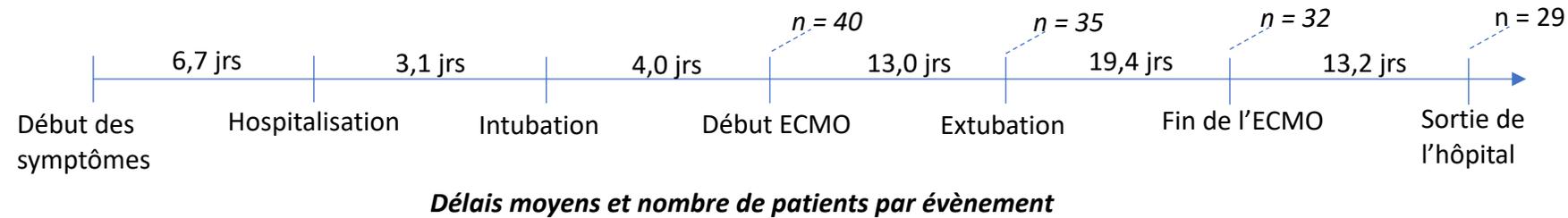
Cohorte rétrospective bicentrique (Illinois, USA)
Patients **sélectionnés** : < 70ans, pas de défaillance d'organe chronique
Eligibilité à l'ECMO basée sur les critères d'EOLIA

40 patients

Age moyen : 48 ($\pm 1,5$) ans, ratio H/F 75%
Patients obèses (BMI moyen 34,2 kg/m²)
DV chez 29 (73%) patients avant ECMO



Canule unique en jugulaire interne droit, **bilumière** avec drainage du sang veineux dans l'OD et réinjection dans l'artère pulmonaire



Avant ECMO	Moyenne (écart-type)
FiO ₂	0,98 (0,01)
PEP, cmH ₂ O	17 (0,5)
Vt, ml	429,4 (12,1)
Pplat, cmH ₂ O	32,7 (0,8)
FR, cycles/mn	25,8 (1,1)
pH	7,24 (0,02)
PaCO ₂ , mmHg	71,6 (2,5)
PaO ₂ , mmHg	66,9 (2,8)
PaO ₂ /FiO ₂ ratio	68,9 (3,1)

Approche originale : une seule canule en jugulaire + extubation rapide et mobilisation précoce sous ECMO

Durée d'ECMO prolongée 29.9 (± 3.6) jours versus 15 (± 13) jours dans EOLIA

Mortalité faible 15% (mais patients sélectionnés), en contradiction avec les 1^{ers} résultats publiés sur ECMO et COVID19

Limites : rétrospectif, non contrôlé, petit effectif, données manquantes dans l'article

Série parisienne d'ECMO au pic épidémique

Lancet Respir Med ; August 13, 2020 ; DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30328-3

Étude rétrospective multicentrique parisienne
 Pic épidémique : 8 mars au 2 mai 2020
 Indication d'ECMO posée/équipe spécialisée :

- P/F < 50 pendant plus de 3h
- P/F < 80 pendant plus de 6h
- pH < 7.35 avec PaCO2 > 60 mmHg plus de 6h après optimisation de la ventilation mécanique

492 admissions COVID-19 en réanimation
83 patients mis sous ECMO
 Caractéristiques :

- âge médian 49 (41-56), 73% d'hommes
- BMI 30 (28-34), HTA 39%, diabète 31%

Suivi médian : 104 jours. Tous les patients ont été suivis jusqu'à minimum J60

Données pré-ECMO (n=83) :

Délai IOT → ECMO (j)	4 (3-6)
Equipe mobile ECMO	61 (73%)
FiO2	1 (1-1)
PEP	14 (12-14)
PaO2/FiO2	60 (54-68)
Pression de plateau	32 (29-33)
Driving pressure	18 (16-21)
Compliance	22 (18-26)
pH	7.32 (7.24-7.38)
PaCO2	57 (50-68)
Curarisation	80 (96%)
Décubitus ventral	78 (94%)
NO	28 (34%)

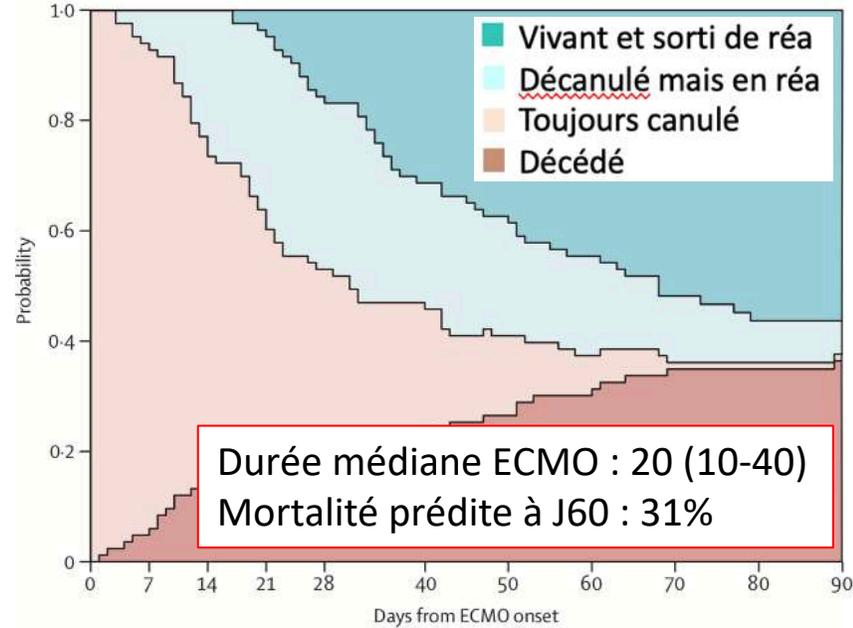
Principales complications :

Saignement majeur	35 (42%)
AVC hémorragique	4 (5%)
Embolie pulmonaire	16 (19%)

Statut des patients au 10/07 :

- 30 patients décédés
- 1 toujours canulé
- 4 décanulés mais toujours en réa
- 48 patients vivants sortis de réa (14 hospitalisés ou SSR et 34 à domicile)

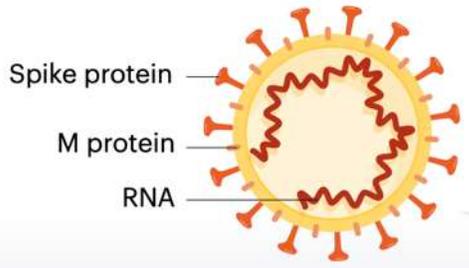
Outcomes prédits jusqu'à J90 selon un modèle statistique :



Bons résultats : survie similaire aux SDRA non-COVID (étude EOLIA), presque 60% des patients sortis de réanimation
Équipe d'experts : généralisation des résultats ?
Pic épidémique, flux tendu de machines : patients très sélectionnés (et jeunes) mais très sévères sur les données pré-ECMO



Vers un vaccin?



Vaccins contre le SARS-CoV-2 : les différentes approches - *Nature. 2020 Apr;580(7805):576-577.*

Vaccin viral

Virus atténué

Le SARS-CoV-2 est répliqué dans des cellules animales ou humaines jusqu'à ce qu'il développe des mutations le rendant moins virulent

Virus inactivé

Le SARS-CoV-2 est rendu inopérant par traitement chimique ou par la chaleur. Nécessite une grande quantité de virus initiale



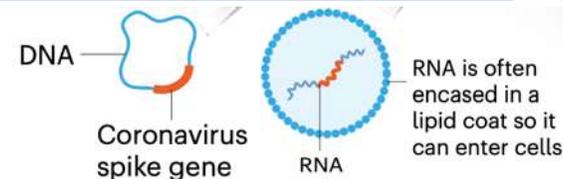
Vaccin vectorisé

Des formes atténuées de virus tel que l'adénovirus ou le virus de la rougeole (vecteurs viraux) sont modifiées génétiquement pour exprimer une protéine du SARS-CoV-2. Certains se répliquent dans les cellules humaines, d'autres non.



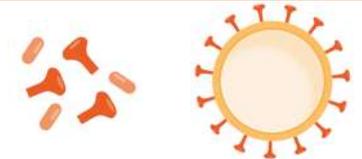
Vaccin à acides nucléiques

ADN ou ARN qui une fois dans les cellules humaines vont entrainer la production de protéines du SARS-CoV-2 (le plus souvent la protéine spike). Faciles à développer car n'utilisent pas de virus, juste du matériel génétique, mais leur efficacité n'a jamais été prouvée !



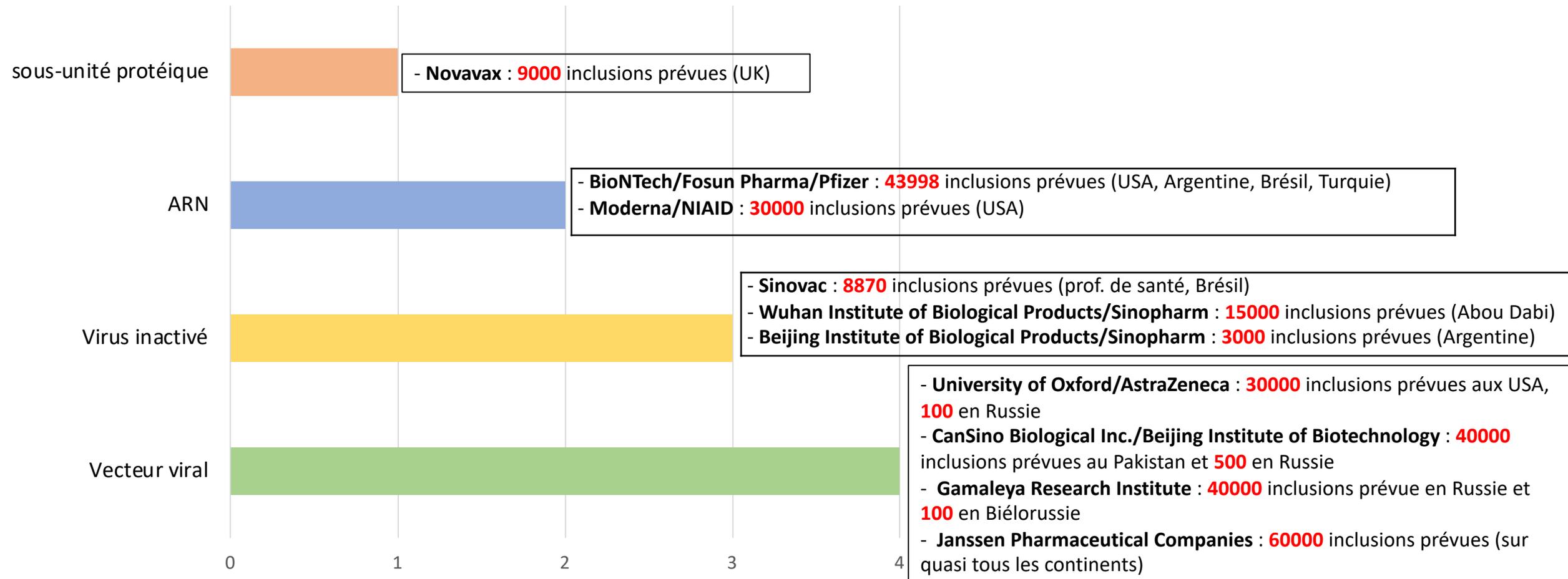
Vaccin protéique

Administration directe de protéines du SARS-CoV-2. Peuvent être des sous-unités protéiques (le plus souvent la protéine spike) et nécessitent alors des adjuvants, ou peuvent être l'enveloppe entière du virus sans son matériel génétique (Virus-Like Particles, VLP)



Point « course au vaccin », rapport OMS du 28/09/20

- 151 candidats vaccins en cours d'évaluation pré-clinique
- 40 candidats vaccins en cours d'évaluation clinique, dont **10 essais randomisés contrôlés de phase 3** :





Le Masque et la plume

revient avec une équipe élargie pour vous proposer des mises à jour sur
la COVID-19.

Numéro hebdomadaire le Samedi.

Prochain numéro le

10
10,2020