

Le Masque et la plume

Petite revue de presse quotidienne...

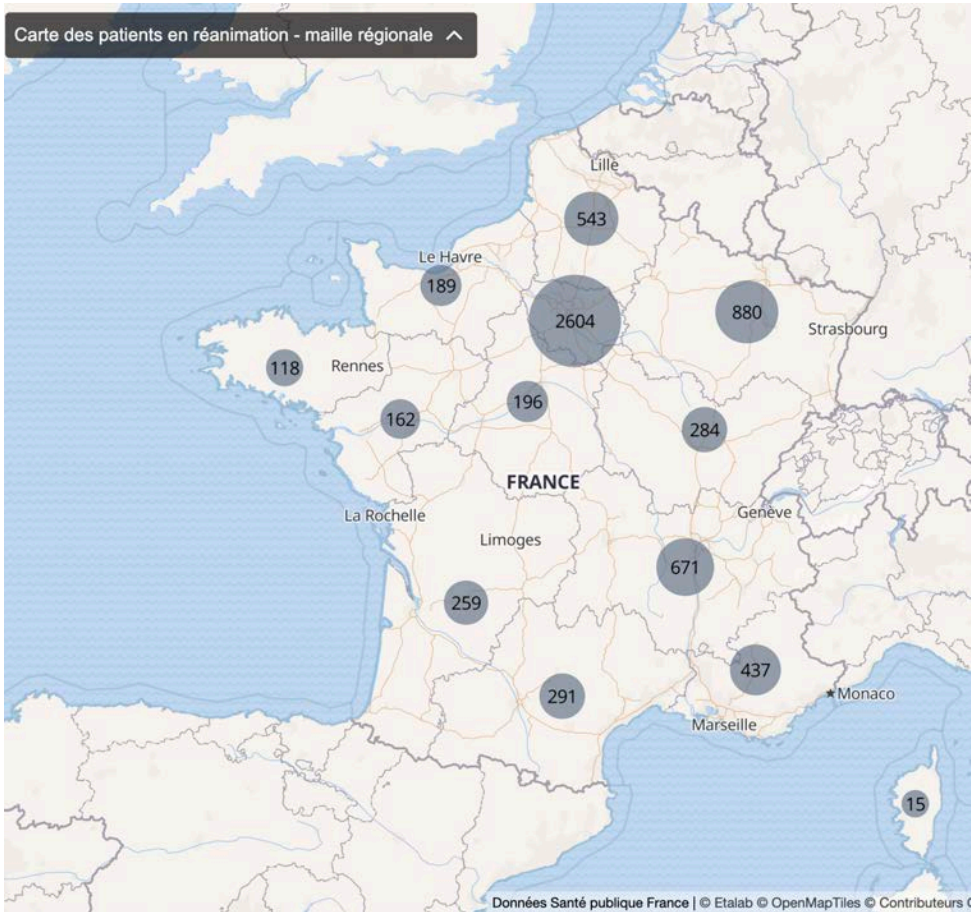
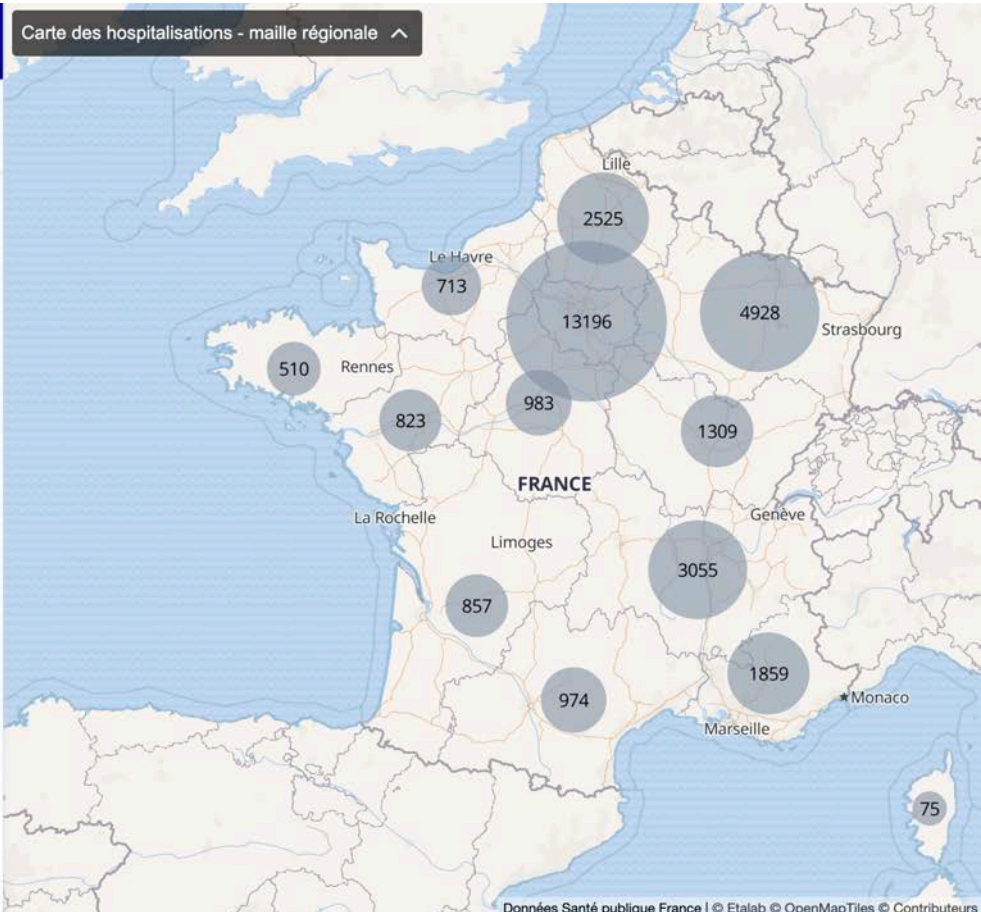


Drs Emmanuel Weiss, Stéphanie Sigaut, Bénédicte Grigoresco, DAR Beaujon
Drs Cyril Quemeneur, Arthur James, DAR Pitié-Salpêtrière
Dr Mylene Defaye, CHU de Bordeaux SAR SUD

Point épidémiologique

Hospitalisation

Réanimation



COVID-19: Série pédiatrique espagnole

Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. Research letter, JAMA Pediatrics

Registre de cas pédiatriques de 30 hôpitaux à Madrid

365 enfants dépistés par RT-PCR (nasale ou pharyngée) du 2 au 16 Mars : 11% (41) confirmés

Critères de dépistage :

- Enfants hospitalisés
- Symptômes compatibles et comorbidité(s)

Sur la période : 4695 cas confirmés dont 41 enfants (0,8%)

Age médian : testés : 3 ans (0,9-6) ; confirmés : 1 an (0,35-8,5)

Parmi les 4 cas confirmés ayant nécessité un support ventilatoire, 1 avait une pathologie respiratoire sous-jacente
2 co-infections grippe B

Caractéristiques n (%)	Positifs (n=41)	Négatifs (n=324)	p
Sexe masculin	18 (44)	143 (44,1)	0,35
Contact avec cas confirmés	16 (39)	49 (15,1)	< 0,001
Hospitalisation	25 (60)	218 (68)	0,41
Admission en réanimation	4 (10)	18 (5,5)	0,28
Support ventilatoire	4 (10)	7 (2,1)	< 0,001
Optiflow	1 (2)	6 (1,8)	
VNI	2 (5)	0	
Ventilation invasive	1 (2)	1 (0,3)	
Comorbidité	11 (27)	50 (15,4)	0,06

Messages :

- Peu de cas en pédiatrie, plutôt des enfants en bas âge
- Formes graves possibles
- Aucun décès

Attention :

- Nombre de cas confirmés probablement sous-estimés du fait des faux négatifs de la RT-PCR
- Les critères de dépistage expliquent le fort taux d'hospitalisation

Remdesivir dans les formes graves de COVID-19

Compassionate use of Remdesivir for patients with severe COVID-19, Grein et al. N Eng J Med 2020

Remdesivir

- Inhibiteur d'ARN polymérase virale
- Activité antivirale à large spectre connue: filovirus (Ebola), coronavirus (SARS-CoV, MERS-CoV)
- Activité in vitro contre SARS-CoV2
- Bon profil de tolérance clinique sur ≈500 volontaires sains et patients atteints d'Ebola

Population: patients ayant reçu du Remdesivir en usage compassionnel avant le 7 mars et dont les données cliniques étaient disponibles :

- Hospitalisés avec SpO2<94% en air ambiant ou oxygénorequérants
- Clairance créat > 30 ml/min et transaminases <5N

Posologie: dose de charge de 200 mg IV à J1 puis 100 mg/j pdt 9 jours

Aucun critère de jugement prédéterminé →

- **Recueil des évènements cliniques majeurs**
- **Amélioration clinique** = sortie ou ↘≥2 pts sur une échelle ordinale WHO

Etude conduite par Gilead Sciences

Caractéristiques des patients à l'inclusion	n=53
Age médian (IQR)	64 (48-71) jours
Sexe masculin, (%)	40 (74)
Région (%)	
USA / Japon / Europe ou Canada	22 (42) / 9 (17) / 22 (42)
Support ventilatoire (%)	
- Ventilation invasive	34 (64)
- Ventilation mécanique	30 (57)
- ECMO	4 (8)
- Pas de ventilation invasive	19 (36)
- VNI	2 (4)
- O2 haut débit	5 (9)
- O2 bas débit	10 (19)
- Air ambiant	2 (4)
Délai médian Ventilation mécanique – Remdesivir (IQR)	2 (1-8) jours
Délai médian 1 ^{er} symptômes – Remdesivir (IQR)	12 (9-15) jours
Au moins un tare associée	36 (68)
Créatinine (mg/dl)	0.89 (0.64-1.08)
ASAT/ALAT (UI/l)	37 (26-61) / 36 (29-67)

Support ventilatoire avant et après traitement (Durée médiane de suivi: 18 jours)

No. of Patients in Oxygen-Support Group at Baseline (%)

		Invasive (N=34)	Noninvasive (N=7)	Low-flow oxygen (N=10)	Ambient air (N=2)
Category on ordinal scale →		5	4	3	2
Death	6	6 (18)	1 (14)	0	0
Invasive	5	9 (26)	1 (14)	0	0
Noninvasive	4	3 (9)	0	0	0
Low-flow oxygen	3	0	0	0	0
Ambient air	2	8 (24)	0	0	0
Discharged	1	8 (24)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
Improvement		19 (56)	5 (71)	10 (100)	2 (100)

↑ Category on ordinal scale

17/30 (57%) patients extubés
¾ patients sevrés de l'ECMO

Mortalité globale=13%

- 18% sous Ventilation invasive vs 5% sans V invasive
- ### Risque de décès
- x 11,34 si âge > 70 ans
 - x 1,91 par mg/dl d'élévation de la créatinémie
 - x 2,78 si Ventilation invasive

Safety

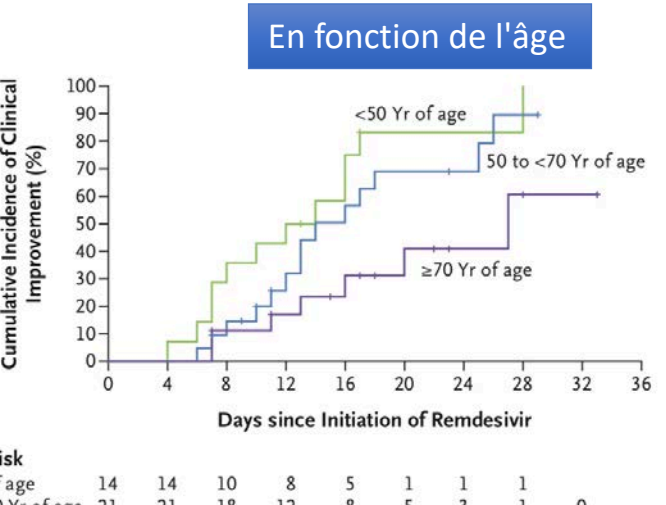
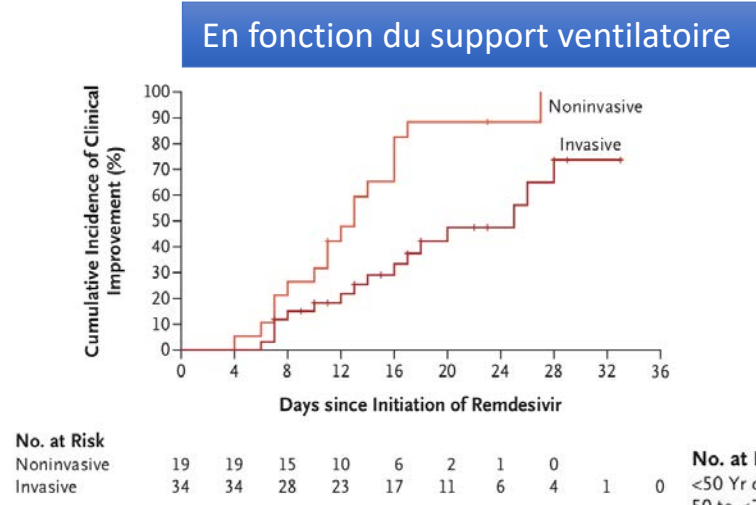
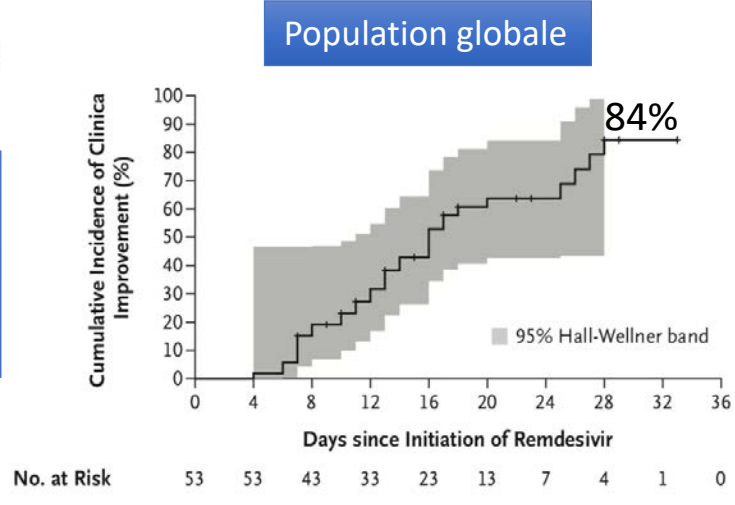
Evènement indésirable : 60% des patients

- Cytolyse hépatique=23%, diarrhées=9%, insuffisance rénale, rash, hypotension=8%

Evènement indésirable grave : 23% des patients

4 arrêts de traitement : IRA, cytolysé hépatique, SDM V

Incidence cumulée d'amélioration clinique



CONCLUSIONS

- 1ere étude évaluant l'efficacité d'un traitement antiviral IV sur des malades de réanimation
- Impossible de juger l'efficacité du Remdesivir devant l'absence de groupe contrôle
- Résultats en terme d'évolution et de pronostic semblant cohérents comparativement aux autres séries
- Effets indésirables: toxicité hépatique et rénale, hypotension → à utiliser chez des patients non insuffisant rénaux et hépatiques, et hémodynamiquement stables

LIMITES :

- Résultats préliminaires, petite cohorte
- Etude descriptive décrivant l'usage compassionnel de la molécule
- Biais méthodologiques+++:
 - Pas de critère de jugement et pas de nombre de sujets pré-spécifié
 - Pas de groupe contrôle
 - 8 (13%) patients exclus
- Risque de conflit d'intérêt: étude conduite par l'industrie
- Pas de données virologiques
- Posologie adaptée chez des malades de réanimation?

L'ARN polymérase virale nsp12 : cible d'action du Remdesivir

Source : Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus doi: 10.1126/science.abb7498

Science

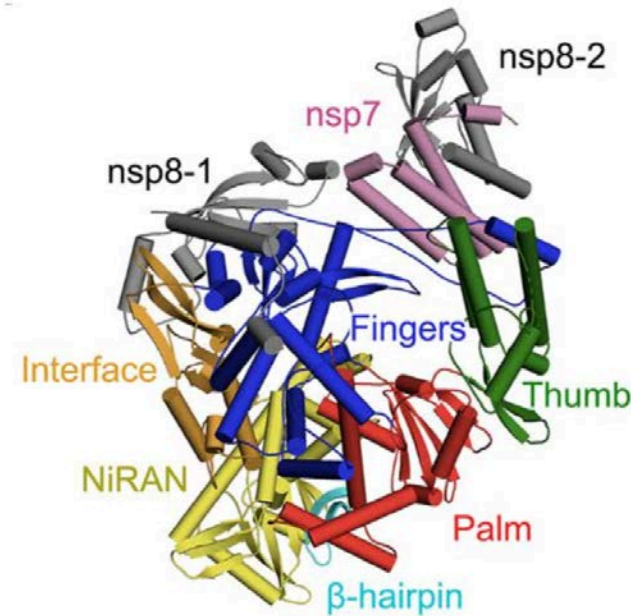
Étude de recherche fondamentale chinoise :

- Détermination de la structure de la protéine nsp12 en cryomicroscopie électronique
- Modélisation du mécanisme d'action du Remdesivir sur la base d'une superposition avec l'action du Sofosbuvir sur le VHC du fait de leur grande similitude structurale

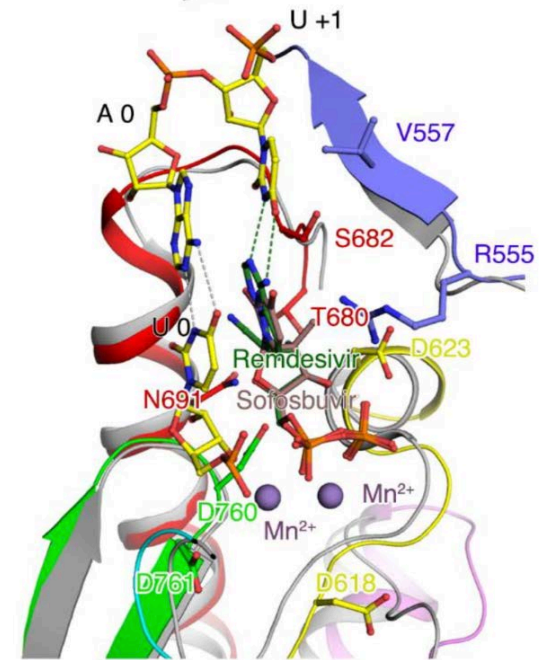
ARN polymérase nsp12 :

- Catalyse la synthèse de l'ARN viral avec rôle central dans le cycle réplication/transcription du virus
- Cible principal de l'antiviral Remdesivir

Remdesivir : inhibition de la prolifération du virus par son intégration par les ARN polymérases du virus dans le bras d'ARN en croissance



Structure Cryo-EM du complexe nsp12 et ses cofacteurs



Modélisation de la liaison disphosphate du Remdesivir à nsp12

Polymérase virale nsp12 : excellente cible pour les antiviraux
Similarité structurale des analogues nucléosidiques : plusieurs candidats possibles
Attente des essais cliniques

Une réa/Une photo...



Réanimation Centre Hospitalier Vichy

Mettons à l'honneur nos réanimations dans
Le Masque et La Plume:
Nous avons décidé de publier des photos
des différentes équipes de France.
Adressez-nous les photos de vos équipes à
cyril.quemeneur@aphp.fr

#COVID: confinement vie à domicile

#Partagez

#Retweetez