

# Le Masque et la plume

Revue de presse N°55  
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  
Dr Elie Kantor, DAR Bichat

# Point épidémiologique au 22/10/2020

< Données au 22/10/2020 >

France

## COVID-19 - France

**999 043<sup>①</sup>**  
(+ 41 622)  
cas confirmés

**34 210<sup>①</sup>**  
(+ 162)  
cumul des décès

### Données hospitalières

**14 032<sup>①</sup>**  
(+ 847)  
hospitalisations

**1 998<sup>①</sup>**  
(+ 244)  
nouveaux patients  
hospitalisés

**108 599<sup>①</sup>**  
(+ 947)  
retours à domicile

**2 319<sup>①</sup>**  
(+ 71)  
en réanimation

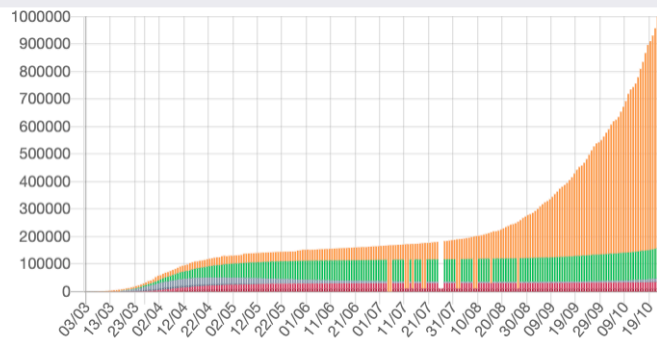
**262<sup>①</sup>**  
(- 22)  
nouveaux patients  
en réanimation

**23 198<sup>①</sup>**  
(+ 162)  
décès à l'hôpital

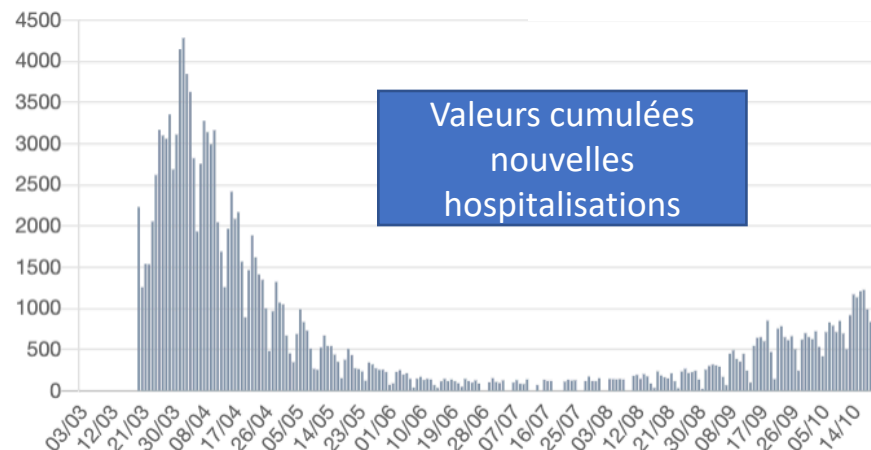
### Données EHPAD et EMS

**53 385<sup>①</sup>**  
cas confirmés en EHPAD et  
EMS

**11 012<sup>①</sup>**  
décès en EHPAD et EMS

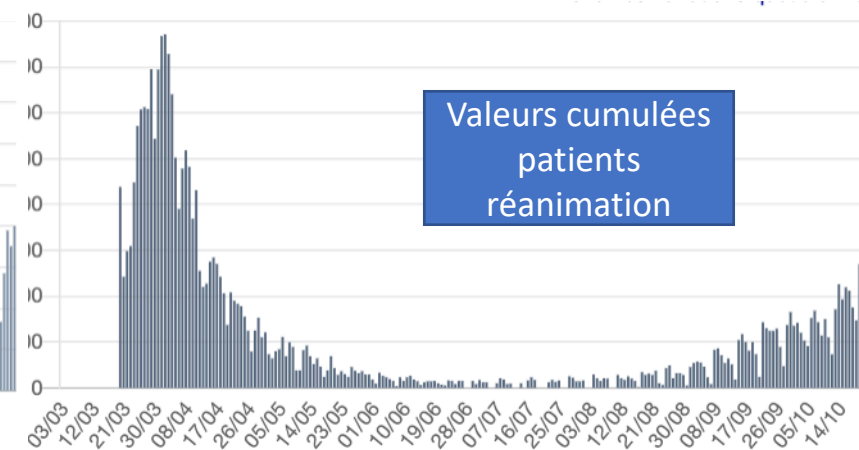


## Hospitalisation

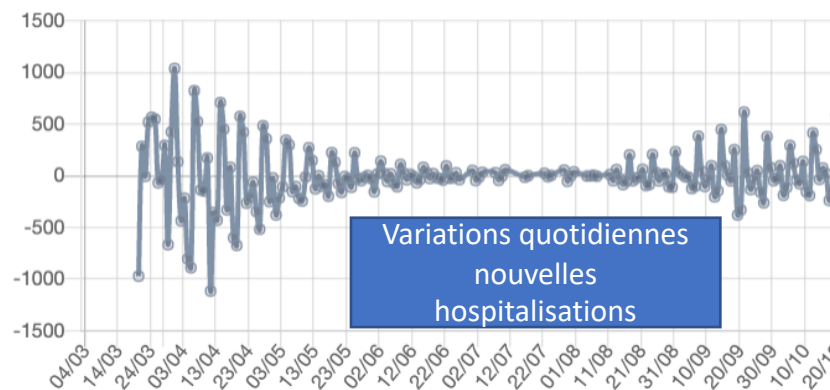


Valeurs cumulées  
nouvelles  
hospitalisations

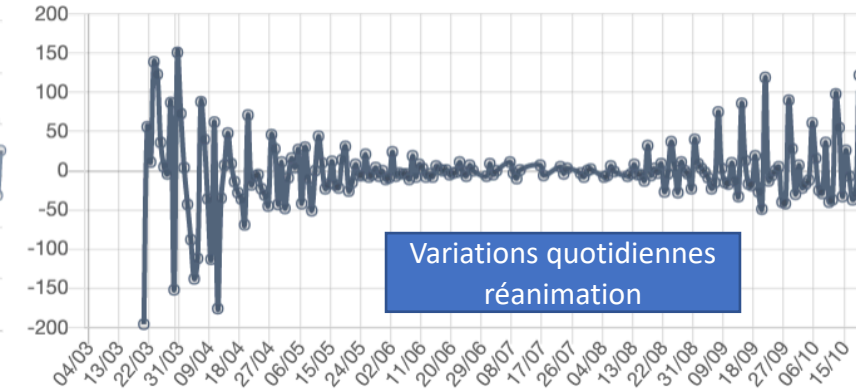
## Réanimation



Valeurs cumulées  
patients  
réanimation

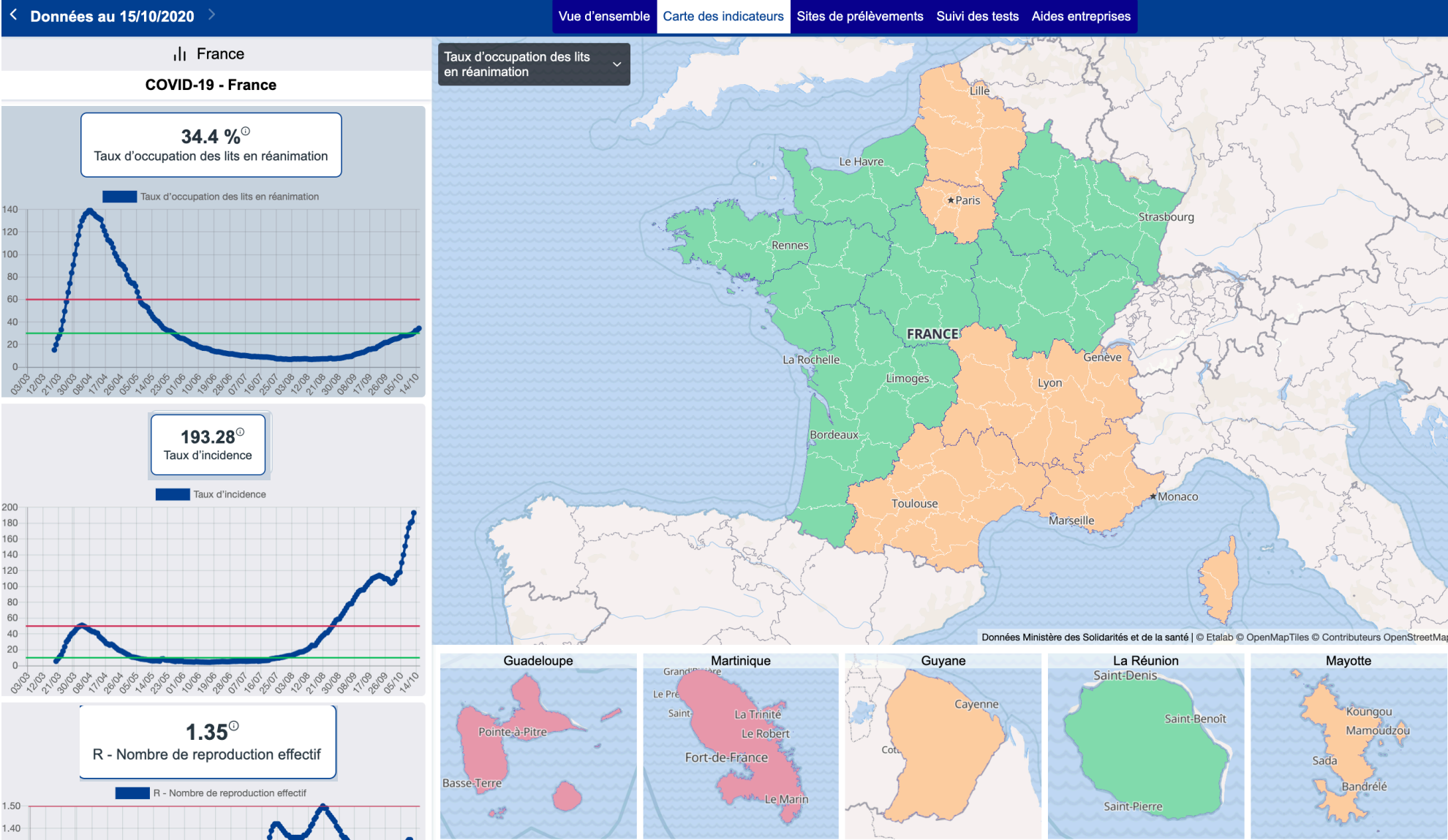


Variations quotidiennes  
nouvelles  
hospitalisations



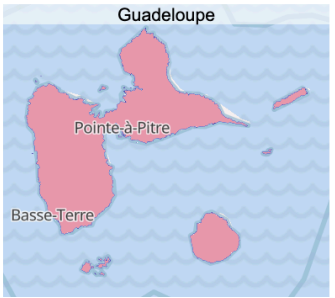
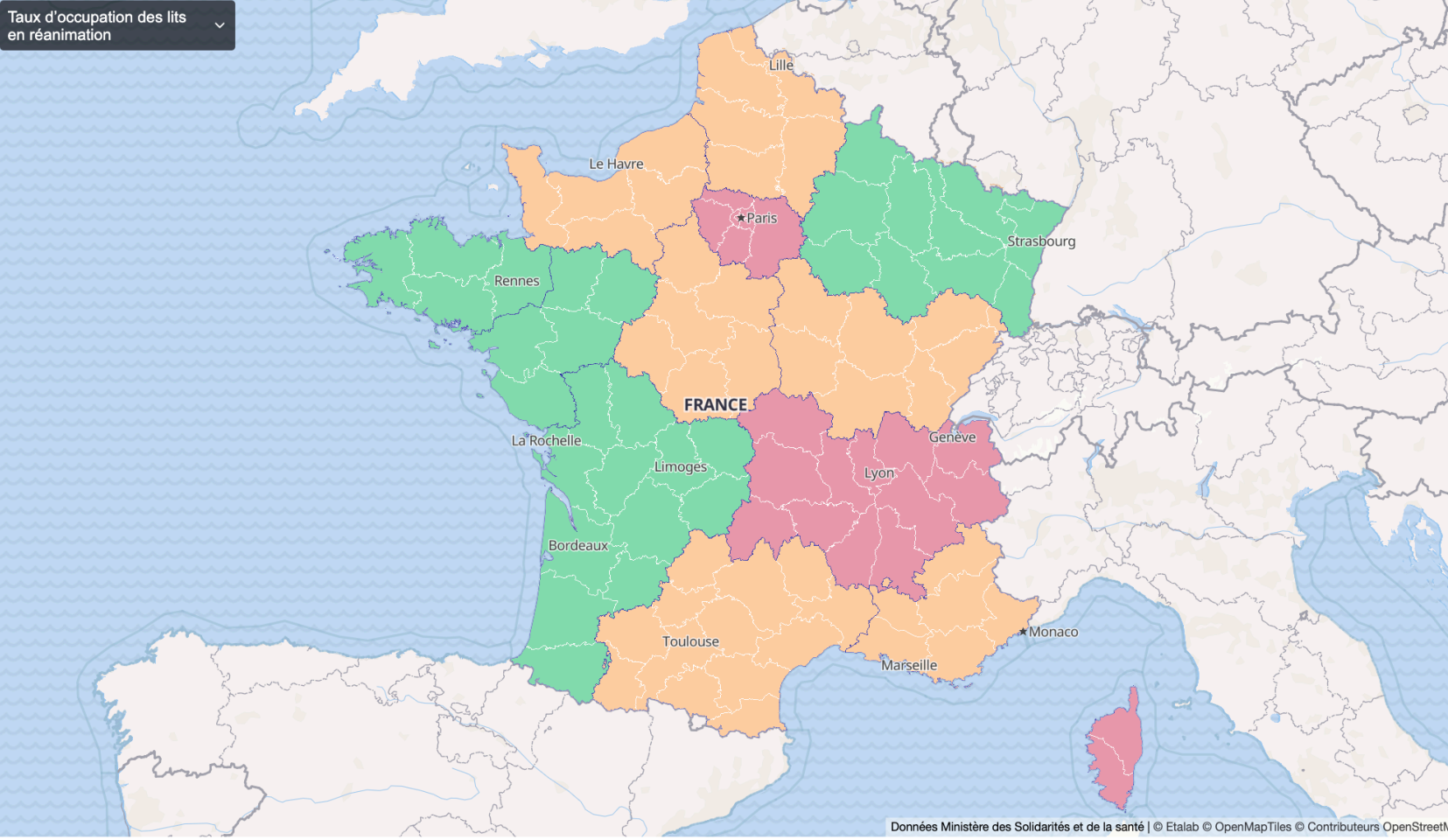
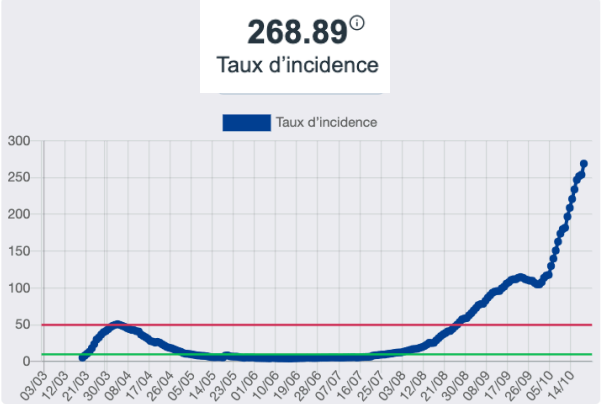
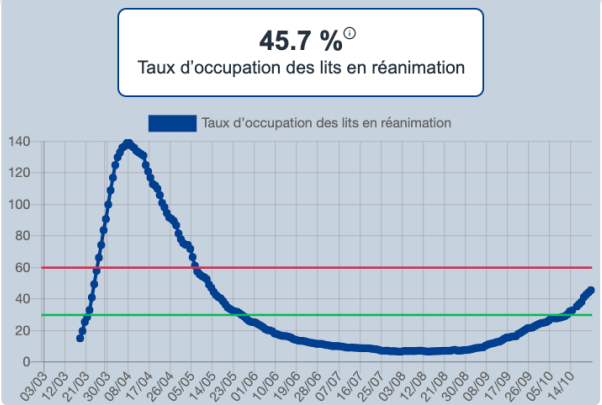
Variations quotidiennes  
réanimation

# Point épidémiologique 15/10/2020 vs le 22/10/2020



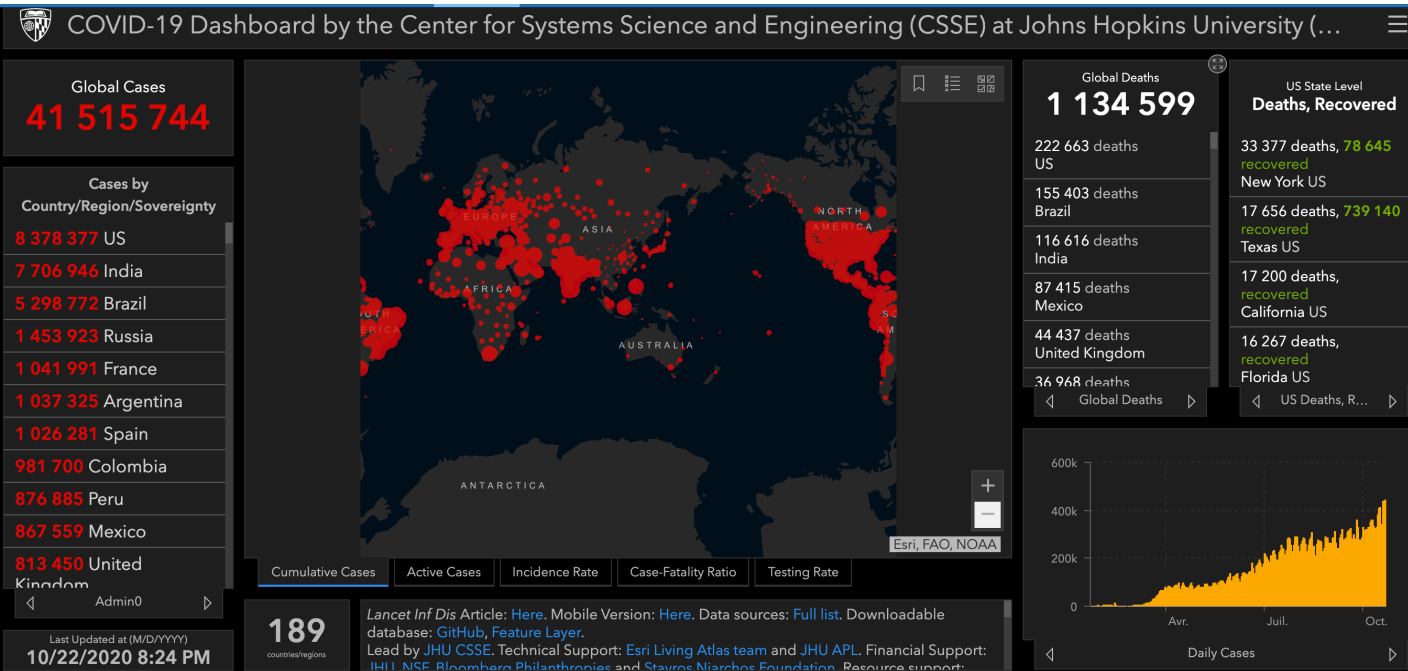
# Point épidémiologique du 22/10/2020

France  
COVID-19 - France



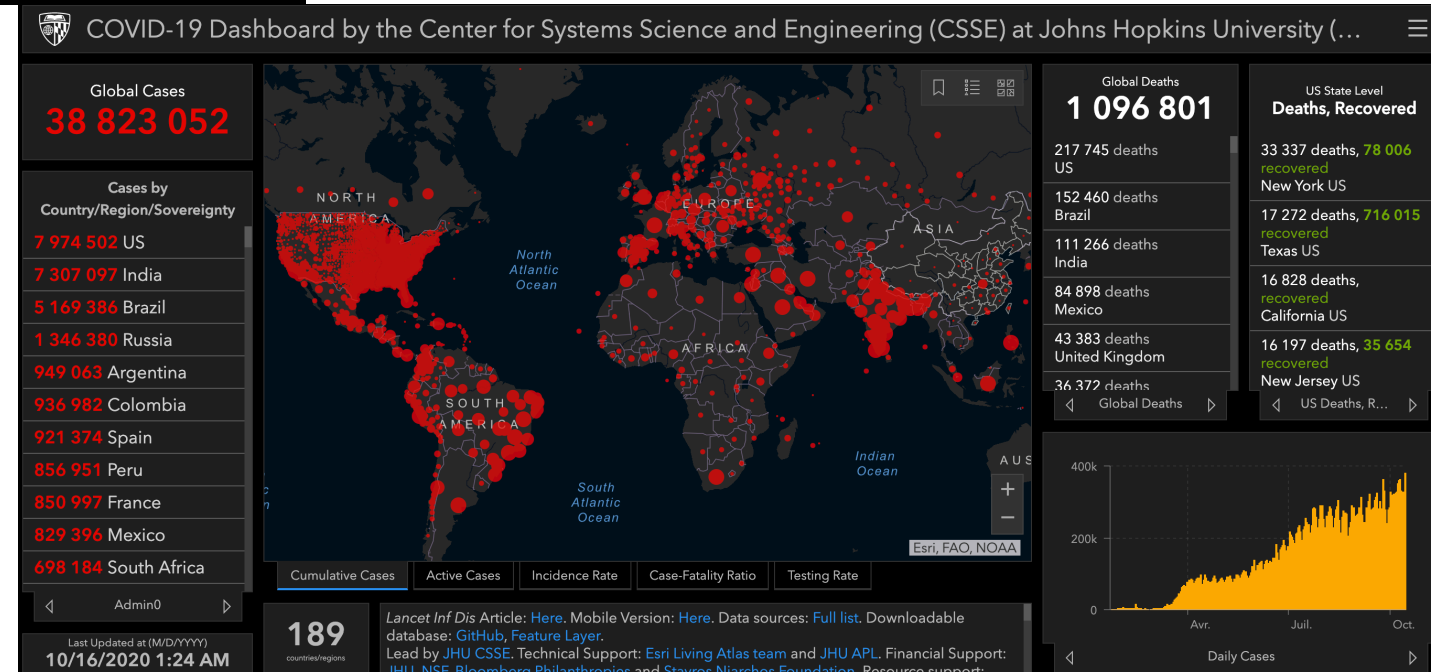


# LE MONDE le 22/10/2020 vs le 16/10/2020



16/10

22/10





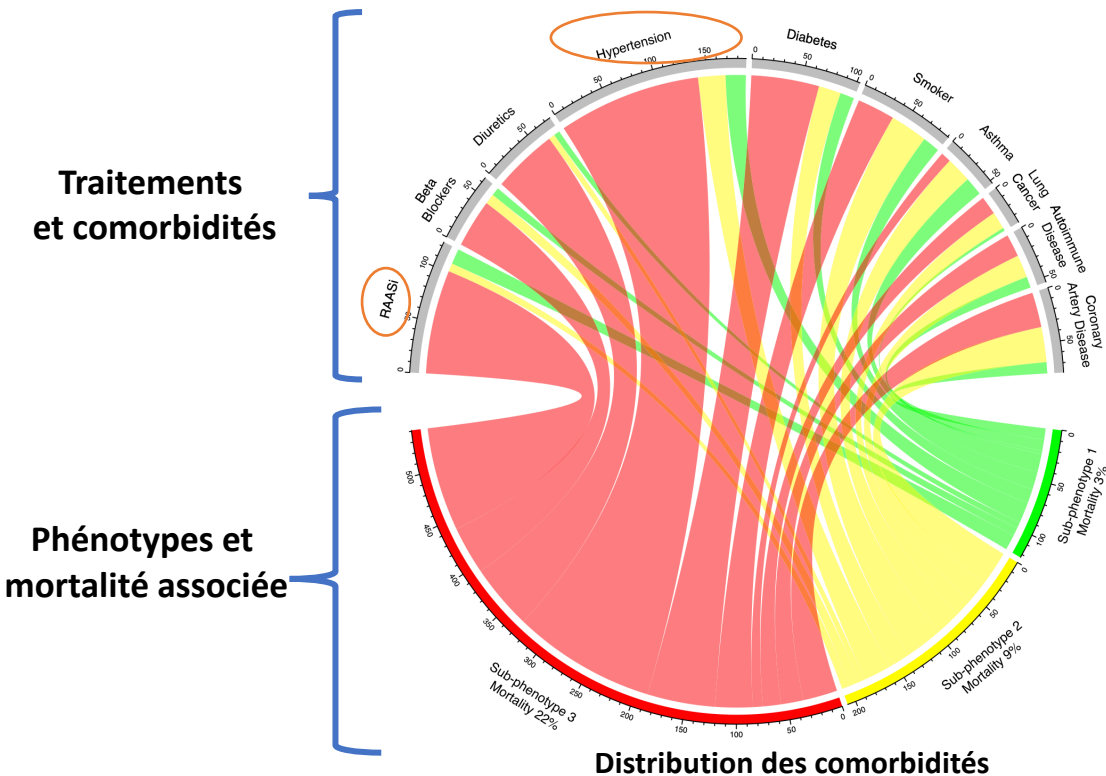
# Identification de phénotypes permettant de prédire le risque de dégradation dans la COVID-19?

# Differences in clinical deterioration among three sub-phenotypes of COVID-19 patients at the time of first positive test: results from a clustering analysis.

Data Science Collaborative Group, ICM, Octobre 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06236-7>

L'identification précoce de patients à haut risque de détérioration via des paramètres cliniques simples reste un challenge.  
Identification de phénotypes à partir d'une cohorte rétrospective francilienne (8 centres) avec modélisation par analyse de cluster.

893 patients inclus, 1<sup>ere</sup> Cs hospitalière en Mars 2020.  
22 variables candidates identifiées.  
Détérioration clinique définie par: admission en réa et/ou décès à J28.



3 phénotypes mis en évidence: mortalité croissante.

3 phénotypes:	Admission en réa	Mortalité
Phénotype 1 (n=179)	7%	3%
Phénotype 2 (n=279)	13%	9%
Phénotype 3 (n=150)	29%	22%

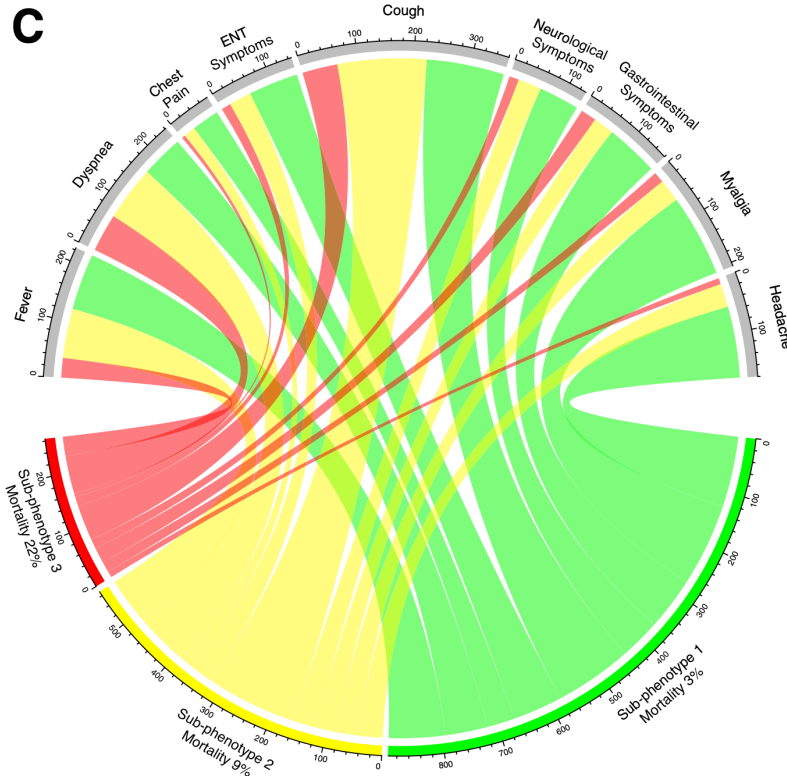
Les patients du phénotype 3:

- Hommes, Age médian 73 ans,
- 23% ont de la fièvre à l'admission
- Moins de la moitié un tableau respiratoire
- Pas de symptomatologie spécifique permettant d'identifier ce phénotype à risque d'aggravation.

=> Figure distribution des symptômes, Sexe, Age diapositive suivante

Differences in clinical deterioration among three sub-phenotypes of COVID-19 patients at the time of first positive test: results from a clustering analysis.

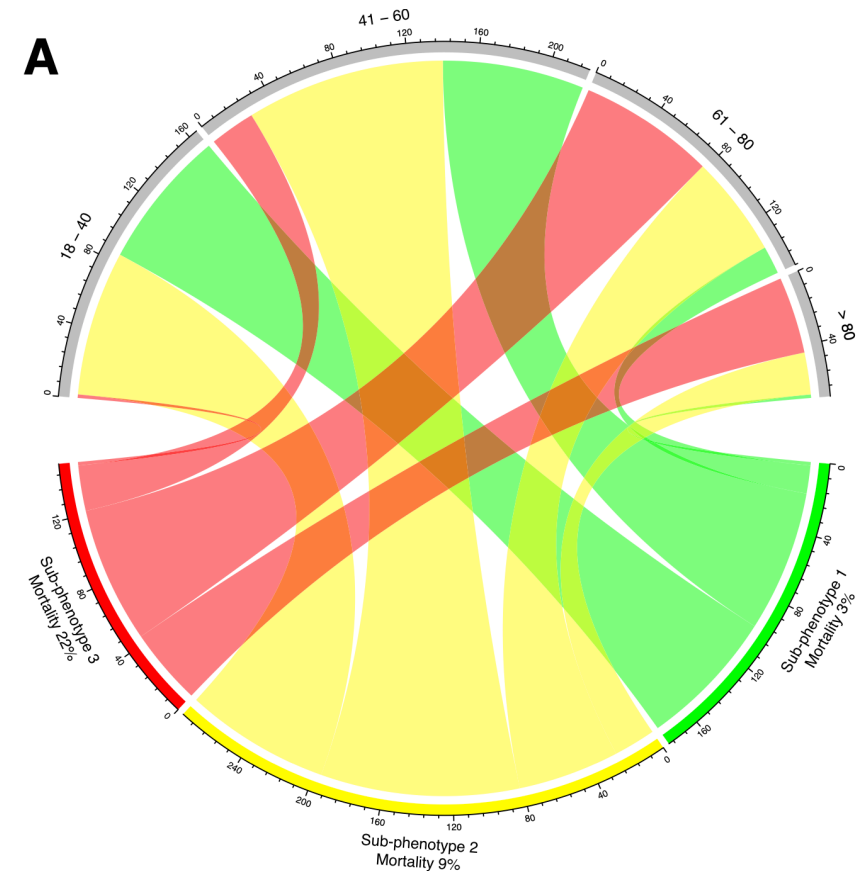
Data Science Collaborative Group, ICM, Octobre 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06236-7>



Distribution des symptômes



Distribution des sexes

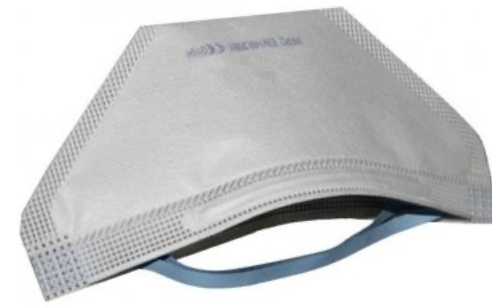


Distribution des âges

**Etude Française ayant permis l'identification de phénotypes individuels à risque d'admission en réa ou de décès à J28. L'hypertension artérielle, la fièvre à l'admission, les signes respiratoires et l'âge ont (entre autre) permis de les définir et d'en estimer le risque de dégradation.**

**Deux points : Ce ne sont pas des algorithmes de Triage, une validation prospective est nécessaire.**





# Charge virale, immunité, inflammation et COVID-19

# CHARGE VIRALE ET MORTALITE

SARS-CoV-2 detection in the lower respiratory tract of invasively ventilated ARDS patients,

Buetti et al, *Critical care* 2020 [doi.org/10.1186/s13054-020-03323-5](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03323-5)

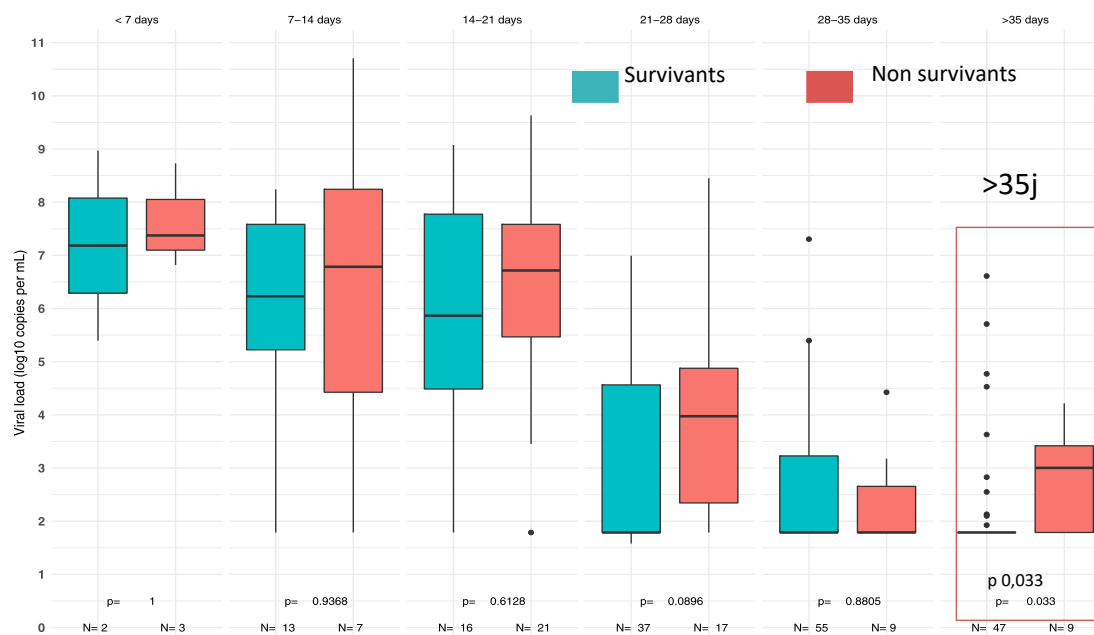
## Objectif :

- Description de l'évolution de la charge virale et du temps avant négativation
- Association entre charge virale et mortalité à 6 semaines

Étude bicentrique incluant **90 patients Covid + ventilés, 267 prélèvements distaux** (LBA, aspirations trachéales et PDP)

Population : homme (78,4%) de 62,5 ans, SAPS II 45,5

Thérapeutiques : Ritonavir/Lopnavir 42,2%, HCQ 30%, CC 53,3%



Charge virale ajustée sur le délai depuis le début des symptômes

Délai avant négativation des prélèvements profonds (j)	29 (23-24)
--	------------

Nombre de prélèvements /patient (n)	3 (2-4)
-------------------------------------	---------

Mortalité (n, %)	23 (25,6)
------------------	-----------

Pas d'association entre excrétion virale prolongée et âge, comorbidités CV, diabète, immunodépression ou corticothérapie

Association significative entre charge virale et mortalité après ajustement sur le début des symptômes.

**Excrétion virale prolongée en soins critiques → prolongation de l'isolement?**

**Hétérogénéité des types de prélèvements avec dilutions non standardisées**

**Quelle valeur seuil? A quel délai?**

**Plus une clairance virale allongée qu'une valeur absolue?**



# Orage cytokinique, Inflammation, IL-6, Tocilizumab et COVID-19

# COVID-19 sévère et « orage » cytokinique

Leisman et al., Lancet Respir Med. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30404-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5)

« Orage » cytokinique décrit dans les infections sévères à COVID avec élévation notamment de l'IL-6, cible thérapeutique potentielle en cours d'évaluation (Tocilizumab, Kevzara, etc.)

Revue systématique et méta-analyse des études incluant des patients avec infection sévère à COVID-19 et dosage de l'IL-6 disponible  
Comparaison avec les dosages dans d'autres pathologies (SDRA, sepsis, syndrome de relargage cytokinique (CRS, complication des CAR-T cells))

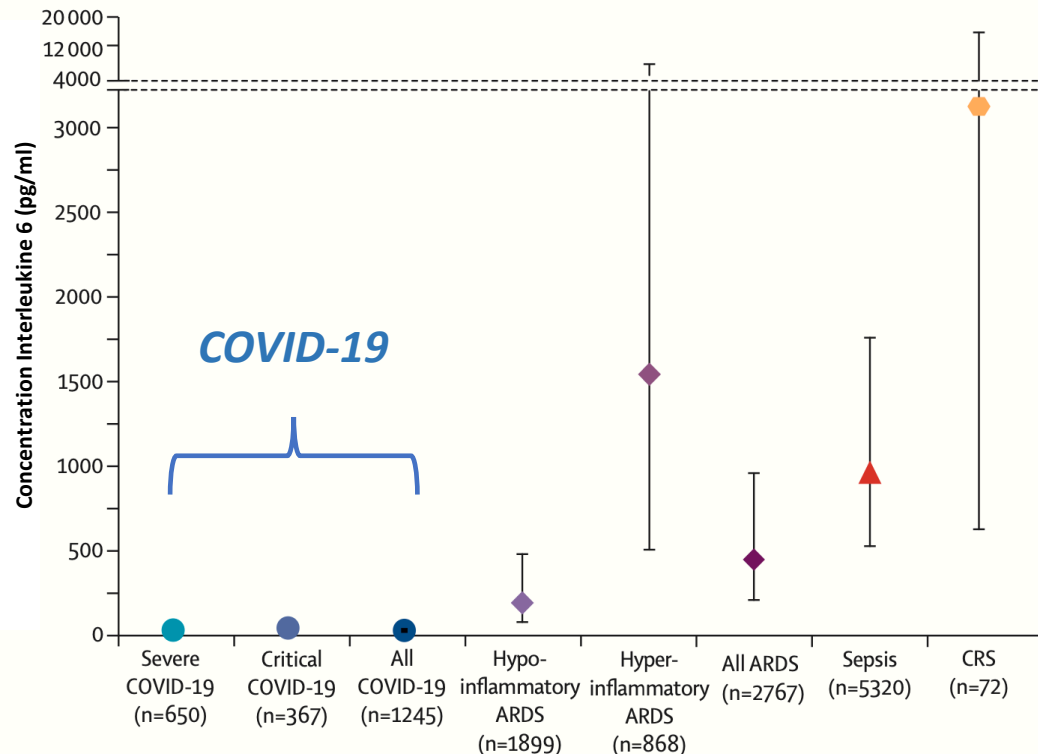
## 25 études incluses, 1245 patients

Comparaison avec SDRA (4 études, n=2767), sepsis (4 études, n=5320), CRS (4 études, n=72)

Taux IL-6 moyen : 36,7 pg/mL (95% IC 21,6–62,3 pg/mL), **plus faible** que les concentrations retrouvées dans les autres pathologies

Résultats similaires pour d'autres cytokines (IL-8, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , etc.)

A l'inverse, d'autres marqueurs de l'inflammation (CRP, Ferritine, D-dimères) élevés dans la COVID-19



Concentration d'IL-6 moins élevées que dans d'autres pathologies de réanimation

Limites : hétérogénéité des études et des patients inclus ( $I^2=57,7\%$ ), dosage IL-6 non standardisé, nature purement descriptive de l'étude

Incertitude persistante sur la physiopathologie des dysfonctions d'organes au cours de l'infection à COVID-19, d'autres mécanismes en cause ?  
Lymphodéplétion, endothélite, activation de la coagulation, dommages tissulaires d'origine virale directe, etc...

Prudence concernant les traitements anti-IL-6 dans l'attente d'études cliniques probantes.

# TOCILIZUMAB et COVID-19 Part 1

Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia A Randomized Clinical Trial  
 CORIMUNO-19 Collaborative Group, *JAMA Intern Med*, October 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820

**Rationnel:** Dans les formes graves de COVID-19, le SARS-CoV-2 serait à l'origine d'une réaction inflammatoire majeure avec notamment une hyperproduction d'IL-6.

**Objectif:** Evaluer l'efficacité d'un Anti IL-6 (Ac anti IL6-R) le Tocilizumab pour améliorer le devenir des patients atteints de forme modérée à grave de la COVID-19.

**Matériel et Méthode:** Patients avec pneumonie à SARS-CoV-2 modérée à sévère, Score WHO-CPS 5: hospitalisation avec oxygénorequance > 3L/min sans ONHD ni VNI ni VM.

9 hôpitaux français. 31 Mars au 18 Avril.

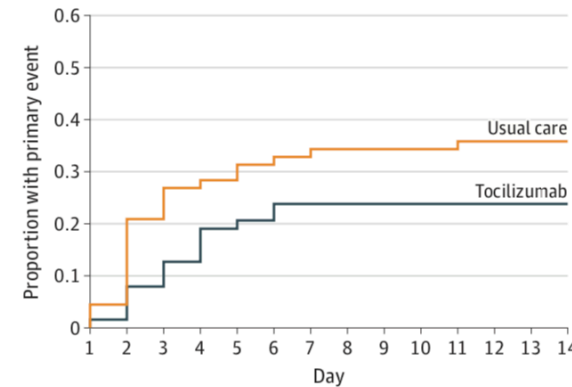
Randomisation : Soins courants / Tocilizumab + Soins courants.

**Tocilizumab 8mg/kg à J1 +/- 400mg à J3.**

**Critère de jugement principal:** composite et double. Décès ou nécessitant de ventilation (ONHD, VNI, VM) à J4 et J14.

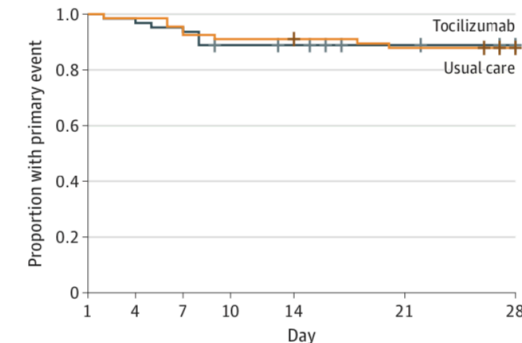
Caractéristiques	Tocilizumab + SC	Soins courants
Age	64 (57.1-74.3)	63.3 (57.1-72.3)
Débit Oxygène (L/min)	5 (3-8)	5 (3-6)
SpO2	95 (93-96)	95 (93-97)
Fréquence respi	24 (22-30)	26 (24-30)

## Décès, VM, ONHD, VNI à J14



No. at risk	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13	Day 14
Tocilizumab	63	62	58	55	51	50	48	48	48	48	48	48	48	48
Usual care	67	64	53	49	48	46	45	44	44	44	44	43	43	43

## Survie à J28



No. at risk	Day 1	Day 4	Day 7	Day 10	Day 14	Day 21	Day 28
Tocilizumab	63	62	60	55	54	50	46
Usual care	67	66	64	61	61	56	50

**Résultats:** A J4 19% des patients du groupe Tocilizumab avaient un score WHO de 5 ou plus vs 28.3% dans le groupe soins courants (-9%; IC90[-21-3]).  
**Après 14 jours: 24% vs 36% (-12%, IC95[-28-4]).**  
**18% transférés en réanimation groupe TOCI vs 36%** (Différence de risque, 18%; IC95[0.4%-31%]).

**Conclusion des auteurs: Le Tocilizumab ne modifie pas l'évolution de la maladie à J4 mais pourrait réduire le CJP composite Décès ONHD VNI VM à J14? NS sur la mortalité.**

**Limites: CJP double et composite, nombreux éléments de gravité différente (décès vs ONHD), pas de monitoring biologique d'efficacité du Tocilizumab, population sélectionnée WHO-CPS5 -> Validité externe?**



# TOCILIZUMAB et COVID-19 Part 2

Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19, BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators, NEJM 21 October 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2028836

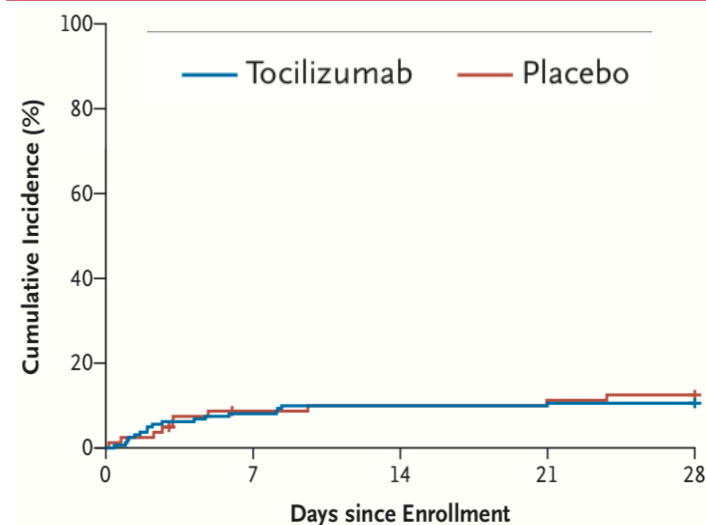
## Matériel et Méthode: 20 Avril-15 Juin 2020

7 Hôpitaux Boston. Patients de 19-85 ans atteints de la COVID-19. Sévérité: Dans les 72h précédant l'inclusion 2 critères parmi: Fièvre supérieure à 38°C, Infiltrats pulmonaires, nécessité d'oxygénothérapie pour SpO2 > 92% + 1 critère biologique: CRP > 50mg/L, Ferritine > 500ng/mL, D-dimères > 1000 ng/mL, LDH > 250UI/L. Exclusion des patients à plus de 10 L O2.

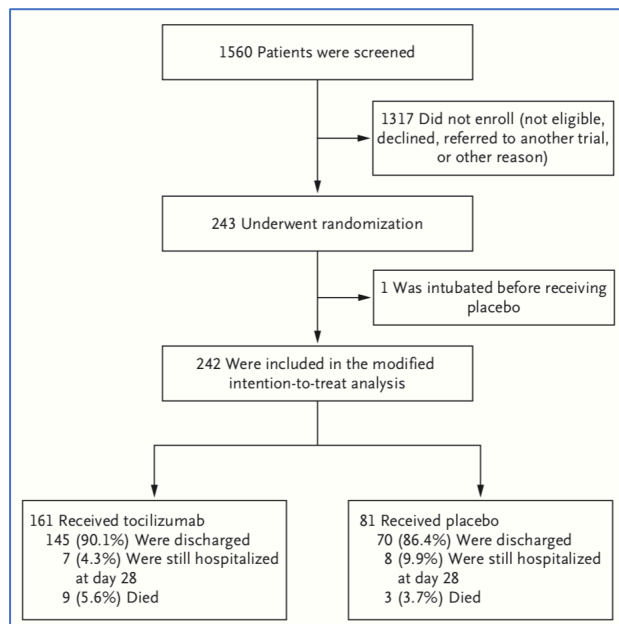
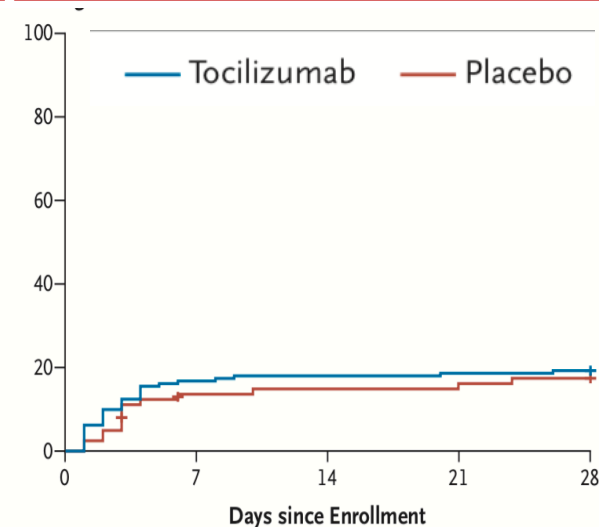
## Randomisation 2/1: Tocilizumab 8mg/kg max 800mg vs Placebo

**Critère de jugement principal:** Intubation (ou décès pour les gens décédant avant l'intubation) à J28.

Kaplan Meier nécessité de VM ou décès en fonction du temps



Incidence aggravation clinique en fonction du temps



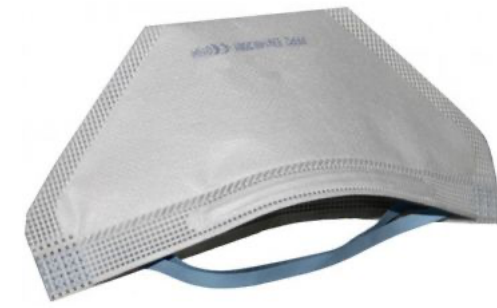
Caractéristiques	Tocilizumab	Placebo
Age	61.6 (46.4–69.7)	56.5 (44.7–67.8)
BMI médian	29.9 (26.0–34.2)	30.2 (25.7–33.8)
IL6 pg/mL	23.6 (14.0–49.9)	25.4 (14.6–40.3)
CRP	116.0 (67.1–190.6)	94.3 (58.4–142.0)
TTT par corticoïdes	11%	6%

**Résultats:** 17 patients (10.6%) intubés ou décédés à J28 groupe Tocilizumab vs 10 (12.5%) groupe placebo:HR 0.83 (95%[CI], 0.38-1.81; P=0.64)  
 J28 aggravation 19.3% groupe Toci vs 17.4% HR 1.11 (IC95%: 0.59-2.10; P = 0.73)  
 Données de Safety rassurantes.

**Conclusion des auteurs:** Pas d'effet du Tocilizumab sur le risque d'intubation ou de décès à J28, pas d'effet sur la progression de la maladie.

**Forces:** Essai randomisé en double aveugle, dosage IL6 à l'inclusion.

**Limites:** déséquilibre entre les groupes notamment sur âge mais analyses ajustées NS également, rationnel des études sur Tocilizumab = IL6 élevé or taux IL6 non élevé chez les patients COVID a contrario des différentes maladies pour lesquelles le Tocilizumab est administré habituellement....



# Optiflow, score ROX et COVID-19

# Index ROX et prédiction de l'intubation chez les patients hospitalisés pour pneumonie Covid-19 hypoxémiante et sous oxygénothérapie nasale à haut débit (ONHD).

Zucman et al, ICM, Oct 2020

## Qu'est ce que le ROX :

$$\frac{SpO_2}{FiO_2} / FR$$

- Index d'évaluation de la fonction respiratoire
- Patients sous oxygénothérapie nasale à haut débit
- Un ROX > 4,88 à H2, H6 et H12 du début de l'ONHD est associé à un risque plus faible d'intubation et d'échec de l'ONHD

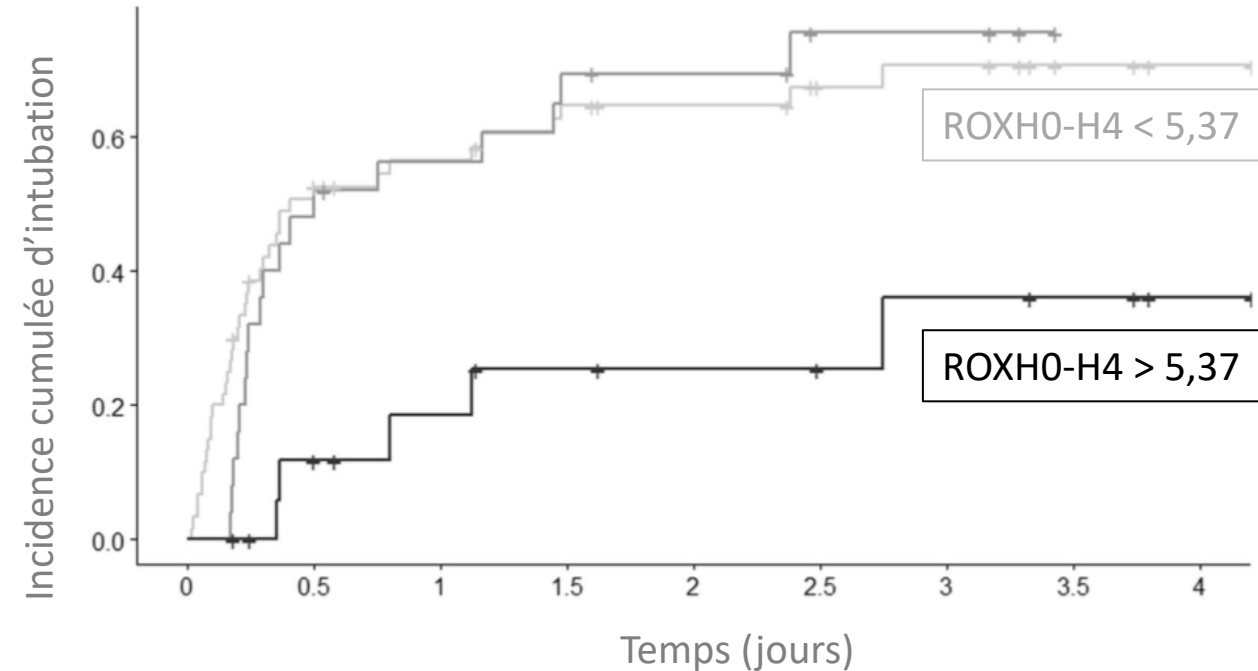
Roca et al, AJRCCM, 2019

## Cette étude :

- Cohorte rétrospective monocentrique française
- 62 patients inclus : 21 succès d'ONHD et 39 patients intubés; mortalité globale : 17%
- **ROX-H0H4 ≥ 5.37 est associé à un risque diminué d'intubation après H4**

$$HR = 0.59 [IC95\% 0.41-0.84], p = 0.0037$$

- ROX-H0H4 avait de bonnes performances pour prédire l'intubation avec une aire sous la courbe 0,75, [IC 95% 0.6-0.9], sensibilité de 0,66 et spécificité de 0,83
- **Limite majeure : étude retrospective, risque de facteurs de confusion**



**Chez les patients pris en charge pour une pneumonie Covid-19 hypoxémiante et traités par ONHD, un index ROX supérieur à 5,37 dans les 4 premières heures de prise en charge est associé à un plus faible risque d'intubation**



# **Impact des mesures barrières liées à la COVID-19 sur les virus respiratoires hivernaux en pédiatrie.**

# IMPACT DES MESURES BARRIERES SUR LES AUTRES VIRUS RESPIRATOIRES

The impact of COVID-19 public health measures on detections of influenza and respiratory syncytial virus in children during the 2020 Australian winter *Yeoh et al. publié dans Clinical Infectious Diseases, 2020 Sep, doi:10.1093/cid/ciaa1475*

**Problématique:** Impact des gestes barrières mis en place pour lutter contre la COVID 19 sur la transmission des autres virus respiratoires en pédiatrie.

**Contexte:** Début de la pandémie au début de l'hiver dans l'hémisphère sud, pic habituel des infections respiratoires (VRS et Virus influenza (VI)). Ouest de l'Australie 2,64 millions d'habitants, surtout citadins avec taux très faible de Sars cov2 en Australie en début de pandémie (région ouest 655 cas dont 562 liés à des voyages).

## Méthodologie:

Recueil du nombre des tests positifs dans l'ensemble des laboratoires de la région ouest de l'Australie pour le VRS et la grippe entre Janvier et Aout 2020.

Cas positifs : PCR ou test antigénique validés sur des kits pédiatriques (moins de 16 ans).

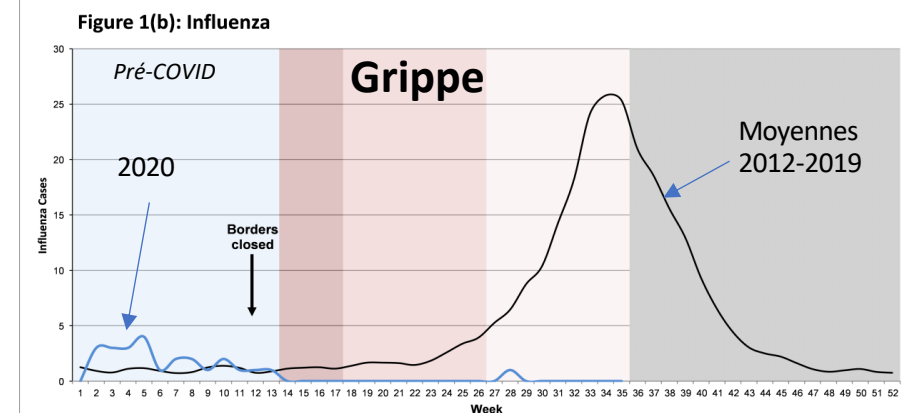
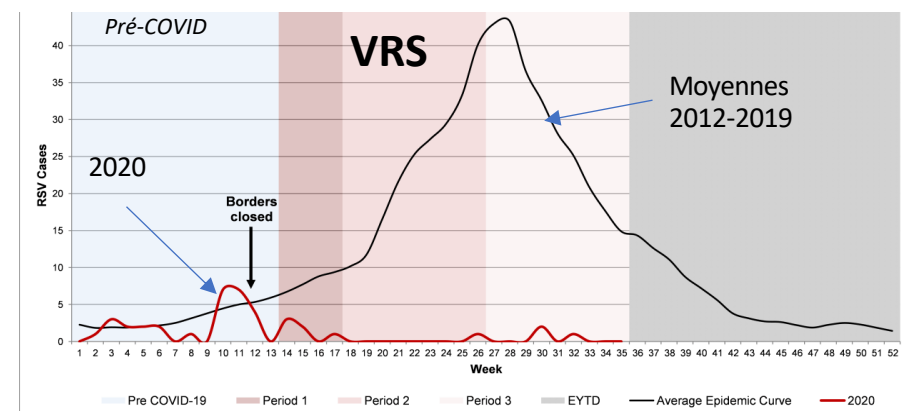
Groupe contrôle = Moyenne réalisée sur les épidémies de 2012 à 2019 sur la même population

## Résultats:

Entre 2012 et 2019, moyenne de 629 cas annuels pour VRS et 278 pour VI

Avant les mesures barrières en 2020, 29 cas de VRS et 24 pour VI (idem années antérieures)

**A partir des mesures de restriction, 10 cas de VRS et 1 de VI, soit une baisse de 98% pour le VRS et de 99,4% pour le VI par rapport aux années antérieures.**



Fermeture des frontières et quatorzaine aux retours dès le 20/03/2020.  
Période 1: confinement, vacances scolaires, arrêt des voyages inter états.  
Période 2: déconfinement partiel, écoles ouvertes, gestes barrières  
Période 3: déconfinement quasi-total (sport en intérieur limité à 50)

## Conclusion:

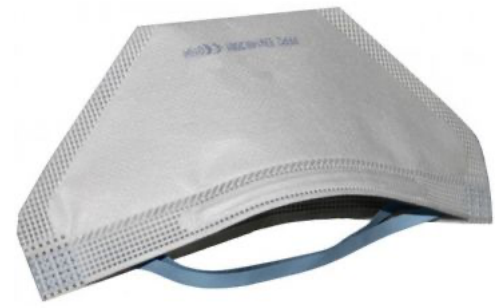
**Epidémie de SARS-CoV-2 rapidement contrôlée en Australie via les mesures restrictives mises en place.**

**Baisse majeure des infections respiratoires avec les mesures restrictives liées au SARS CoV2, sans rebond au déconfinement: Pic décalé?**

**Manque les données hospitalières (Taux de positivité légèrement modifié)**

**Manque de recul mais possible atténuation de l'épidémie de grippe et de VRS dans l'hémisphère nord si mesures restrictives appliquées**





# 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

**31**  
10,2020