

Le Masque et la plume

Revue de presse N°56
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 29/10/2020

< Données au 29/10/2020 >

France

COVID-19 - France

1 282 769
(+ 47 637)
cas confirmés

36 020
(+ 235)
cumul des décès

Données hospitalières

21 183
(+ 976)
hospitalisations

2 607
(- 214)
nouveaux patients hospitalisés

115 287
(+ 7 310)
retours à domicile

3 156
(+ 111)
en réanimation

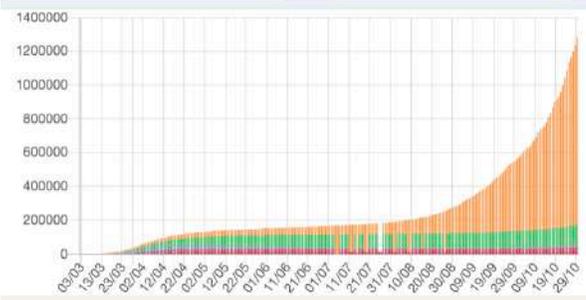
395
(+ 23)
nouveaux patients en réanimation

24 659
(+ 235)
décès à l'hôpital

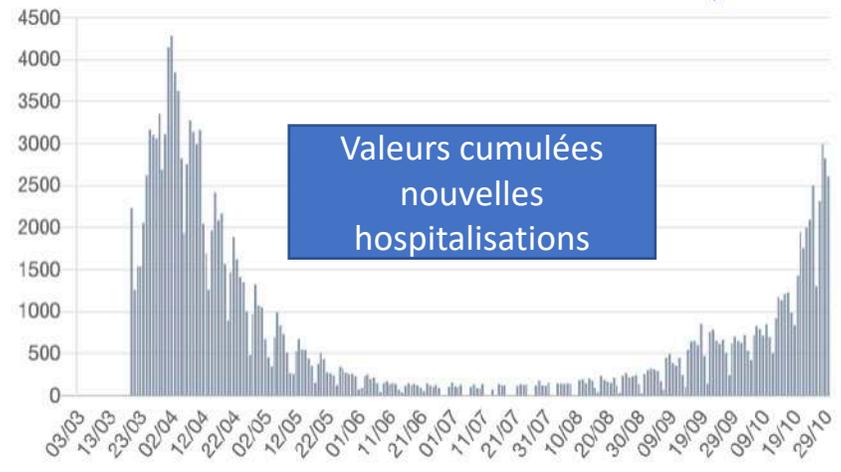
Données EHPAD et EMS

62 297
cas confirmés en EHPAD et EMS

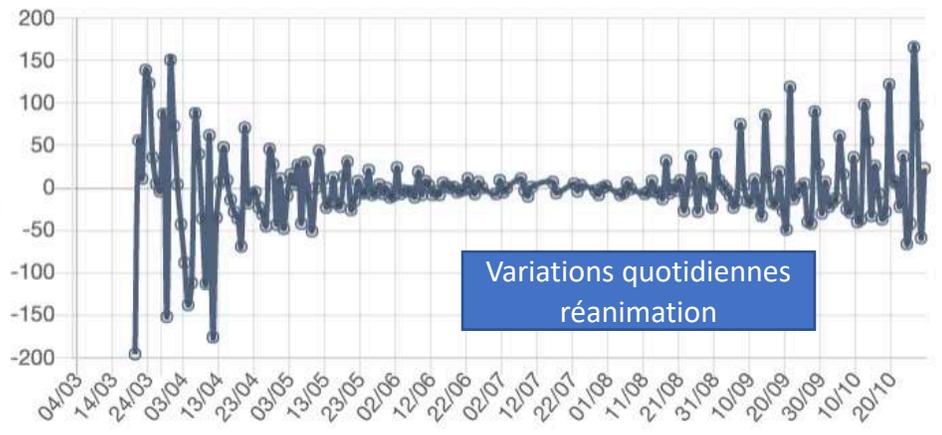
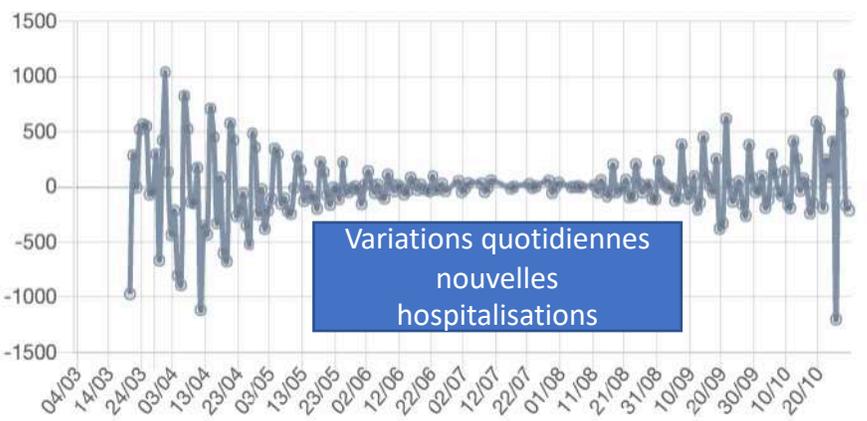
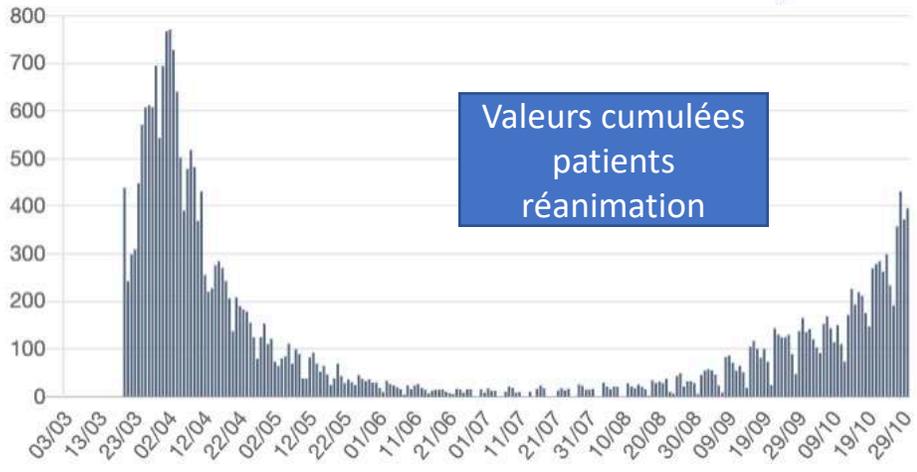
11 361
décès en EHPAD et EMS



Hospitalisation



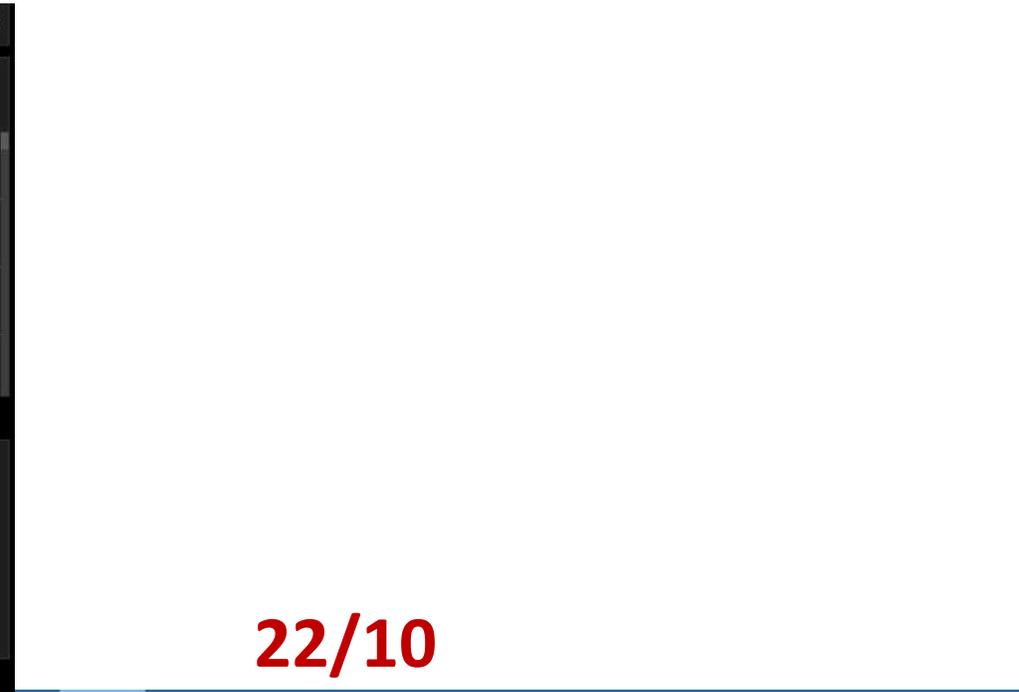
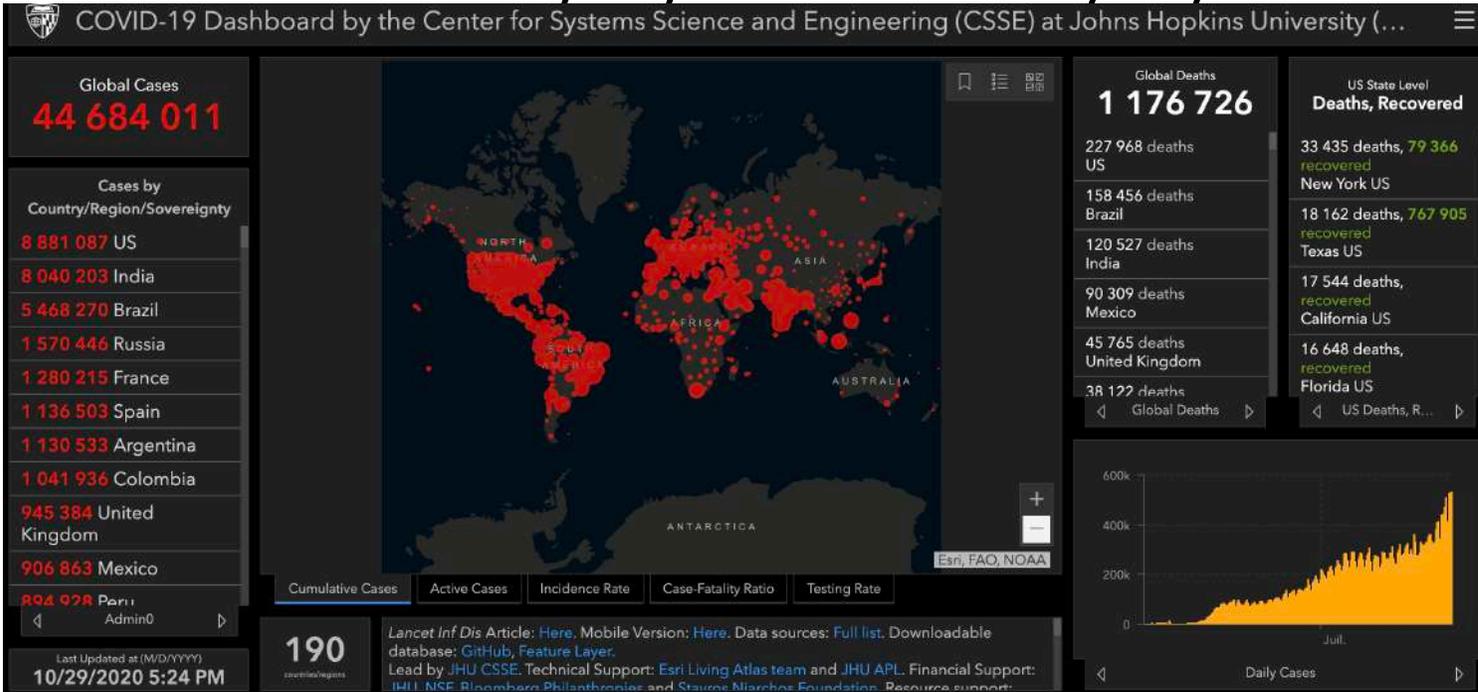
Réanimation



Point épidémiologique du 22/10/2020



LE MONDE le 29/10/2020 vs le 22/10/2020



29/10

22/10



Impact prévisionnel des différents scénarios de reconfinement

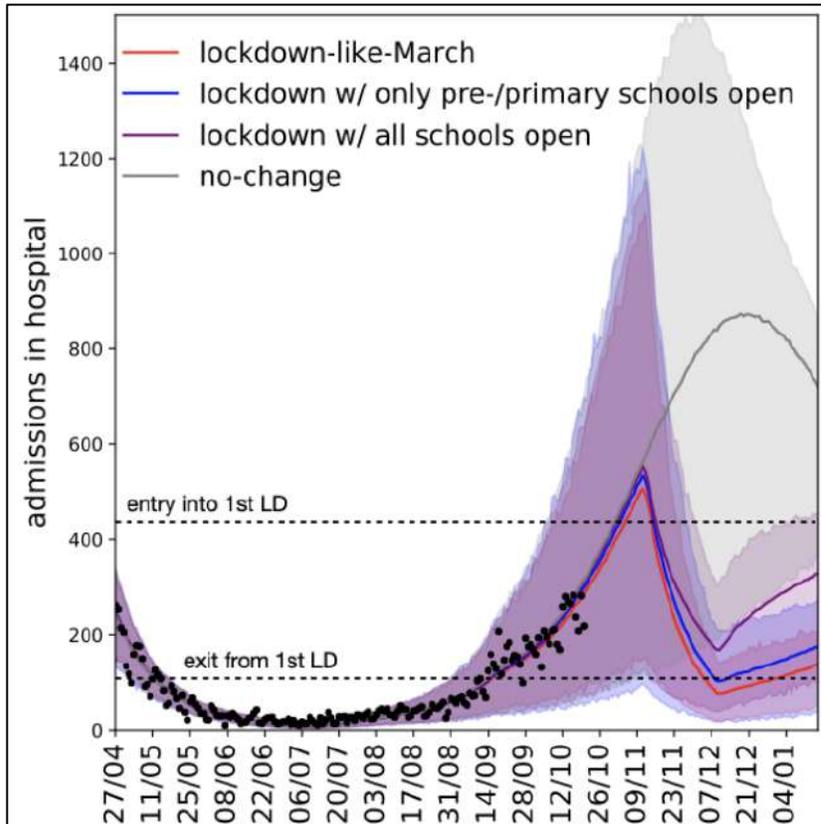
Expected impact of a lockdown with schools in session - France, Oct 2020

Giulia Pullano, Laura Di Domenico, Chiara E Sabbatini, Vittoria Colizza; www.epicx-lab.com/uploads/9/6/9/4/9694133/inserm_covid-19-lockdown_schools_open.pdf

Etat des lieux

- Ce travail ne concerne que l'Ile-de-France
- Etude qui modélise les possibles scénarios de confinement selon l'ouverture des écoles et lycées
- Hypothèse selon laquelle le confinement est le même qu'en mars/avril
- Paramètre de l'étude (semaine 42)
 - o R_0 : 1,22
 - o Doublement du taux d'hospitalisation tous les 15 jours
 - o 20% des actifs ne sont pas sur leur lieu de travail (vs 75% per-confinement)

Hypothèse d'un reconfinement semaine 45



Interprétation

- L'ouverture des écoles, collèges, lycées semblent impacter essentiellement le rebond lors du déconfinement
- Plus le confinement est précoce dans le temps moins le pic est haut et plus il est précoce
- Si absence de confinement (=maintien situation de couvre feu seulement)(en gris)
 - Le pic attendu pourrait être celui de la première vague
- Si écoles/collèges/lycées sont ouverts (**en violet, scénario choisi**)
 - Réduction attendue des hospitalisations de 41 à 60%
- Si ouverture seulement des écoles ouvertes /collèges (lycées fermés)
 - Réduction attendue des hospitalisations de 52 à 69%
- Si fermeture des écoles/collèges/lycées 1 mois
 - Réduction attendue du pic entre 29 et 48%
 - Réduction totale des hospitalisations de 55 à 74%
- Modèle qui ne prend pas en compte l'impact du contact-tracing

Modèle optimiste car considère un confinement beaucoup plus strict (idem mars/avril) que celui qui est mis en place à partir du 29/10/2020



Organisation de la chirurgie carcinologique lors de la pandémie COVID-19: Quid des circuits dédiés?

Elective Cancer Surgery in COVID-19–Free Surgical Pathways During the SARS-CoV-2 Pandemic: An International, Multicenter, Comparative Cohort Study.

Glasbey et al – Journal of Clinical Oncology - <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01933>

QUOI?

Développement de circuits dédiés sans Covid en période épidémique pour la prise en charge de patients nécessitant une chirurgie carcinologique électorale afin d'éviter les contaminations croisées.

Lourdeur organisationnelle importante. Cette organisation est-elle justifiée?

Objectif : comparer le taux de complications respiratoires après chirurgies carcinologiques électorales dans des établissements ayant un circuit dédié et ceux n'en ayant pas.

COMMENT ?

Cohorte internationale multicentrique prospective de 9171 patients consécutifs De premier cas « régional » jusqu'à Avril 2020, 2481 dédiés, 6689 non dédiés.

CJP composite : complications respiratoires post opératoire incluant pneumonie, SDRA ou nécessité de ventilation mécanique

CJS : infection SARS CoV 2, mortalité J30

Circuit dédié = salle d'hospitalisation et de soins intensifs et blocs opératoires dédiés exclusivement aux non Covid. Autre configuration : circuit non dédié



39,2% hommes

75% entre 50 et 80 ans

Chirurgie colorectale 25%

Cancer sein 23%

ASA1-2 71,9%

BMI>25 61,4%

Comorbidité respiratoire 10,8%

Chirurgie majeure 76,8%

Ambulatoire 8%

	Absence de circuit dédié	Circuit dédié	OR
Complications respiratoires	329 (4,9%)	55 (2,2%)	0,62 (0,44-0,86)
Infection SARS CoV 2	238 (3,6%)	53 (2,1%)	0,51 (0,36-0,72)
Mortalité J30	116 (1,7%)	18 (0,7%)	0,45 (0,25-0,78)

**Diminution des complications respiratoires si circuit dédié, ajusté sur âge, sexe masculin, grade ASA, comorbidités, type de chirurgie, centre
Diminution des pneumonies COVID mais durée médiane de séjour = 4 jours (COVID communautaire avec PCR d'entrée faussement négative ou vrai COVID nosocomial?)**

Principe de précaution pour les patients fragiles : circuit dédié dans structures mixtes ou hôpitaux dédiés Covid négatif



Co-infections et gestion de l'antibiothérapie pendant la pandémie COVID-19



ES (95% CI) Weight

Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis

Lansbury et al. Journal of infection 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>

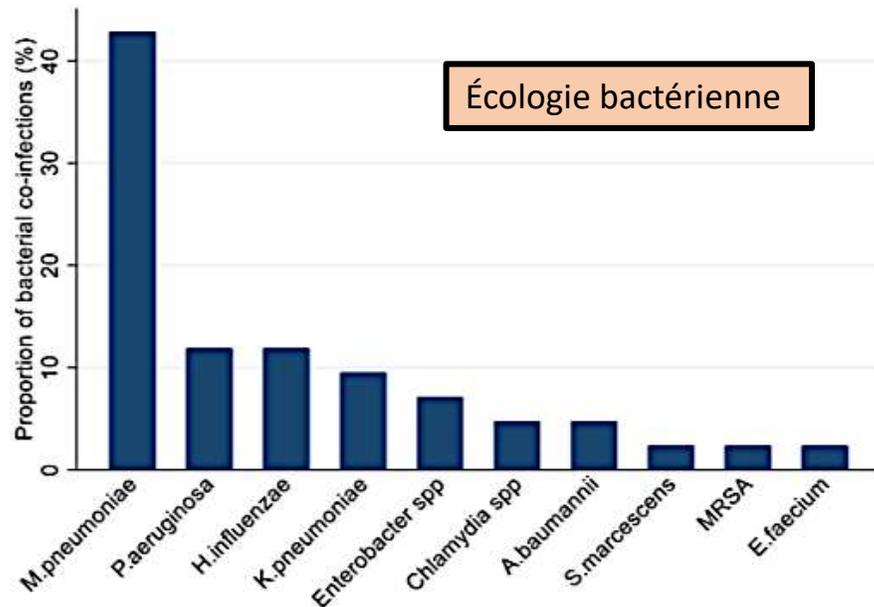
Méta analyse des études s'intéressant aux co-infections bactériennes et virales des patients COVID-19
30 études incluses

Les co-infections sont rares

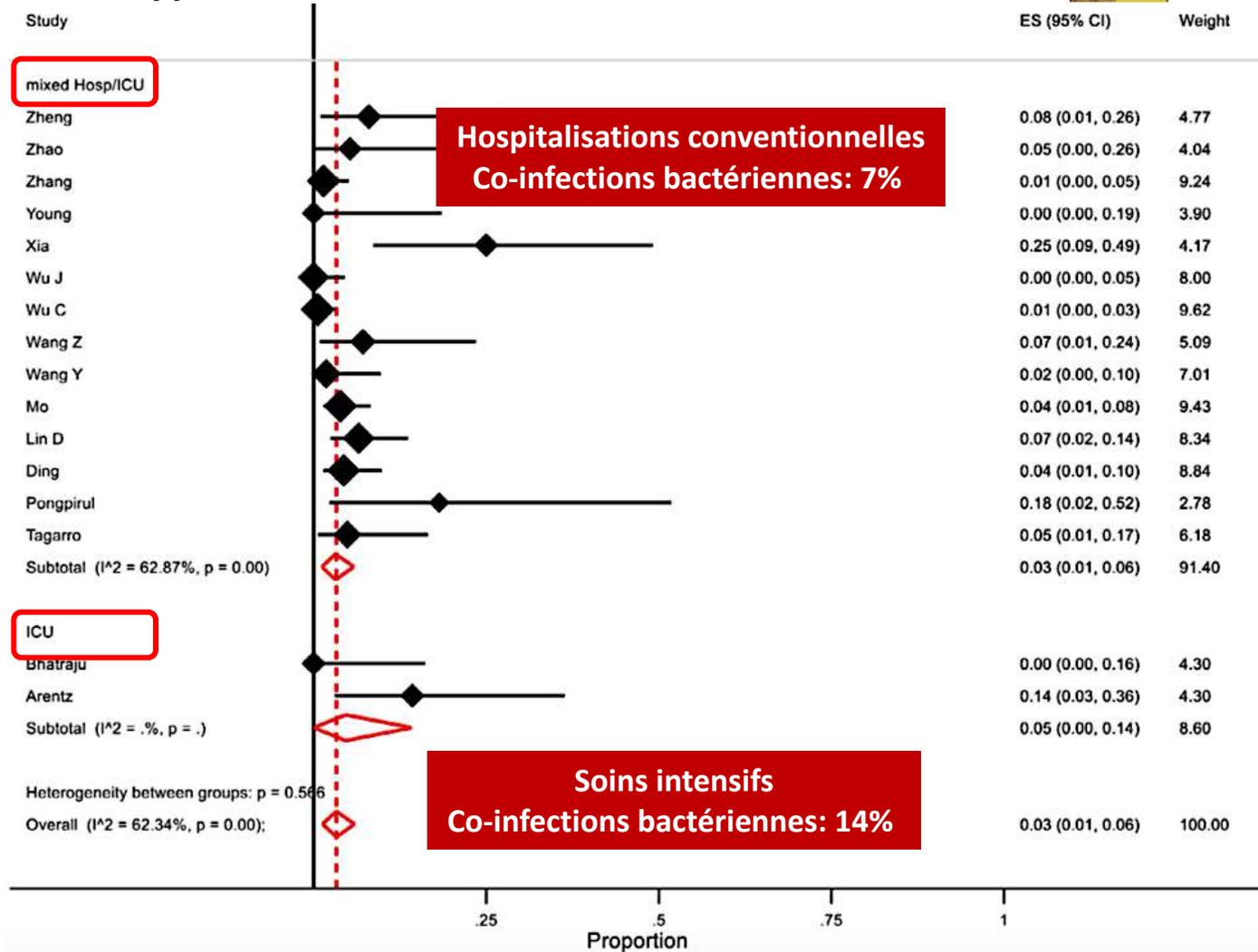
Co-infections virales: 3%

Co-infections bactériennes: 7 à 14%

Prédominance des intracellulaires dans les co-infections



Écologie bactérienne



**Hospitalisations conventionnelles
Co-infections bactériennes: 7%**

**Soins intensifs
Co-infections bactériennes: 14%**

Limites

Résultats provenant de la première vague (77 % études chinoises)
Pas de définition co-infections précoces vs tardives (surinfection). Probable surestimation des intracellulaires (PCR). Ecologie différente selon les centres.

Antimicrobial stewardship in ICUs during the COVID-19 pandemic: back to the 90s?

De Waele et al. *Intensive Care Med* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06278-x>

Problématique:

Haut taux de mortalité + risque de co-infections bactériennes à l'admission:

Utilisation fréquente d'une antibiothérapie probabiliste

MAIS

Limiter l'utilisation des antibiotiques peut:

Prévenir la résistance bactérienne

Diminuer le risque de toxicité (co-utilisation avec antiviraux)

Comment ajuster sa prescription d'antibiotiques ?

Éléments de réponses/discussions

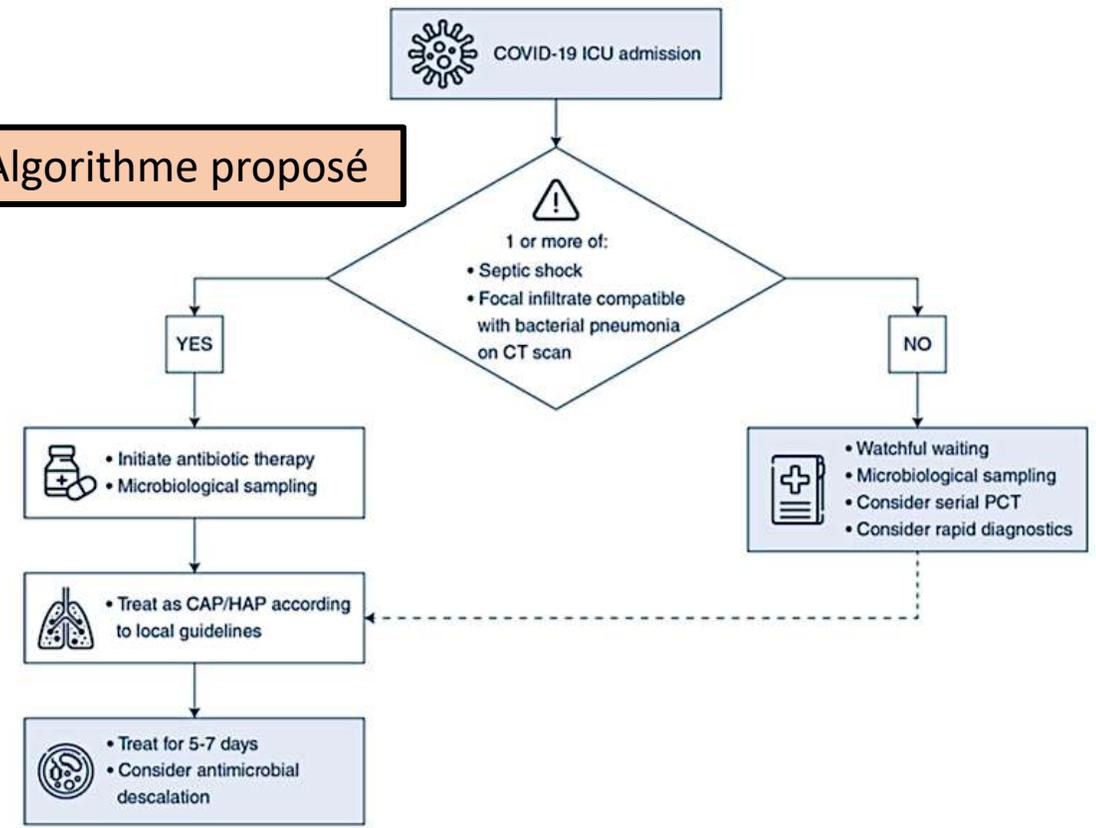
Risque de coïnfection faible 3,4% à 14% (cf diapo précédente)

Individualisation de la réponse en fonction de la sévérité du patient

Surveillance armée+++ . Place des marqueurs pour le suivi ??

Impact des corticoïdes et des immunomodulateurs sur la stratégie ??

Algorithme proposé



Protocoles locaux pour homogénéiser les pratiques

Diffuser – Informer – Réévaluer



Thérapeutique: Plasma de patients convalescents

Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial)

Agarwal et al, BMJ, Oct 2020, <https://doi.org/10.1136/bmj.m3939>

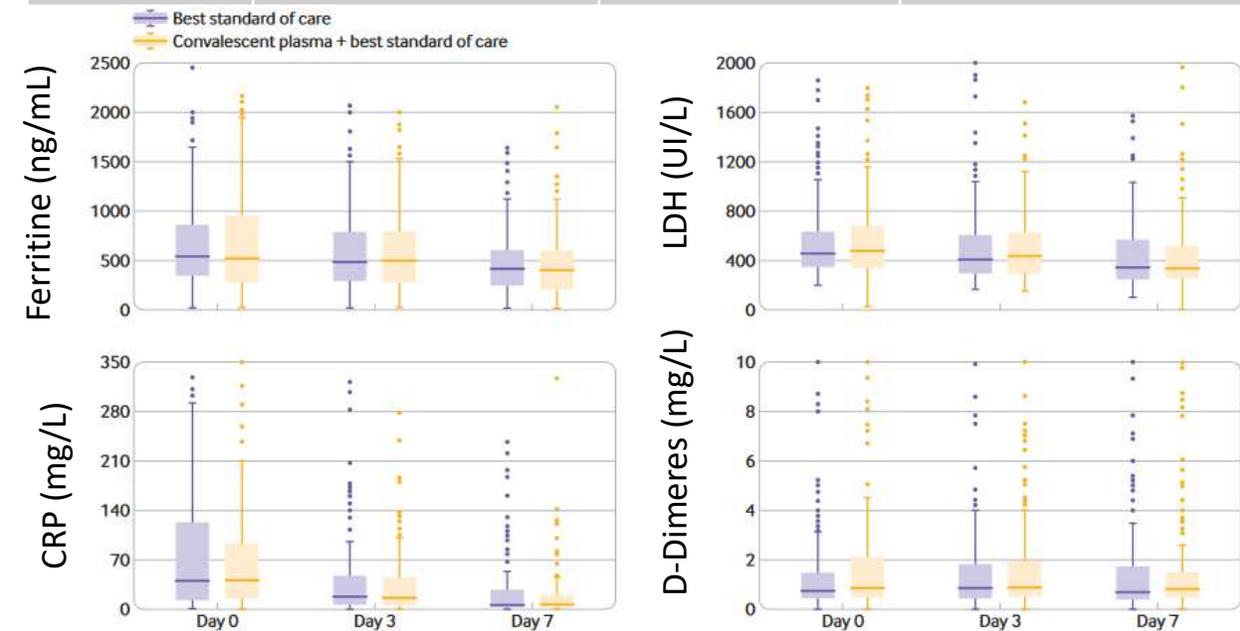
Matériel et méthode:

- Essai indien multicentrique, en ouvert, comparant :
 - **Bras contrôle : soins standards optimaux**
 - **Bras interventionnel : soins standards et administration de 2 doses de plasmas de patients convalescents (H0-H24)**
- Inclusion de patients hospitalisés pour une pneumonie Covid-19 confirmée de gravité modérée définie comme : $SpO_2 < 93\%$ en air ambiant ou $PaO_2/FiO_2 < 300$ ou $FR > 24/min$
- **CJP composite : mortalité à J28 ou $PaO_2/FiO_2 < 100$**

Résultats

- 464 patients inclus, age médian : 52 ans, 75% d'hommes
- Gravité respiratoire : SpO_2 médiane en air ambiant à 88%, PaO_2/FiO_2 médian à 250
- 10% des patients traités par dexaméthasone
- **Limite majeure** : pas de données recueillies sur la survenue d'événements thrombotiques (effet secondaire possible après transfusion du plasma de convalescent)

	Bras interventionnel (n=235)	Bras contrôle (n=229)	RR ajusté [IC à 95%]
CJP, n (%)	44 (19)	41 (18)	1,07 [0,73-1,58]



Panel des marqueurs inflammatoires à J0, J3 et J7 selon le bras de traitement

La transfusion de plasma de patients convalescents n'améliore pas la mortalité ni l'évolution vers une forme grave en cas de pneumonie Covid-19 de gravité modérée.



Immunité et COVID-19: vers une immunité protectrice?

Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans

Seow et al., Nature Microbiology, October 2020 <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00813-8>

Objectif: Comprendre l'immunité induite par le SARS-CoV-2 et notamment la cinétique et la durée de vie des anticorps neutralisants.

Matériel et Méthode: Suivi sur 94 jours de 65 patients avec PCR SARS-CoV-2 positive (59 patients, 6 soignants). Etude du taux d'anticorps IgG, IgM et IgA anti glycoprotéine S, RBD et Protéine N du SARS-CoV-2, puis étude de la réponse **anticorps avec activité neutralisante**. Collecte d'échantillons sanguins de façon séquentielle entre J1 et J94.

Tous les stades de gravité réunis dans la cohorte: 14 patients asymptomatiques atteinte minime sans oxygénothérapie (Sévérité 0) jusqu'à 7 patients sous ECMO (Sévérité 5).

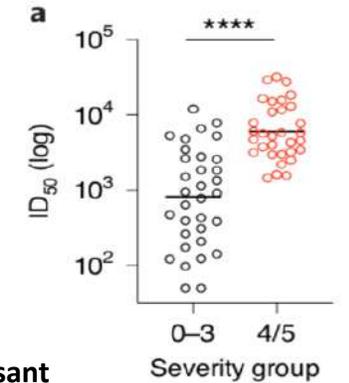
Séropositivité Ac liant (ELISA)	Anti Gp S	Anti RBD	Anti Protéine N	Suivi dans le temps
IgG	92.3%	89.2%	93.8%	Taux élevé dans la plupart des cas à J94
IgM	92.3%	92.3%	95.4%	Déclin rapide à J20 post symptômes
IgA	92.3%	72.3%	84.6%	Déclin rapide à 30 jours

Taux d'Ac	Peak ID ₅₀	Pre-Covid HC	Nombre de jours depuis le début des symptômes													
			0-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	51-55	56-65	65+	
Undetectable	<50	3.1	100	55.6	40.0	16.1	5.7	3.0	4.3	0.0	0.0	0.0	0.0	25.0	11.8	0.0
Low	50-200	7.7	0	16.7	30.0	14.3	14.3	6.1	4.3	16.7	0.0	22.2	12.5	8.3	11.8	8.3
Medium	201-500	10.8	0	16.7	7.5	8.9	5.7	6.1	17.4	16.7	8.3	0.0	0.0	8.3	11.8	25.0
High	501-2000	18.5	0	11.1	7.5	28.6	20.0	21.2	8.7	25.0	41.7	22.2	12.5	33.3	35.3	50.0
Potent	2000+	60.0	0	0.0	15.0	32.1	54.3	63.6	65.2	41.7	50.0	55.6	75.0	25.0	29.4	16.7
Number of samples		65	25	18	40	56	35	33	23	12	12	9	8	12	17	12

Tableau: Evolution du taux d'anticorps neutralisants en fonction du temps (les cases de couleurs représentent le pourcentage de patients avec taux d'Ac en fonction du temps)

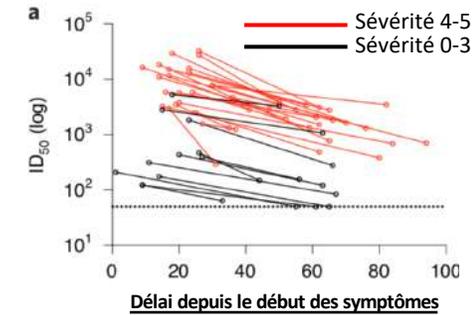
Taux d'anticorps neutralisant en fonction de la sévérité de l'infection à SARS-CoV-2.

Les patients les plus sévères (sous VM=4 ou sous ECMO=5) avaient une réponse plus importante que les patients moins graves.



Décroissance du taux d'anticorps neutralisant au cours du suivi en fonction de la sévérité.

Cinétique identique du déclin d'Ac quelque soit la sévérité. A J94, pour un taux initial élevé, les taux d'Ac neutralisants restent > 1000 alors que pour une réponse initiale basse, les taux sont indétectables.



Réponse au SARS-CoV-2 = Réponse typique d'une infection virale aiguë: Haut taux d'anticorps initialement avec déclin secondaire.

Infection initiale sévère = Pic d'anticorps neutralisant plus important.

Défi pour les futurs vaccins: Induire un taux d'anticorps protecteur similaire à celui d'une infection sévère?

Limites de l'étude: Pas d'identification de la réponse cellulaire et notamment T. Pas de suivi après J94.

Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19

Sekine et al, Cell October 2020, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017>

Objectif: Il semble exister une immunité chez les patients déjà exposés au SARS-CoV-2 pourtant chez certains patients les anticorps neutralisants sont indétectables et, par analogie au SARS-CoV-1, les lymphocytes B mémoire pourraient avoir une courte durée de vie après une primo-infection. **L'étude cherche donc à comprendre le type d'immunité induite par le SARS-CoV-2 et notamment l'immunité cellulaire T.**

Matériel et Méthode: Caractérisation des lymphocytes T CD4 et CD8 chez 206 patients Suédois.

➤ 3 étapes dans la démarche scientifique présentées sous forme Résultats 1,2,3.

Résultat 1: Taux de CD4, CD8 et évolution de leurs profils.

Faible taux de CD4 et CD8 chez les patients à la phase aigue d'une infection modérée à sévère par SARS-CoV-2.

En phase aigue les Lymphocytes T CD8 mémoires des patients avec forme modérée à sévère de COVID-19 exprimaient des marqueurs différents des patients sains ou guéris.

Phase aigue forme modérée à sévère: LT CD8 avec marqueurs liés à l'activation immunitaire(CD38, HLA-Dr, Ki-67), d'immunosuppression (PD-1, TIM-3) et de synthèse de molécules cytotoxiques (Granzyme B, Perforine).

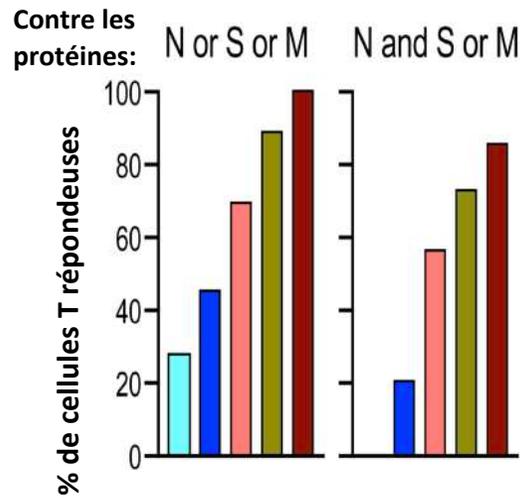
Guérison: les LT CD8+ spécifiques SARS-CoV-2 expriment des marqueurs de LT mémoires spécifiques (CCR7+ CD127+ CD45RA/+ TCF1+) avec corrélation positive entre apparition des marqueurs mémoires et le délai post-infection.

Le temps écoulé depuis l'exposition serait donc associé à l'émergence de cellules T CD8 + mémoires spécifiques du SARS-CoV-2.

Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19, Sekine et al, Cell October 2020, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017>

Résultat 2: Histogramme réponse fonctionnelle mémoire LT anti SARS-CoV-2

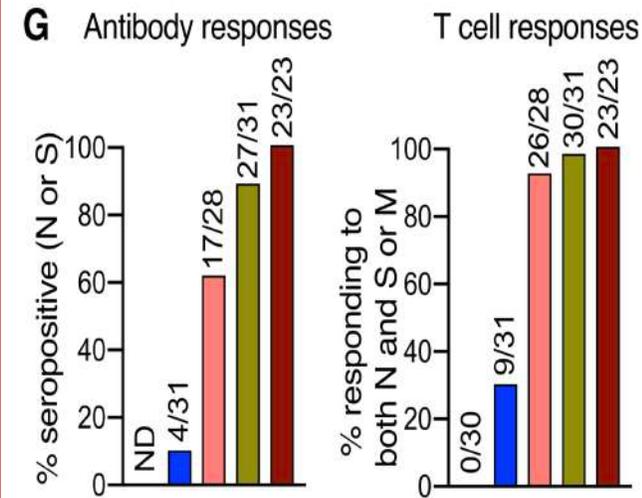
parmi 5 cohortes: Donneurs de sang 2019 avant la pandémie (turquoise), donneurs sains en per-pandémie (bleu), sujet sain mais avec un cas COVID dans le foyer (saumon), forme modérée (kaki), forme sévère (marron).



Il existe une réponse fonctionnelle T mémoire dirigée spécifiquement contre le SARS-CoV-2. Elle est maximale (100%) chez les patients ayant eu une atteinte COVID-19 sévère. 67% des sujets asymptomatiques vivants sous le toit d'un cas COVID-19 confirmé ont également une couverture fonctionnelle a minima.

Résultat 3: Expérience sur la réactivation de la mémoire TCD4 et TCD8: réponse anticorps et réactivation des cellules T spécifiques SARS-CoV-2 à distance.

Donneurs de sang 2019 avant la pandémie (turquoise), donneurs sains en per-pandémie (bleu), sujet sain mais avec un cas COVID dans le foyer (saumon), forme modérée (kaki), forme sévère (marron).



Réactivation de la réponse mémoire T après une première exposition se fait dans 100% des cas après une forme sévère, 96% forme modérée et 92% si cas contact d'un COVID dans le foyer. La réponse CD4 est plus importante que la réponse CD8. Certains patients ont une réponse cellulaire T alors qu'ils n'ont pas de réponse anticorps (séronégatif).

Conclusion : Il existerait une réponse T mémoire qui pourrait contribuer à une protection durable perdurant après l'infection par le SARS-CoV-2, même en l'absence d'anticorps circulants. La séroprévalence pourrait donc sous-estimer le nombre de sujets déjà touchés (ex: 4 donneurs de sang sains sur 31 avaient une sérologie positive, 9 avaient une réponse T efficace).

Autre élément: 28% des donneurs en 2019 pré-pandémie avaient des LT dirigés contre une des protéines étudiées du SARS-CoV-2, immunité croisée partielle pré-existante?

Limites: Etude transversale, limitée en terme de suivi clinique et du nombre de donneurs (n=206). Il reste à déterminer si la réponse robuste des lymphocytes T mémoire en l'absence d'anticorps circulants détectables peut protéger contre les formes sévères de COVID-19.



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

07
11,2020

Adressez-nous vos remarques, commentaires, photos: cyril.quemeneur@aphp.fr