

Newsletter COVID-19

Numéro 21

Le mardi 29 Septembre 2020

Dans cette newsletter, Un nouvel éclairage sur l'utilité des corticoïdes et sur le (dernier ?) espoir dans l'utilisation d'une technique d'oxygénation extracorporelle pour les patients les plus graves : l'ECMO. Une mise au point sur l'immunité collective aux Etats-Unis, un nouveau facteur de risque biologique identifié et l'incidence des complications digestives (dont on parle peu) dans la COVID-19 terminent cette lettre. Pour les curieux qui aimeraient décortiquer les articles originaux cités dans cette lettre, il suffit de m'envoyer un mail. Idem pour ceux qui veulent s'inscrire sur la liste de diffusion. Bonne lecture !

Frédéric Adnet

frederic.adnet@aphp.fr

MOTS CLES DE CETTE LETTRE

COVID-19, corticoïdes, immunité collective, ECMO, complications digestives, anisocytose

TRAITEMENT

Une confirmation, les corticoïdes, ça marche !

Pour l'instant, il semble que seuls les traitements symptomatiques (modalités d'administration de l'oxygène et de ventilation, anticoagulation, corticoïdes) semblent avoir un réel impact sur la mortalité associée au COVID-19. En ce qui concerne les corticoïdes, une

méta-analyse d'essais randomisés qui vient de confirmer leurs intérêts a été publiée dans le *JAMA* (*JAMA ; 2 Septembre 2020*). Ce travail rassemble 7 essais randomisés dans 12 pays testant l'utilisation des corticoïdes (dexaméthasone, hydrocortisone, méthylprednisolone) chez des patients COVID+ graves admis en réanimation (N=1.703). Les études sélectionnées ne présentaient pas de biais d'hétérogénéité majeur. Il y eut 222 décès parmi les 678 patients dans le groupe corticoïdes (33%) et 425 décès parmi les 1.025 patients dans le groupe contrôle (41%). Ceci correspond à une réduction significative de la mortalité de 34% (OR=0,66 ; IC_{95%}[0,53-0,82]) (Schéma). Les corticoïdes sont maintenant considérés comme un « *standard of care* » dans le traitement des COVID-19 graves. La dexaméthasone semble la molécule la plus efficace à la posologie de 6 mg par jour.

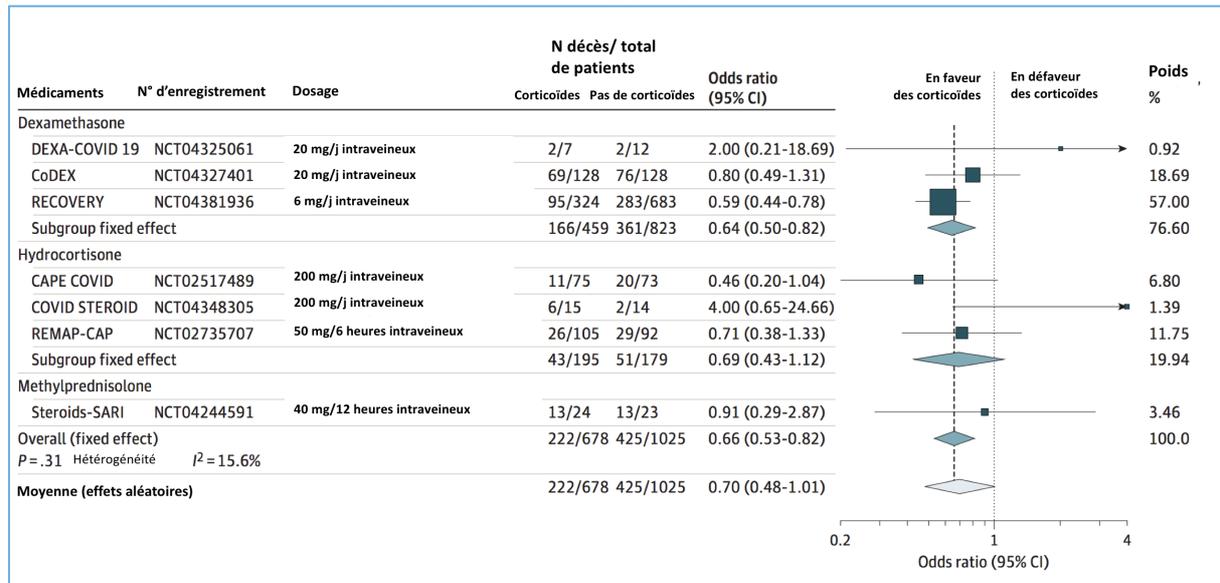


Schéma : résumé des 7 essais randomisés testant l'utilisation des corticoïdes sur la mortalité chez des patients COVID-19+ graves en réanimation.

L'ECMO : quel sont les résultats ?

Parmi les modalités d'oxygénation, le recours à l'ECMO (*Extra-Corporeal Membrane Oxygenation*) concerne les patients les plus graves pour lesquels il existe une hypoxie réfractaire à tous les traitements classiques. C'est une thérapeutique de la dernière chance. Cette ECMO consiste à oxygéner le sang à partir d'un circuit extracorporel, veino-veineux ou, plus rarement, artériovoineux. Il s'agit souvent de la tentative de dernier recours et c'est un traitement réservé, classiquement, avant la pandémie du COVID-19, aux syndromes de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) les plus sévères. Une grande étude de cohorte vient de publier les résultats en terme de mortalité des patients COVID-19+ mis sous ECMO (*Lancet ; 25 Septembre 2020*). La PaO₂/FiO₂ avant la mise sous ECMO était en médiane de 72 mm Hg (IQR = [59-94]). A partir des dossiers de 1.035 patients les auteurs ont trouvé une mortalité à 90 jours de 37,4% (IC_{95%}[30,4-40,4]). Il n'y avait pas de différence de mortalité à 90 jours entre les patients qui avaient les critères d'un SDRA et les autres dans cette cohorte (37,4% vs. 38%). Cette mortalité, importante, est conforme à la mortalité attendue avec

cette technique. Dans les rares essais randomisés avec cette technique, la mortalité diminuait de plus de 10% dans le groupe ECMO comparé aux techniques d'oxygénation classiques. Ainsi, le bénéfice escompté est similaire au bénéfice que l'on attend pour l'indication de cette technique aux patients gravissimes COVID-19+. [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

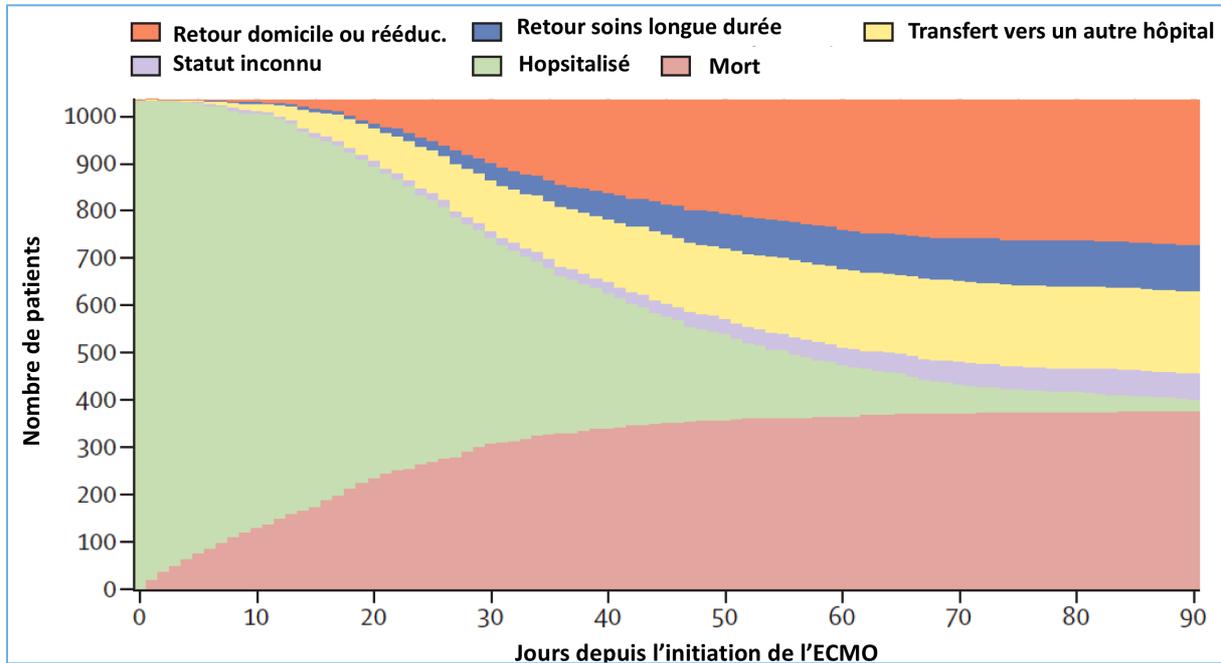


Schéma : devenir des patients COVID-19+ graves placés sous ECMO. La mortalité observée est comparable à la mortalité décrite pour les autres étiologies de la mise en place de l'ECMO

IMMUNITÉ

Immunité collective : on en est où ?

L'immunité collective constitue sans aucun doute un frein à la pandémie du COVID-19. On sait que cette immunité est efficace au moins quelques mois devant le très faible nombre de cas de réinfections décrites de manière certaine (seulement quatre à l'heure actuelle). Le problème, c'est que nous ne savons pas à partir de quel niveau cette immunité aurait un impact important dans la propagation du virus. Divers avis d'experts nous informent qu'un niveau de 60% pourrait arrêter le virus. Bon, une large enquête sérologique aux Etats-Unis a permis de faire le point sur le niveau d'immunité collective dans ce pays. En se basant sur du plasma prélevé chez 28.503 patients dialysés dans 1.300 centres de dialyse, des auteurs ont mesuré le taux d'anticorps anti-SARS-CoV-2 (*Lancet ; 26 Septembre 2020*). Ils ont ensuite, par une méthode d'appariement en tenant compte de l'âge, du lieu d'habitation, du sexe et de l'ethnie, estimé l'immunité collective dans la population des dialysés puis dans la population entière des Etats-Unis. La séropositivité a été trouvée égale à 8,0% (IC_{95%}[7,7-8,4]) dans la population testée (les échantillons de patients dialysés). Les auteurs ont déduit une estimation de séroprévalence (immunité collective) de 9,3%

(IC_{95%}[8,8-9,9]) dans la population américaine. La densité de la population est un facteur majeur puisque les régions à haute densité avaient un pourcentage de séropositivité augmenté d'un facteur 10,3 par rapport aux régions de faible densité. Rappelons que ces chiffres ne concernent que l'immunité humorale et il semble qu'une partie de la population avec une sérologie négative aurait une immunité cellulaire efficace. Ces chiffres sous-estiment probablement l'immunité collective aux Etats Unis. En France divers avis d'experts estiment la séroprévalence au SARS-COV-2 autour de 10%. Une enquête sérieuse serait la bienvenue !

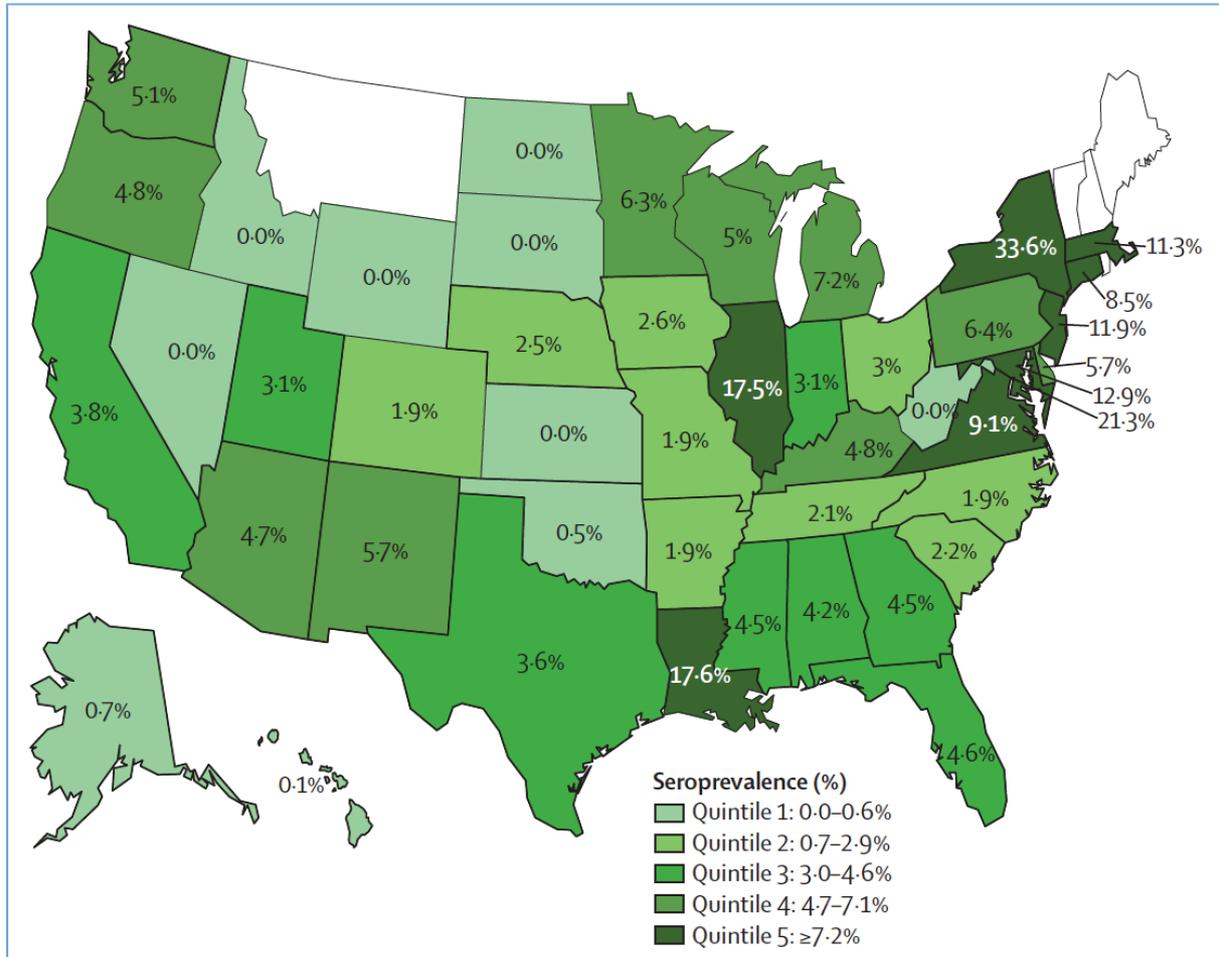


Schéma : pourcentage de sérologie positive anti-SARS-CoV-2 chez des patients dialysés (médiane 186 échantillons par Etat d'Amérique).

FACTEURS DE RISQUES

Les globules rouges : pas bon !

On sait que l'hypercoagulation, les D-dimères ou une CRP élevée sont des éléments de mauvais pronostic. Des auteurs se sont intéressés à la variation de la taille des globules rouges sur le pronostic des patients COVID-19+. On sait que pour beaucoup de maladies une distribution de la taille des globules rouges anormalement large peut être un facteur de

mauvais pronostic (insuffisance cardiaque ; bronchopneumopathie, sepsis etc.). Ce paramètre est mesuré en routine par l'indice de distribution des globules rouges (IDR). En étudiant une cohorte de 1.641 patients répartie dans 4 hôpitaux à Boston (Etats-Unis), ils ont mis en évidence une association entre mortalité du COVID-19 et l'anisocytose, c'est à dire une distribution anormalement importante de la taille des globules rouges définie par un IDR supérieur à 14,5% (*JAMA Network Open ; 23 Septembre 2020*). Ils trouvèrent une mortalité augmentée d'un facteur de 2,73 dans le groupe des patients avec un IDR > 14,5% (N=468) comparé aux patients avec un IDR normal (N=1.173). La mortalité passait en effet de 11% à 31% ! remarque intéressante, ce sur-risque était mis en évidence chez les patients qui avaient cette anisocytose à l'admission et chez ceux qui acquéraient cette anomalie au cours de leur hospitalisation. Cette sur-mortalité intéressait tous les patients quelles que soient leurs classes d'âge.

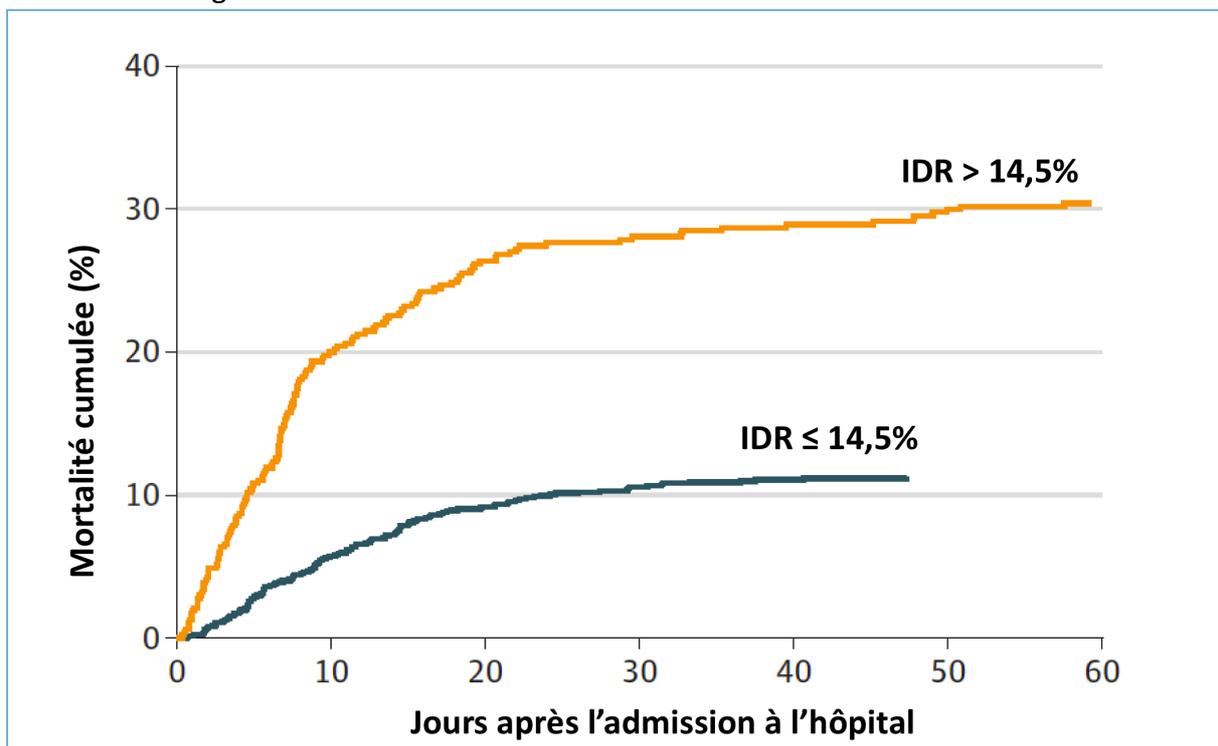


Schéma : courbes de mortalité entre les patients qui ont une distribution des volumes de globules rouges élevée (indice de distribution des globules rouges ou IDR > 14,5%) et ceux avec une distribution normale (IDR < 14,5%).

PHYSIOPATHOLOGIE

Et l'appareil digestif ?

On sait que la COVID-19 est une maladie essentiellement respiratoire depuis les premiers symptômes jusqu'au stade de détresse respiratoire. De plus en plus de travaux rapportent une fréquence élevée de complications cardiaques (morts subites, myocardites, péricardites, troubles du rythme...) ou cérébrales (encéphalites, AVC...) dans les formes

graves du COVID-19. Qu'en est-il de l'appareil digestif ? C'est l'objet d'une étude dans un article récent du JAMA (*JAMA ; 24 Septembre 2020*). Les auteurs ont comparé 242 patients COVID-19+ graves et ventilés mécaniquement à une série historique de 244 patients atteints d'un SDRA et ventilés mécaniquement en 2018 (et donc indemnes de COVID-19). Après un appariement par score de propension pour éliminer un maximum de biais confondants (92 patients sélectionnés dans chaque groupe), les auteurs ont mis en évidence une fréquence significativement beaucoup plus importante de complications gastro-intestinales dans le groupe COVID-19 (74% vs. 37%). Atteinte hépatique (55% vs. 27%), Iléus sévère (48% vs. 22%), ischémie mésentérique (4% vs. 0%). La COVID-19 dans sa forme grave apparaît de plus en plus comme une maladie affectant l'ensemble des organes vitaux.

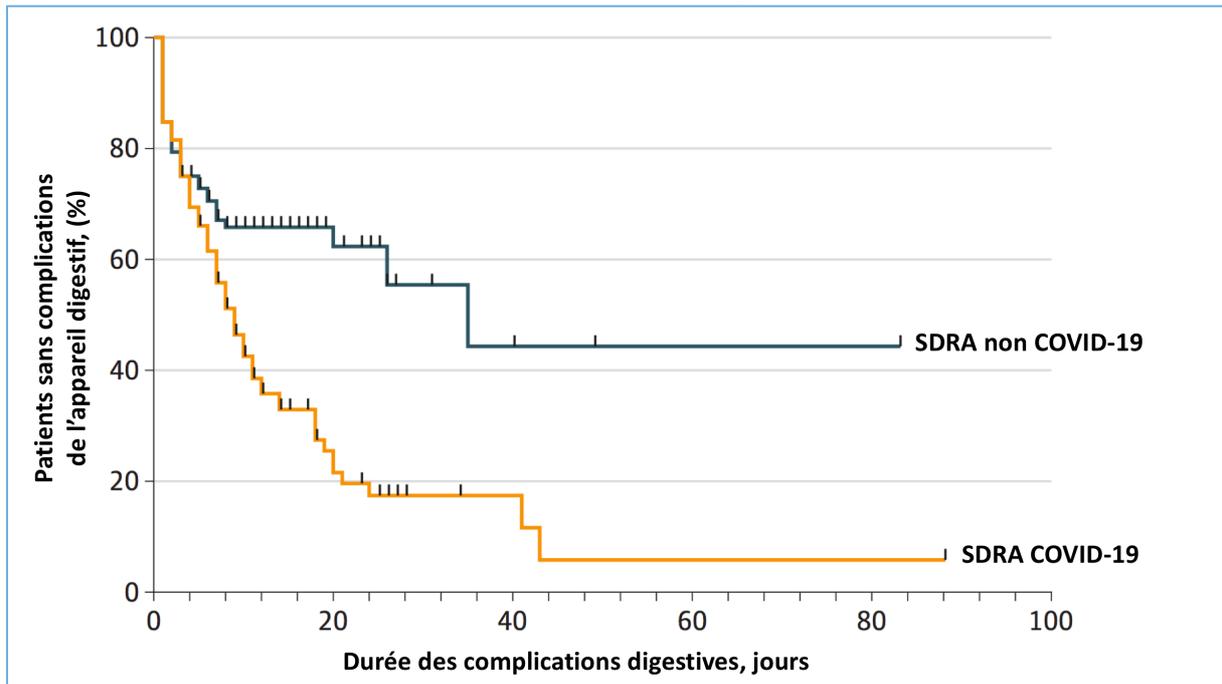


Schéma : pourcentage des patients ne présentant pas de complications de l'appareil digestif. On constate que les patients ayant un SDRA (Syndrome de Détresse Respiratoire de l'Adulte) associé à un COVID-19 ont beaucoup plus de complications de l'appareil digestif.