

Newsletter COVID-19

Numéro 2

Le vendredi 22 Mai 2020

Dans cette newsletter, nous ferons le point sur le syndrome de Kawasaki des enfants-COVID-19+ qui affole enseignants et parents. Si vous voulez de bonnes nouvelles, lisez le chapitre immunité ! Un traitement d'exception et quelques données épidémiologiques complètent 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, Kawasaki, choc cardiogénique, fibrinolyse, immunité cellulaire, macaques, vaccin, chiens, alcool

FORMES CLINIQUES

Kawasaki-like, myocardite, choc cardiogénique chez les enfants post-COVID-19

Le syndrome de Kawasaki, bien connu des pédiatres, survient par petites épidémies post-virales (grippe, parvovirus...). On sait que l'inflammation joue un rôle important dans la morbi-mortalité des formes graves de COVID-19. Récemment, un pic de syndromes inflammatoires inhabituels est survenu chez des enfants en France et en Europe. Au 12 mai 2020, 125 signalements. Après un pic observé en semaine 17, le nombre de nouveaux cas diminue actuellement de manière importante. Ces syndromes débutent environ 4 semaines après l'infection au SARS-CoV-2. Les manifestations cliniques peuvent entrer dans le cadre d'une maladie de Kawasaki (fièvre prolongée, érythème, œdèmes des extrémités, glossite, conjonctivite sèche, adénopathies) ou de myocardite avec un tableau de choc cardiogénique. Il y eut au moins deux décès (en France, un garçon âgé de 9 ans, présentant une comorbidité neuro-développementale et 1 cas en Angleterre). Le *Lancet* publie une petite série de 8 enfants atteints d'un syndrome défaillance cardiaque dans un contexte d'hyper-inflammation post-COVID-19 (*Lancet* ; 6 Mai 2020). La clinique était compatible avec un syndrome de Kawasaki (avec, en plus, un syndrome gastro-intestinal) associé à une instabilité hémodynamique nécessitant le recours à des médicaments vasoactifs (noradrénaline). Le tableau biologique comprenait une augmentation de la CRP, PCT, ferritine, D-dimères et parfois un syndrome d'activation macrophagique. Le dosage du pro BNP est intéressant dans ce contexte (tenir compte des normes en fonction de l'âge). Le traitement était essentiellement symptomatique associé à la perfusion d'immunoglobuline (2g/kg) pendant 24 heures (prudence en cas de choc cardiogénique).

Dans un autre article publié dans le *Journal of the American Medical Association (JAMA ; 13 mai 2020)*, des auteurs italiens ont comparé un groupe d'enfants avec un syndrome de Kawasaki avant l'épidémie du COVID-19 (N=19) avec un autre groupe présentant la même pathologie mais après l'épidémie (N=10). Les différences étaient, outre l'incidence plus élevée (30 fois plus, Cf. schéma), un âge plus élevé (7,5 ans versus 3 ans) et un état de choc plus fréquent (50% versus 0%). Une thrombopénie et une lymphopénie étaient aussi plus marquées dans le groupe des enfants post-COVID-19.

Les manifestations inflammatoires retardées sont fréquentes au cours des viroses chez l'enfant (y compris avec les autres coronavirus responsables de rhumes). La particularité pour le SARS-CoV-2, c'est l'inhabituelle fréquence et l'atypie des tableaux cliniques, avec, en particulier, des tableaux d'instabilité hémodynamique. [merci au Pr. Loïc De Pontual]

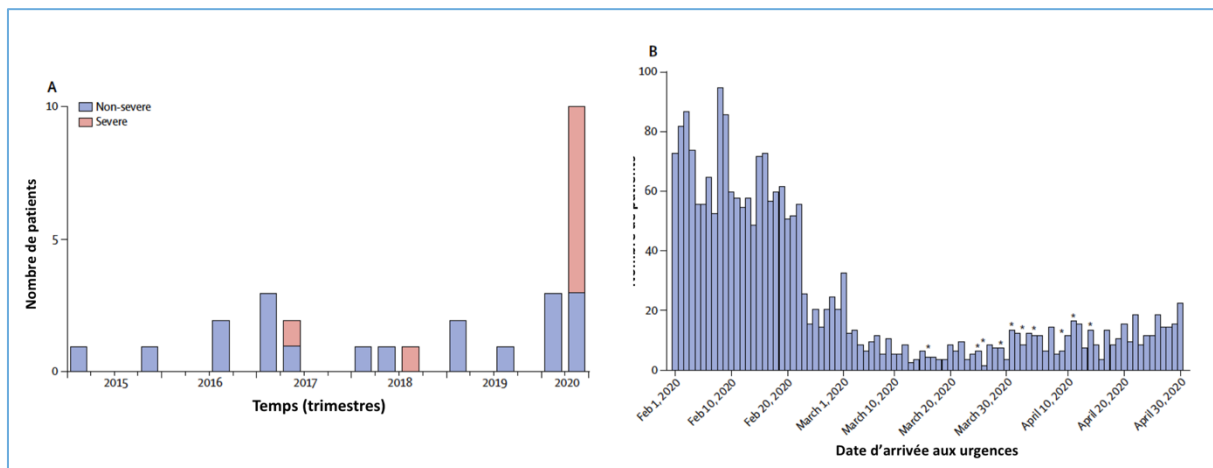


Schéma : comparaison du nombre de cas de syndrome de Kawasaki entre la période avant le COVID (à gauche) et en post-COVID (à droite) admis aux urgences de l'hôpital de Papa Giovanni XXIII, Italie.

MEDICAMENT

Fibrinolytique

On sait que pour les COVID-19 graves, un état d'hypercoagulation s'installe avec comme corolaire un risque majeur de thrombose. De multiples observations révèlent une incidence très élevée d'embolies pulmonaires et les séries d'autopsies mettent en évidence beaucoup de microthromboses surtout dans la circulation pulmonaire. Des auteurs révèlent dans un numéro du *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* une série de 5 patients COVID-19+ graves en hypoxémie réfractaire (PaO_2/FiO_2 compris entre 69 et 127 mm Hg) et avec des D-dimères supérieurs à $1500 \mu g.L^{-1}$ qui ont été traités par fibrinolyse sans preuve de l'existence d'une embolie pulmonaire. Ils reçurent 25 mg rtPA IVSE en 2 heures puis 25 mg IVSE pendant 22 heures. Tous les patients ont amélioré leurs paramètres ventilatoires et l'intubation a été évitée chez trois patients. Il n'y eut aucun décès. Etude de série de cas, très faible niveau de preuve. Je pense que c'est un traitement à utiliser en dernier recours après échographie cardiaque pour mettre en évidence une surcharge droite. [merci au Dr. Jocelyn Gravel]

IMMUNITÉ

Immunité cellulaire

Un article super-intéressant dans la prestigieuse revue *Cell* (*Cell* ; 20 mai 2020). Un peu difficile de lecture mais on va essayer de faire simple... Le SARS-CoV-2 présente de multiples cibles moléculaires pour l'action neutralisante de la réaction immunitaire. Citons la protéine S, M, N et d'autres récepteurs appelés nsps, ORF3a et ORF8. Les cellules responsables de l'immunité cellulaire sont les lymphocytes T (CD4⁺ et CD8⁺). Les chercheurs ont trouvé la présence de ces cellules actives et efficaces (neutralisantes) contre les cibles (protéine S et M) du SARS-CoV-2 chez 70% (CD8⁺) et 100% (CD4⁺) de patients convalescents du COVID-19. Cette découverte renforce l'opinion générale d'une immunité efficace chez les patients ayant contracté la maladie. La deuxième découverte concerne les patients n'ayant pas contracté le COVID-19. Les chercheurs ont trouvé des lymphocytes T (CD4 et CD8) actifs contre le SARS-CoV-2 dans du sérum prélevé entre 2015 et 2018 et donc non atteint du COVID-19 (schéma) ! Mais d'où viennent-elles ces cellules protectrices ? Et bien, et c'est cela qui est génial, elles viennent d'anciennes infections dues à des coronavirus « gentils » qui ne provoquent que des rhumes (CoV-OC43, CoV-NL63, CoV-HKU1, CoV-229E). **Il existe donc une immunité « croisée » entre les coronavirus « gentils » et le grand « méchant » (le SARS-CoV-2).** Ceci pourrait être un élément d'explication sur le fait que les enfants (toujours enrhumés) font moins de formes graves, et que l'immunité de la population générale est peut-être plus importante que ce que l'on croit. Ce serait aussi un argument qui pourrait expliquer l'existence de formes graves et pas graves. Passionnant... [merci au Pr. Yonathan Freund).

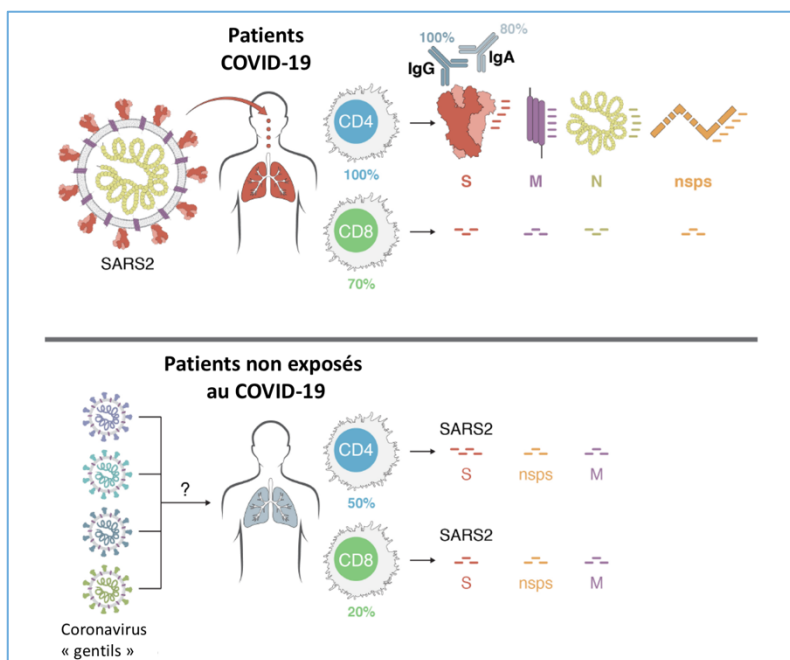


Schéma : (haut) les patients convalescents du COVID-19 développent une immunité cellulaire efficace par la présence de lymphocytes CD4 et CD8 agissant sur les cibles S, M, N, nsps ; **(bas)** Certains patients non exposés au SARS-CoV-2 possèdent aussi ces cellules qui peuvent reconnaître les mêmes motifs moléculaires du SARS-CoV-2 et donc possèdent une immunité efficace.

Echec de réinfection dans un modèle animal préalablement infectés

On sait que le macaque est un modèle animal du SARS-CoV-2 puisqu'il s'infecte et développe la maladie, en particulier la pneumopathie virale. Dans cet article de *Science* les chercheurs ont ré-inoculé des macaques qui avaient déjà été infectés et développé la maladie (*Science* ; 20 mai 2020). Neuf macaques ont été inoculés par le SARS-CoV-2 et ont développé une réponse immunitaire attestée par la sérologie. Trente-cinq jours après la première inoculation, alors que la charge virale était devenue indétectable, une seconde inoculation a été administrée à ces pauvres singes. La charge virale suite à cette deuxième inoculation était beaucoup moins élevée et souvent indétectable (réduction du pic d'anticorps d'un facteur 100.000). Encore un argument pour une immunité efficace !

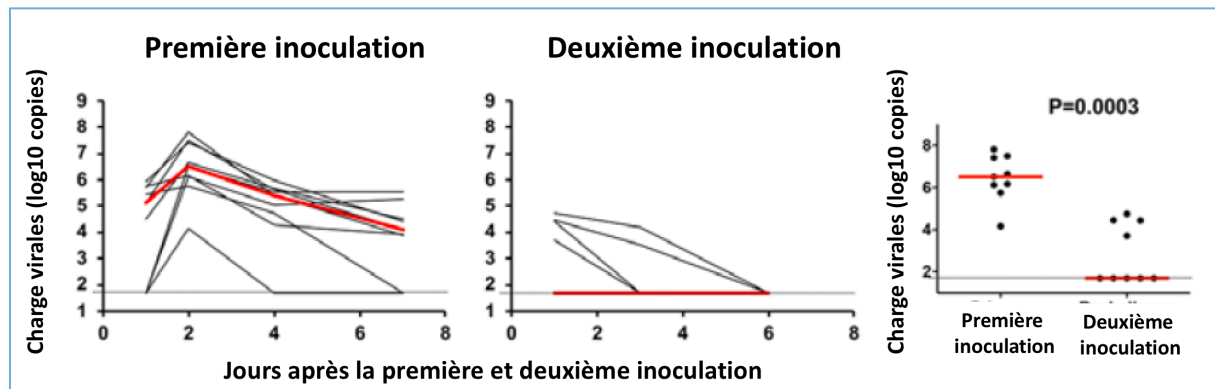


Schéma : évolution de la charge virale après première et deuxième inoculation (à J35). Les traits rouges représentent les moyennes, les traits noirs ; chaque singe. A droite : différence de la charge virale maximum entre les singes primo-infectés et la réinfection (baisse d'un facteur 100.000).

Un vaccin bien avancé

Les résultats d'un essai préliminaire (phase 1 : escalade de dose) sur un vaccin expérimenté chez les humains ont été divulgués par une société anglaise (*Moderna-media* ; 18 mai 2020). Un vaccin à base d'ARN messager (*mRNA-1273*) qui encode pour la protéine S du SARS-CoV-2, cible de la réponse immunitaire, a montré des résultats prometteurs : une séroconversion a été obtenue à 15 jours après 2 injections de ce vaccin à 45 adultes volontaires. Les taux d'anticorps étaient similaires aux taux observés chez des malades convalescents du COVID-19. Ces anticorps inhibaient la réplication virale dans un modèle de souris infectées par le SARS-CoV-2. Pas d'effets indésirables. La phase 2 (tolérance) va commencer et la phase 3 (efficacité) commencera en Juillet.

ANIMAUX DOMESTIQUES

Les chiens aussi !

Deux chiens (spitz nain et berger allemand) à Hong Kong ont été détectés positifs au SARS-CoV-2 après des PCR réalisées sur des prélèvements nasaux et oraux (*Nature* ; 14 Mai 2020). La sérologie était positive et le séquençage a démontré que ce virus était présent chez leurs maîtres humains qui avaient tous deux développé la maladie précédemment. Cet article démontre donc une contamination chez les chiens et une transmission efficace dans le sens humain vers toutou. Le Spitz est décédé probablement d'une insuffisance cardiaque préexistante, tandis que le berger allemand va bien. Les deux clebs n'avaient pas développé

de symptomatologie COVID-19. Si on résume ; le SARS-CoV-2 a été retrouvé chez la chauve-souris, le pangolin, le tigre, le chat, le furet, le hamster, le singe (macaque) et maintenant le chien. Les échecs d'inoculation ont été documentés chez le porc et la volaille (canards).

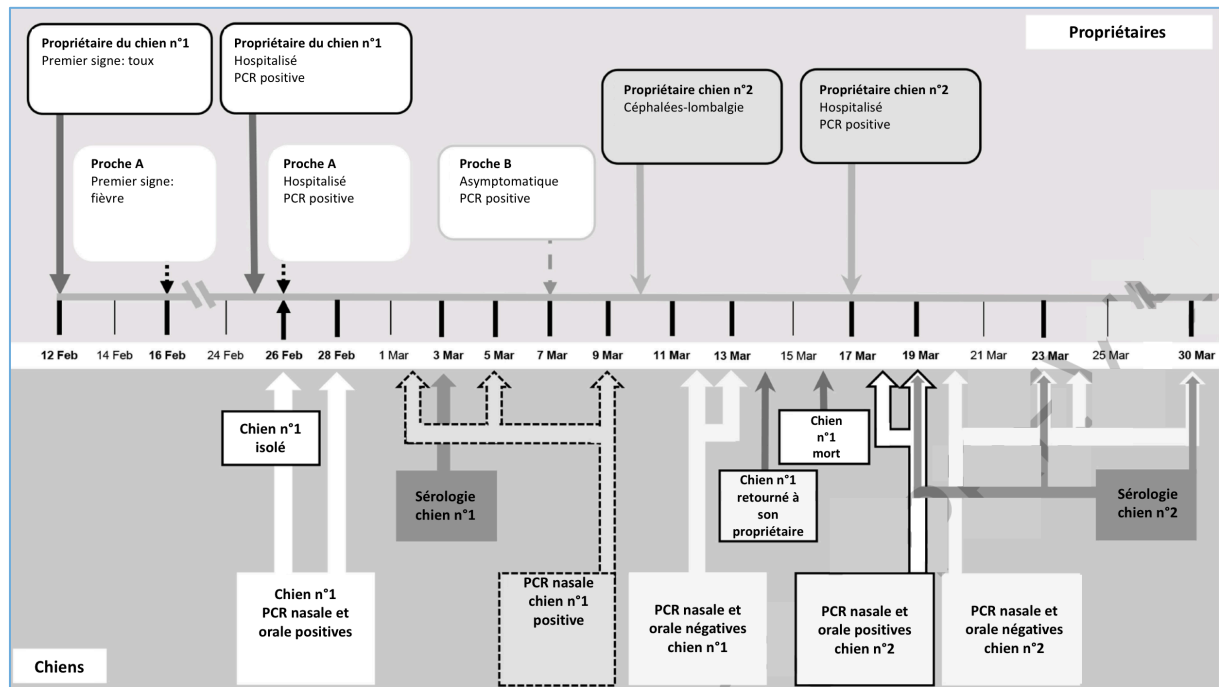


Schéma : historique de la contamination au SARS-CoV-2 des deux chiens par leurs propriétaires

EPIDEMIOLOGIE

Ou sont passés les infarctus ?

On a tous constaté que cette épidémie de COVID-19 impactait les autres urgences (Newsletter numéro 1). En particulier deux pathologies semblent avoir fait les frais de cette épidémie, ce sont les AVC et les infarctus du myocarde (IDM). Une lettre au *New England Journal of Medicine*, objective cette apparente décreuse des IDM en Californie du Nord (*NEJM* ; 19 mai 2020). Les auteurs constatèrent une diminution de 48% des IDM vus aux urgences ou en cardiologie passant d'une incidence de 4,1 pour 100.000 personnes/semaine (période pré-COVID-19) à une incidence de 2,1 pour 100.000 personnes/semaine pour les SCA ST+ (période COVID-19) et décroissance similaire pour les SCA non ST+. L'ordre de grandeur était le même lorsque l'on comparait 2019 et 2020 (schéma). Que s'est-il passé ? Nous savons que les patients ont peur de se faire infecter à l'hôpital, ainsi ils recourent moins aux services de santé. Ceci pourrait – en partie- expliquer la hausse des arrêts cardiaques extrahospitaliers observés pendant l'épidémie COVID-19. C'est probablement un élément qui contribue à la morbi-mortalité indirecte induite par cette épidémie.

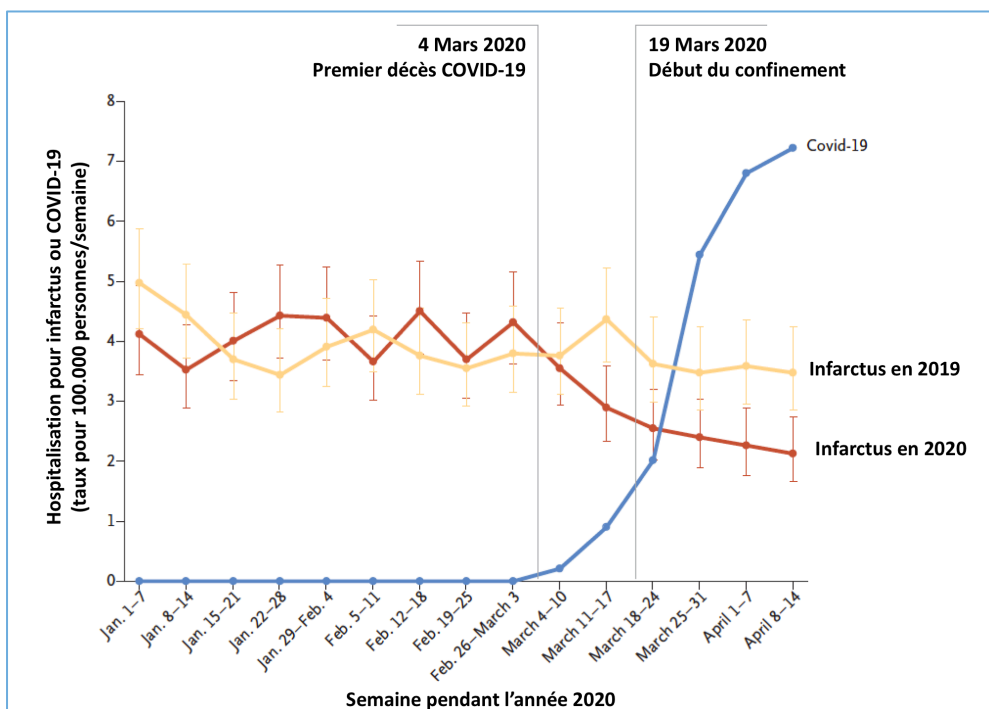


Schéma : taux d’hospitalisations pour infarctus et COVID-19 entre 2019 (trait jaune) et 2020 (trait rouge)

Hic !

L’année COVID-19, année des alcooliques ? Un article intéressant publié dans le *British Medical Journal* montre que les achats de bouteilles d’alcool ont progressé de 67% pendant le confinement (*BMJ* ; 20 mai 2020). Ces auteurs remarquent que l’augmentation des violences conjugales pendant le confinement est souvent liée à l’alcoolisation des agresseurs. Le confinement est aussi connu comme une période où le suivi des addictions devient plus difficile. Le stress aidant (perte d’emploi, peur de contamination, perte de revenu...), toutes les conditions sont réunies pour qu’une sur-consommation d’alcool soit constatée dans ces temps troubles. Bon, je vous laisse, c’est l’heure de l’apéro...