

Newsletter COVID-19

Numéro 5

Le 09 Juin 2020

Dans cette newsletter, nous verrons un nouvel épisode de la saga sur l'hydroxychloroquine. Une recherche non concluante sur l'injection de plasma de patients convalescents du COVID-19 est ensuite détaillée. Un travail sur le bénéfice de l'approche non invasive de la ventilation mécanique pour les COVID-19 graves a permis de sauver des vies. Enfin, la prévalence de la maladie thromboembolique et l'apport de l'échographie thoracique aux urgences sont rapportés dans ce numéro. 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, hydroxychloroquine, sérothérapie, ventilation non invasive, CPAP, autopsie, embolies pulmonaire, maladie thromboembolique, échographie thoracique

PREVENTION

La saga hydroxychloroquine

Dans un essai randomisé, en double aveugle, réalisé au Canada, les auteurs ont comparé un traitement préventif à base d'hydroxychloroquine (800 mg puis 600 mg après 6-8 heures, puis 600 mg/j pendant 4 jours) vs. Placebo chez des personnes exposées au SARS-CoV-2 (*NEJM* ; 4 Juin 2020). Ces personnes devaient être en contact avec des malades confirmés à moins de 2 mètres et plus de 10 minutes sans tenue de protection. Le critère d'évaluation était la survenue de signes cliniques du COVID-19 ou d'une PCR positive dans les 14 jours après exposition. Dans cette étude, 821 patients ont été inclus. Parmi eux 245 ont déclaré être exposés dans le cadre de la cellule familiale, 545 comme soignants et 31 dans le cadre professionnel. Seuls, moins de 3% des patients dans chaque groupe ont eu une confirmation de la maladie COVID-19.

Le résultat a montré qu'il n'y a pas de différence significative de la survenue de la maladie entre le groupe traité 12% (49/414) et le groupe placebo 14% (58/407). Il y eut 2 hospitalisations et aucun décès. Il y a eu plus d'effets indésirables mineurs dans le groupe traité. Essai bien conduit réunissant tous les critères du haut niveau de preuve. Les limites résident dans le peu de diagnostics certains dans les deux groupes, et la nature déclarative des expositions au virus. Néanmoins, Il semble clair que l'hydroxychloroquine n'a aucune action préventive sur la survenue du COVID-19 chez les personnes à risque.

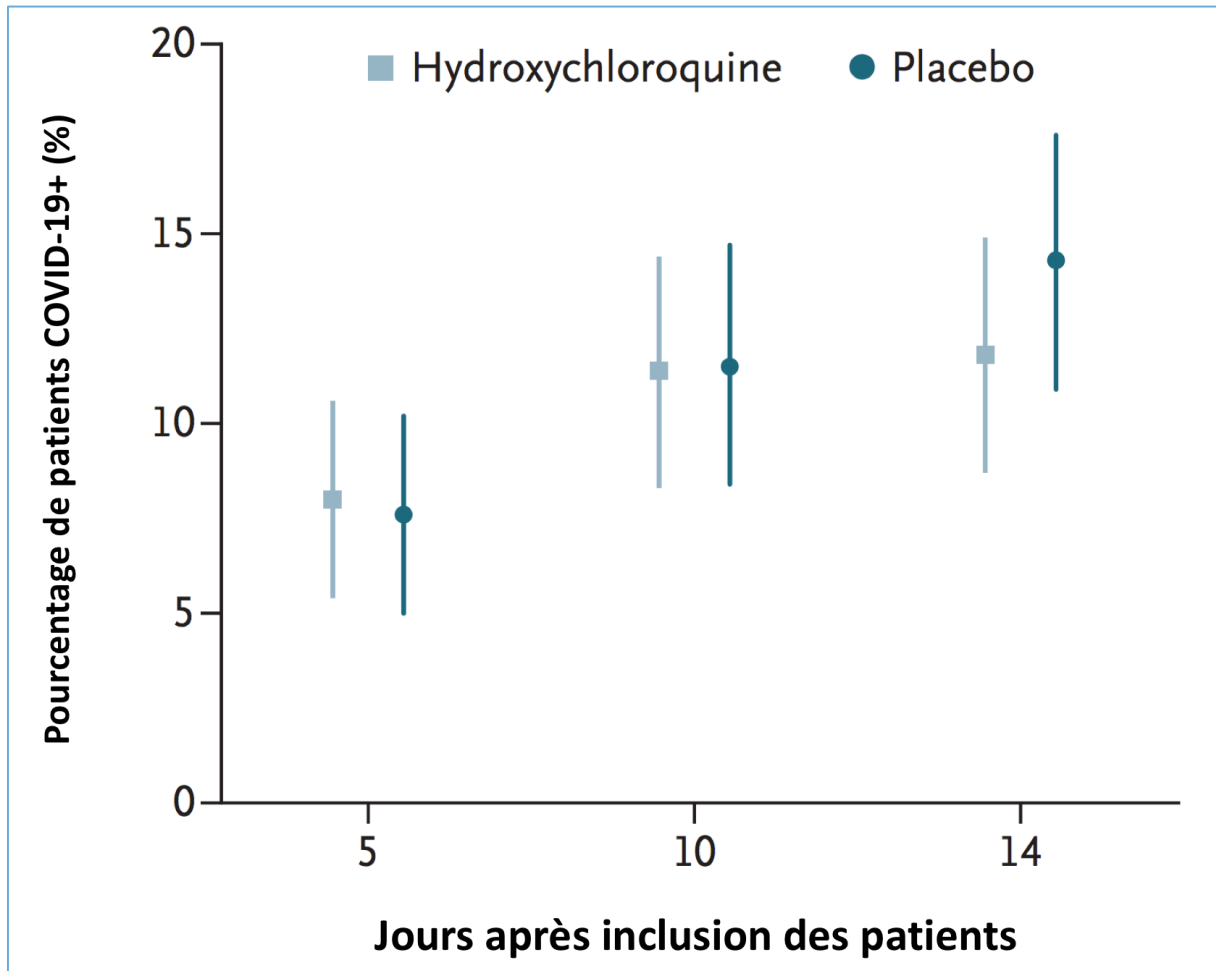


Schéma : Evolution du pourcentage de patients développant le COVID-19 en fonction d'un traitement par l'hydroxychloroquine ou par un placebo.

TRAITEMENT

Sérothérapie : fin de partie ?

Le traitement des patients COVID-19+ avec une forme grave par l'administration de plasma de patients convalescents avait suscité beaucoup d'espoirs. Il y eut plusieurs publications décrivant des succès en petits nombres puis quelques séries comparatives avec des résultats contrastés. Les résultats préliminaires (l'étude a été stoppée avant la fin du recrutement par défaut de malades) d'une étude chinoise multicentrique, randomisée

viennent d'être publiés (*JAMA* ; 3 Juin 2020). Cent trois malades ont été inclus sur les 200 initialement prévus. Un groupe bénéficiait d'une administration de plasma (N=52) et l'autre groupe n'avait que les soins standards (N=51). Le critère principal de jugement était une baisse de plus de deux points d'un score clinique comportant 6 points et qui variait de 1 (sorti vivant de l'hôpital) à 6 (décès). Ce critère était atteint chez 52% des patients du groupe plasma vs. 43% dans le groupe contrôle. Cette différence n'atteignait pas la significativité. La mortalité à 28 jours n'était pas non plus significativement différente (16% dans le groupe traité vs. 24%). Une analyse en sous-groupes a montré que les patients requérant une oxygénation non invasive constituaient le sous-groupe qui pouvait avoir un avantage par l'administration de ce traitement (schéma). Il est ici encore difficile de conclure puisque l'étude a été conçue pour inclure 200 patients, les différences observées, non négligeables, auraient pu avoir un vrai impact significatif avec la puissance initialement prévue par le plan d'analyse statistique.

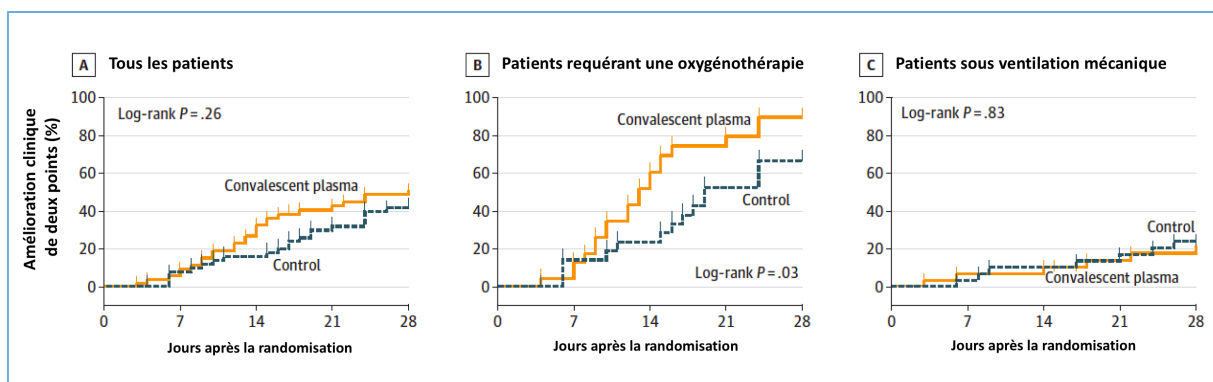


Schéma : pourcentage de patients montrant une amélioration clinique en fonction du temps dans trois sous-groupes : **(A)** tous les patients, **(B)** patients oxygène-dépendants, **(C)** patients sous ventilation mécanique.

Ventilation non invasive

Au début de l'épidémie, les patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë étaient rapidement intubés. L'indication d'une ventilation non invasive (VNI) ou de l'oxygène à haut débit n'était pas encouragée du fait d'un risque théorique de diffusion du virus par aérosol. Progressivement, devant la mortalité des patients intubés (près de 50%), les recommandations ont changé et les techniques non invasives étaient de nouveau encouragées pour éviter l'intubation. Dans une étude monocentrique, rétrospective, des auteurs français ont comparé deux groupes de patients dans une méthodologie de type « avant-après » (*Eur Respir J* ; *Sous Presse*). Dans le groupe historique (11 Mars - 23 Mars ; N=14), les patients ne bénéficiaient pas de VNI. Dans le groupe « après » (du 24 Mars au 8 Avril ; N=38), les patients bénéficiaient d'une VNI en mode CPAP avant une éventuelle intubation. Résultats : il existait une baisse significative du critère composite « décès ou intubation » dans le groupe « après » bénéficiant de la CPAP. Ce résultat va dans le sens de

l'utilisation d'une ventilation non invasive afin de passer un « cap » pour retarder au maximum l'intubation. Résultats encourageants mais étude associée à un faible niveau de preuve, monocentrique.

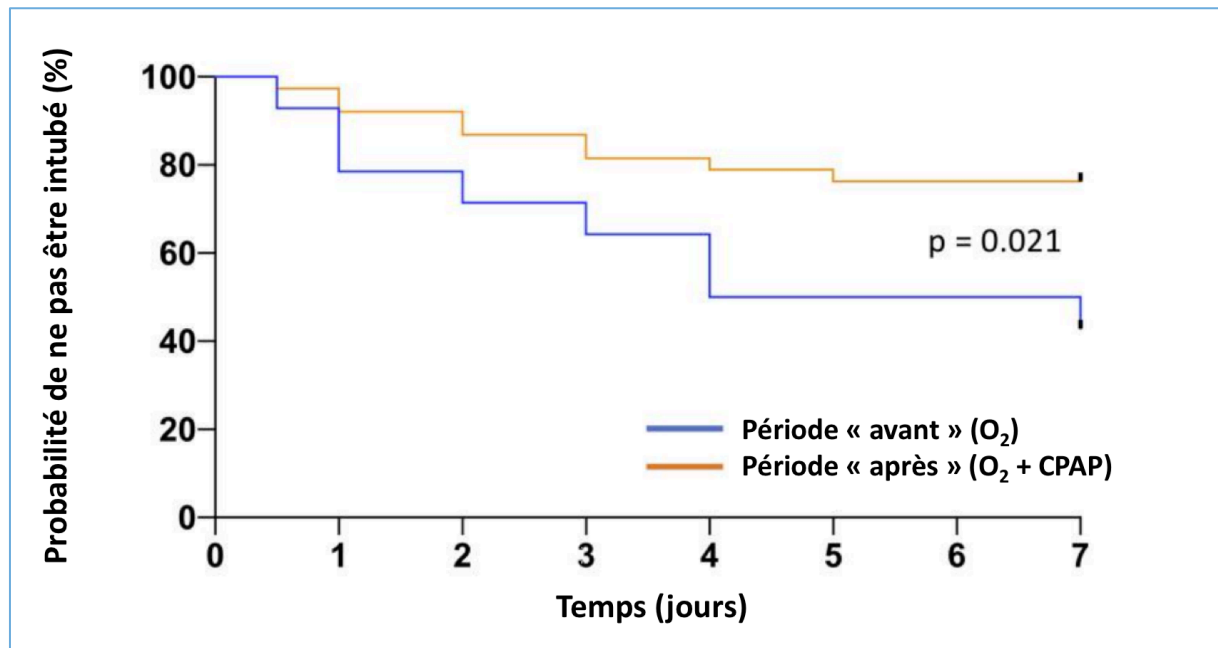


Schéma : probabilité de ne pas être intubé entre le groupe bénéficiant d'une ventilation par CPAP et celui bénéficiant d'une oxygénothérapie normobare.

PHYSIOPATHOLOGIE

Importance de la maladie thromboembolique

On sait que la réaction inflammatoire du COVID-19 entraîne une hypercoagulabilité et expose ainsi le patient à des risques d'accidents thromboemboliques. Deux articles récents soulignent ce risque très important. Le premier rapporte une série de 34 patients consécutifs COVID-19+ graves ventilés mécaniquement (*JAMA Network 29 Mai 2020*). Une thrombose profonde a été retrouvée chez 27 patients (79%). Parmi ceux-ci 18 (53%) avaient une thrombose bilatérale des membres inférieurs et 9 (26%) une thrombose proximale. Un autre article rapporte des autopsies de morts subites inexplicées chez des patients COVID-19 suspects (*Eur J Heart Failure ; Sous Presse*). Les auteurs ont comparé 64 patients COVID-19 suspects à un groupe contrôle (N=70) de patients victimes d'une mort subite inexplicée. Les résultats retrouvèrent 15 embolies pulmonaires proximales (17%) dans le groupe COVID-19 alors qu'il y en avait que cinq (7%) dans le groupe contrôle. Le taux de thrombose des

membres inférieurs était aussi plus important dans le groupe COVID-19 suspect. Au total, la hausse des arrêts cardiaques inexplicables reprobée pendant la pandémie pourrait être expliquée par une fréquence plus importante d'embolies pulmonaires.

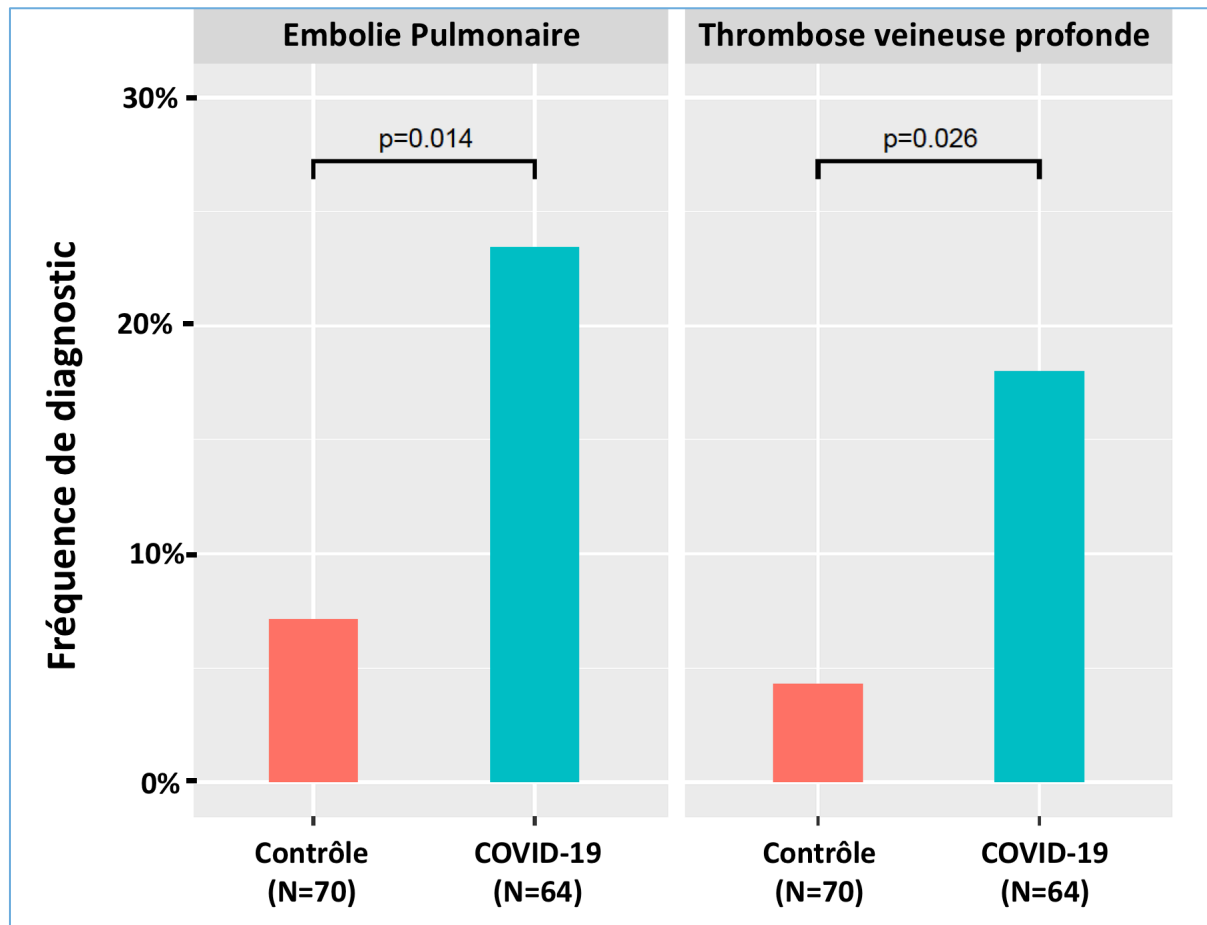


Schéma : diagnostics d'autopsies de patients victimes de morts subites inexplicées entre le groupe COVID-19 suspect (rouge) et un groupe contrôle (bleu)

DIAGNOSTIC

Performance diagnostique aux urgences

Une équipe française a cherché les éléments pouvant avoir une performance diagnostique pour le COVID-19 dans une étude observationnelle prospective monocentrique (*Ann Emerg Med; Sous Presse*). Ils ont inclus 391 patients dont 225 étaient COVID-19 confirmés. La probabilité clinique de diagnostic du COVID-19 était basée sur l'examen physique, la réalisation d'une échographie thoracique et d'une radio thoracique. Les éléments les plus performants pour le diagnostic positif étaient la présence de lignes B bilatérales à l'échographie thoracique associée à une anosmie avec un rapport de vraisemblance positif de 7,58 (ce qui signifie que ces signes sont 7,58 fois plus présents lorsque la personne est malade par rapport à une personne non malade). L'absence de ces signes est associée à un rapport de vraisemblance négatif de 0,33 (ce qui signifie que l'absence de ces signes est 3 fois plus présente lorsque le patient n'est pas malade par rapport à un patient malade).