

Newsletter COVID-19

Numéro 13

Le mardi 04 Août 2020

Dans cette newsletter, les recommandations pour le traitement avec le remdesivir. Des informations contradictoires sur les enfants porteurs de SARS-CoV-2. La pauvreté de la recherche clinique sur le COVID-19 qui brille par sa quantité mais pas par sa qualité. Pour finir, une étude inquiétante sur les séquelles inflammatoires cardiaques du post-COVID. 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, remdesivir, formes pédiatriques, recherche clinique, péricardite post-COVID.

TRAITEMENT

Remdesivir : les indications mieux définies

Le remdesivir est un médicament qui suscite bien des espoirs après une étude randomisée montrant qu'il réduit le temps pour l'amélioration des symptômes chez les patients porteurs de la forme grave du COVID-19. Rappelons que le remdesivir est un médicament antiviral initialement développé contre le virus Ebola et qui agit par inhibition de la RNA transcriptase. L'effet sur la mortalité n'est cependant pas clair, en tout les cas pas

très important. Une mise au point récente du *BMJ* a permis de définir les indications pour ce médicament (*BMJ*; 30 juillet 2020). Il doit être administré aux patients en détresse respiratoire caractérisée par une fréquence respiratoire supérieure à 30 cycles par minute, une SpO₂ < 94% en air ambiant ou ayant une indication à l'admission en réanimation. La posologie recommandée est de 100 mg IV par jour pendant 5 à 10 jours. Les contre-indications sont une insuffisance rénale (DFG < 30 mL/min.) ou hépatique définie par un taux d'ALAT supérieure à 5N. Cette recommandation est du type « faible niveau de preuve » et les auteurs insistent sur la nécessité d'autres études randomisées pour augmenter le niveau de preuve (ou bien infirmer cette recommandation). Bref, pas très convaincant tout ça !



Schéma : résumé des recommandations concernant l'utilisation du remdesivir.

EPIDEMIOLOGIE

Les enfants sont-ils transmetteurs : oui ou non ?

Il y avait un certain consensus dans la littérature pour dire que les enfants étaient peu transmetteurs du SARS-CoV-2. Bon, hé bien ce n'est pas cette étude qui va clore le débat ! Publié dans la très respectueuse revue *JAMA Pediatrics*, les auteurs trouvent que la charge virale détectée par PCR est plus importante chez les enfants de moins de 5 ans (*JAMA Pediatrics*; 30 juillet 2020). Les chercheurs ont collecté 145 PCR nasopharyngées de patients entre 1 mois et 65 ans avec des symptômes légers de COVID-19. Les auteurs ont divisé les patients en trois groupes : moins de 5 ans (N=46), 5-17 ans (N=51) et plus de 17 ans (N=48). Ils ne trouvèrent aucune différence entre la charge virale des deux derniers groupes (adultes et 5-17 ans) et des charges virales significativement beaucoup plus élevées (10 à 100 fois supérieures) dans le groupe des moins de 5 ans (Schéma). Etude a prendre tout de même

avec des pincettes : faible effectif, une PCR positive ne veut pas dire que le patient soit contaminant (la PCR mesure de l'ARN pas le virus vivant et infectant). Cette étude doit nous amener à réfléchir de nouveau sur le rôle des enfants dans la propagation de la maladie.

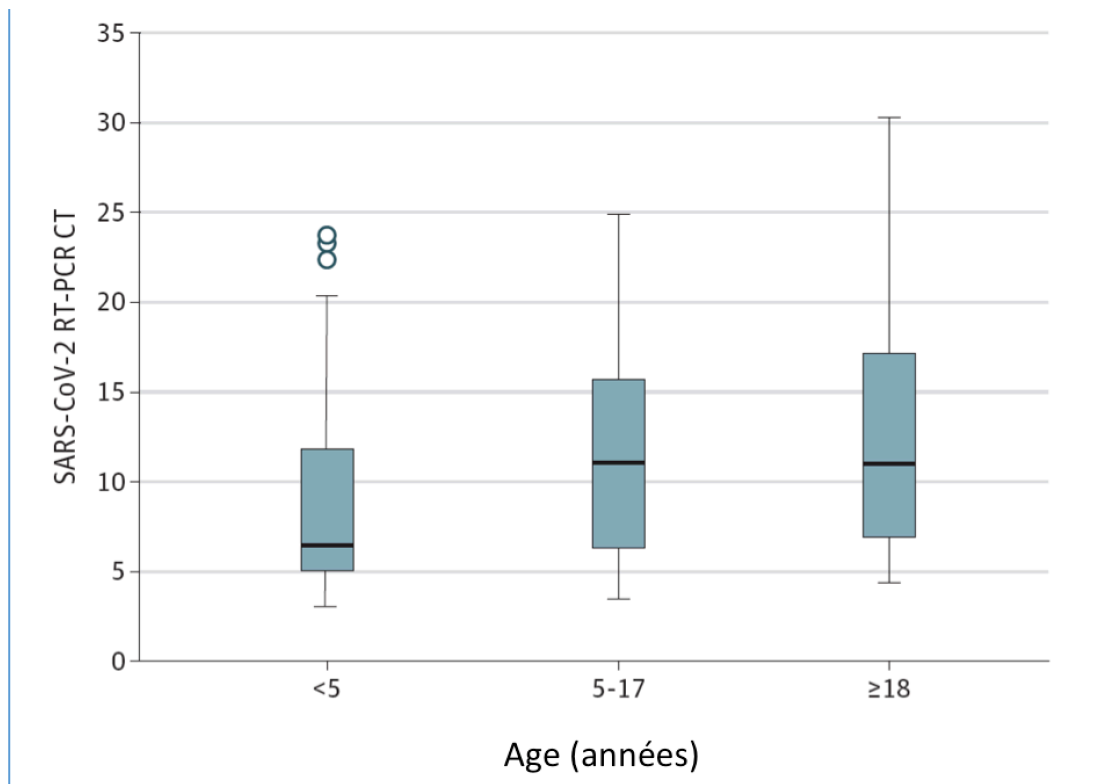


Schéma : Nombre de cycle d'amplification (CT) pour détecter l'ARN du SARS-CoV-2. Attention plus le chiffre est bas, plus la charge virale est importante ! Si le CT est entre 10 et 20, alors la charge virale est très élevée, et le risque de contagiosité élevé. Au contraire, un CT entre 30 et 40 signifie qu'il y a très peu de virus dans le prélèvement et que le risque de contagiosité est très faible. Résultats pour le groupe < 5 ans (6,5 ; IC_{95%}[4,8-12,0]), 5-17 ans (11,1 ; IC_{95%}[6,3-15,7]) et plus de 17 ans (11,0 ; IC_{95%}[6,9-17,5]).

RECHERCHE CLINIQUE

Niveau de qualité de la recherche clinique

Des auteurs se sont intéressés au niveau de qualité des articles de recherche clinique déclarés sur le COVID-19 (*JAMA internal Medicine* ; 27 Juillet 2020). Ils ont analysé 1.551 essais enregistrés. Le constat est désespérant. Seules, moins de la moitié (42,8% ; 660/1551) des recherches répondaient aux critères d'un essai randomisé contrôlé. Les trois-quarts de ces essais (76%) étaient monocentriques c'est-à-dire que les patients n'étaient inclus que dans un seul centre, ce qui constitue une vraie faiblesse. La mortalité ne figurait comme critère principal que dans 33% des recherches interventionnelles alors que c'est LE critère

lourd et incontestable pour cette pathologie. Seuls, 29% des essais interventionnels utilisaient un placebo. En tout, seuls 24 essais (1,5% !) réunissaient tous les critères pour un niveau de preuve très élevé. La plupart incluait moins de 500 patients laissant douter de la possibilité d'avoir la puissance nécessaire pour démontrer un effet sur un critère fort comme la mortalité (Schéma). De plus, la nouvelle manie de publier en « preview » des articles non reviewés participe à la confusion ambiante. Au total, une recherche désordonnée, massive mais plutôt à la quête d'un résultat rapide sans respecter le b.a.ba de la méthodologie de la recherche clinique de qualité. On n'est pas sorti de la confusion régnante dans les annonces de médicaments miracles !

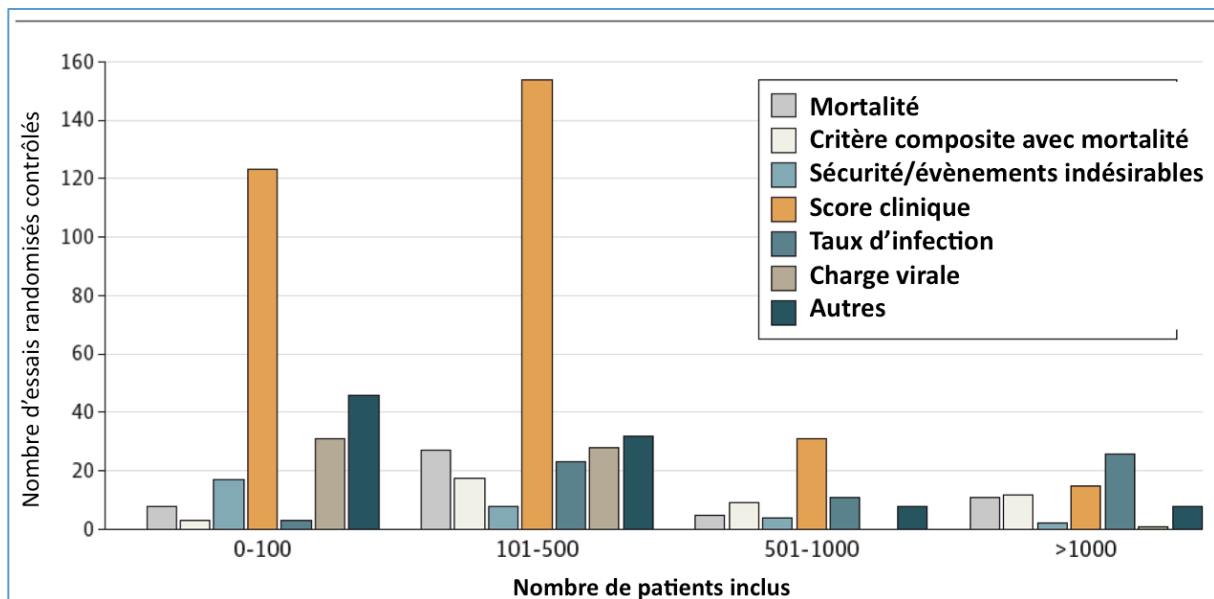


Schéma : distribution des essais randomisés contrôlés en fonction du critère principal d'évaluation et du nombre de patients à inclure. On remarque la faiblesse des essais utilisant la mortalité avec un grand nombre de patients (> 500). Le critère le plus faible qui est le score clinique (car dépend du clinicien qui évalue le patient) est le critère le plus utilisé.

POST-COVID

Péricardite séquellaire post-COVID-19?

Beaucoup d'arguments plaident en faveur d'une réaction inflammatoire qui traîne après la fin de la maladie COVID-19. En particulier, une part non négligeable de patients décrivent des douleurs thoraciques à distance de la maladie. Des auteurs ont entrepris une étude observationnelle systématique par imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque chez 100 patients tirés au sort, 71 jours après la guérison clinique du COVID-19 (*JAMA Cardiology*; 27 Juillet 2020). Ils ont été comparés à 50 volontaires sains et 57 volontaires ayant les mêmes facteurs de risques. Parmi les 100 patients post-COVID-19, 20% avaient des douleurs thoraciques et 10% une dyspnée d'effort. Résultats : 78% des IRM étaient anormales et 60% montraient des signes en faveur d'une péricardite, chiffres bien

sur significativement supérieurs aux volontaires sains. La troponine était modérément élevée chez 71 patients. Des lésions de types inflammatoires ont été retrouvées dans les prélèvements du péricardique des patients les plus sévères.

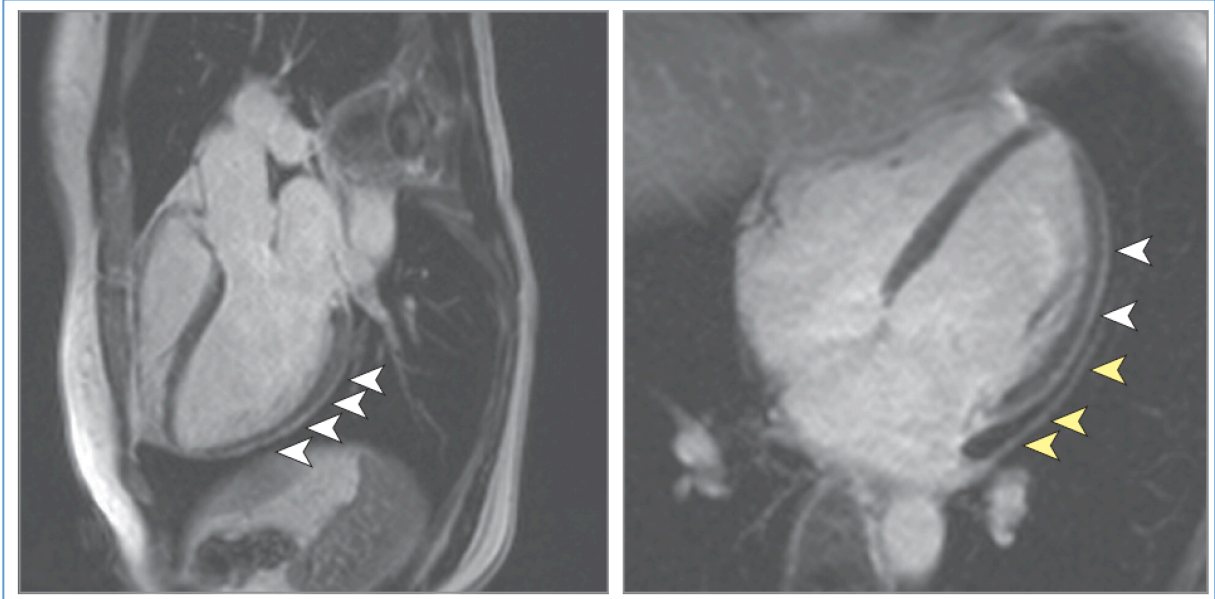


Schéma : coupes cardiaques en IRM avec injection de gadolinium montrant des infiltrations compatibles avec des lésions de péricardite et myocardite (**flèches jaunes et banches**) chez des patients considérés comme guéris du COVID-19.